

# HIPERTENSIÓN PORTAL NO CIRRÓTICA POR DIDANOSINA: UNA CAUSA INFRECUENTE DE HEMORRAGIA DIGESTIVA.

J. Gómez-Rubio<sup>1</sup>, AB Bárcena-Atalaya<sup>2</sup>, L. Macías-García<sup>3</sup>, F. Lozano de León-Naranjo<sup>1</sup>, J. Gómez Mateos<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Unidad Clínica de Medicina Interna, <sup>2</sup>Servicio de Urgencias, <sup>3</sup>Servicio de Anatomía Patológica,

<sup>4</sup>Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas y Microbiología. Hospital Universitario de Valme. Sevilla.

## Resumen

La hipertensión portal no cirrótica (HPNC) es un desorden hepático infrecuente pero potencialmente grave que ocurre en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con exposición prolongada a didanosina (DDI). Se postula que la DDI induce venopatía portal obliterativa que conduce a hipertensión portal. Los pacientes afectados presentan desde alteraciones leves de la función hepática hasta signos de hipertensión portal, por lo que el diagnóstico y reconocimiento precoces son fundamentales para prevenir hemorragias digestivas potencialmente mortales. No obstante, por lo infrecuente del cuadro, habitualmente existe un retraso diagnóstico. El diagnóstico se realiza mediante biopsia hepática.

Se presenta un caso de HPNC en un paciente infectado por el VIH tras exposición prolongada a DDI con hallazgos histológicos de esclerosis portal. Existen pocos casos descritos de esta entidad en nuestro país.

**Palabras clave:** Hipertensión portal no cirrótica, didanosina, hepatotoxicidad.

## Abstract

Non-cirrhotic portal hypertension (NCPH) is a rare but potentially serious liver disorder that occurs in patients infected by the human immunodeficiency virus (HIV) with prolonged exposure to didanosine (DDI). DDI could induce obliterative portal venopathy leading to portal hypertension. Affected patients show from mild abnormalities of liver function to signs of portal hypertension, so early diagnosis and recognition are essential to prevent life-threatening gastrointestinal bleeding. However, due to its rare occurrence, there is usually a delay in diagnosis. The diagnosis is made by liver biopsy.

We report a case of NCPH in a patient infected by HIV after a prolonged exposure to DDI with histological findings of portal sclerosis. There are few reports of this entity in our country.

**Keywords:** Non-cirrhotic portal hypertension, didanosine, hepatotoxicity.

## Caso clínico

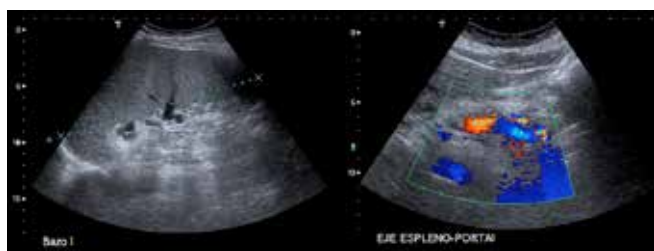
Mujer de 42 años diagnosticada en 2005 de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en categoría A3 (cifra de linfocitos CD4+ de 515 células/uL y carga viral plasmática de 20 copias/mL). Inició tratamiento antirretroviral con didanosina (DDI), lamivudina (3TC) y nevirapina (NVP). En 2009 cambió el régimen de tratamiento a efavirenz (EFV), emtricitabina (FTC) y tenofovir (TFC) coformulados a dosis fijas por lipodistrofia severa relacionada con antirretrovirales. Negaba hábitos tóxicos, incluido consumo de

### CORRESPONDENCIA

Jose Gomez Rubio  
jogoru1@hotmail.com

alcohol. Durante el seguimiento los años previos en consulta, se había realizado serología para virus hepatotropos en dos ocasiones, ambas negativas. La paciente ingresa en el servicio de Medicina Interna por cuadro de astenia intensa de una semana de evolución y hematemesis con deposiciones melénicas. En la exploración física presentaba palidez cutánea y mucosa intensa, enlentecimiento del relleno capilar (superior a 2 segundos), sin estigmas de hepatopatía crónica. No se palparon adenopatías a ningún nivel. En la exploración abdominal llamaba la atención lipoacumulación abdominal, discreta hepatomegalia, a expensas del lóbulo hepático izquierdo, de consistencia media y no dolorosa a la palpación, sin ascitis.

En el hemograma destacaba pancitopenia (hemoglobina 5,2 mg/dL, hematocrito 22,6%, leucocitos 1700 células/ul y plaquetas 54400 células/ul) con estudio de coagulación normal. Tras la transfusión de hemoderivados aumentaron la cifras de hemoglobina (9,8 mg/dL) y hematocrito (32,6%). En la bioquímica mostraba elevación de aspartato-aminotransferasa (AST: 63 U/L), alanina-aminotransferasa (ALT: 54 U/L), gamma-glutamil transpeptidasa (GGT: 190 U/L) y fosfatasa alcalina (FA: 170 U/L) con niveles de bilirrubina, perfil lipídico, proteína C reactiva, amilasa, función renal e iones normales. En la ecografía abdominal con doppler espleno-portal se objetivó un hígado discretamente aumentado de tamaño con signos de hipertensión portal y sin datos de descompensación hidrópica, circulación colateral en ligamentos gastroesplénico y gastrohepático y esplenomegalia congestiva (Figura 1) y la tomografía computarizada (TC) de abdomen mostró un hígado ligeramente hipertrofiado a expensas del lóbulo izquierdo, sin lesiones focales. Ante la sospecha de hemorragia digestiva alta de origen varicoso por hipertensión portal, se solicitó endoscopia digestiva alta (EDA) en la que se observaron varices esofágicas gruesas y sinuosas con signos de riesgo hemorrágico, varices gástricas subcardiales de gran tamaño y gastropatía leve por hipertensión portal. Cuatro días más tarde, presenta nuevo episodio de hematemesis con anemización, por lo que se inició tratamiento con somatostatina y se realizó EDA urgente en la que se procedió a esclerosis de las varices esofágicas y de la gástrica sin que presentara complicaciones inmediatas y con buenos resultados. Tras estabilización inicial, se inició tratamiento con betabloqueantes. Con los hallazgos de la ecografía abdominal, TC y EDA, se planteó un amplio diagnóstico diferencial (hepatitis virales, autoinmunes, tóxicas y metabólicas) y se solicitaron las pruebas complementarias orientadas a determinar la etiología del proceso que pudiera explicar el cuadro de hipertensión portal. En este sentido, la serología para virus hepatotropos (VHA, VHB, VHC,

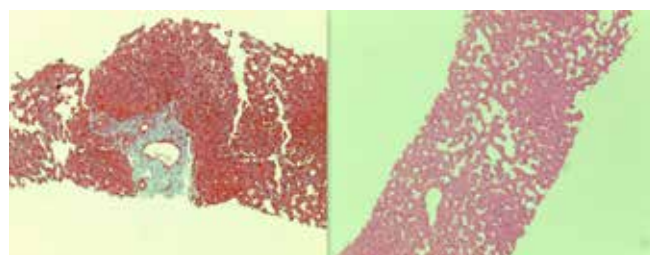


**Figura 1**

Esplenomegalia (170 mm) y circulación colateral en el eje esplenoportal (imagen de la derecha).

CMV, VEB) y los marcadores de autoinmunidad (AMA, ANA, SMA, antiLKM) fueron negativos. Los niveles séricos de ceruloplasmina, alfa-1-antitripsina y ferritina fueron normales, al igual que los valores de alfafetoproteína. En la elastografía de transición se obtuvo un valor de 5,3 KPa.

Finalmente, ante la normalidad de las pruebas complementarias y no disponer de diagnóstico se realizó biopsia hepática en la que la histología se identificaron áreas ensanchamiento fibroso portal y dilatación sinusoidal irregular medio zonal sin evidencia de inflamación ni cirrosis (Figura 2), sin que mostrara características de la hiperplasia nodular regenerativa (HNR). Por tanto, la presentación clínica, las alteraciones de las pruebas complementarias y los hallazgos histológicos orientaron a lesión hepática inducida por didanosina con desarrollo de venopatía esclerosante portal que condujo a HPNC en ausencia de otras causas de hepatopatía crónica.



**Figura 2**

Ensanchamiento fibroso portal; engrosamiento del tejido fibroso que rodea el espacio porta, véase dicho tejido teñido de azul con T. Masson (Técnica especial Tricrómico de Masson 20x). Derecha: cilindro hepático con dilatación de los capilares sinusoidales (HE 10x).

## Discusión

La HPNC es un desorden hepático inusual pero potencialmente grave descrito recientemente en pacientes con exposición prolongada a tratamiento antiretroviral, concretamente a DDI<sup>1,2,7</sup>. En enero de 2010 la FDA emitió una alerta sanitaria de la asociación de esta complicación asociada a DDI<sup>3</sup>.

La HPNC se caracteriza por un aumento de la presión en la vena porta de causa intrahepática en ausencia de cirrosis. No obstante, habitualmente el paciente es diagnosticado erróneamente de cirrosis, sobre todo si presenta coinfección por el virus de la hepatitis B ó C, lo que implica un retraso diagnóstico que puede tener graves consecuencias a largo plazo. Se han reportado casos de HPNC asociados a enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide, enfermedad de Sjögren, lupus eritematoso sistémico), neoplasias hematológicas (linfomas, leucemia mieloide crónica, policitemia vera) y tras tratamiento con determinados fármacos, como el metrotrexate, la azatioprina y la ciclofosfamida, por lo que no debería ser considerada de origen idiopático<sup>1,4</sup>. Se postula que la didanosina, fármaco implicado en el desarrollo de HPNC de nuestro paciente, produce daño del endotelio vascular portal por un mecanismo desconocido que conduce a venopatía portal obliterativa e hipertensión portal<sup>5</sup>. No obstante, a día de hoy, la patogénesis de esta enfermedad no está completamente aclarada.

Clínicamente, los pacientes se encuentran asintomáticos en etapas precoces y suelen presentar inicialmente alteración de la función hepática o incluso signos de hipertensión portal (ascitis, esplenomegalia, sangrados digestivos por varices esofágicas)<sup>6</sup>. Por el contrario, los signos de hepatopatía crónica son raros. Los hallazgos de laboratorio típicos incluyen aumento moderado de transaminasas con niveles normales de albúmina, bilirrubina y protrombina<sup>5</sup>. La esplenomegalia es el hallazgo ecográfico más frecuente y en la endoscopia digestiva alta se observan varices esofágicas en la mayoría de casos en el momento del diagnóstico. En nuestro paciente, el diagnóstico de hipertensión portal se retrasó hasta el primer episodio de hemorragia digestiva por varices esofágicas, lo que pone de manifiesto la relevancia de la lesión vascular hepática irreversible inducida por DDI pese a su interrupción años antes.

A tenor de las complicaciones potencialmente graves de la HPNC es un proceso que se ha de tener en cuenta en pacientes VIH con exposición prolongada a DDI y elevación transaminasas no explicada por otras causas. La biopsia hepática es imprescindible para establecer el diagnóstico, especialmente en las etapas iniciales de la enfermedad. Los hallazgos histológicos descritos en casos de HPNC por didanosina son la HNR y, menos frecuentemente la esclerosis hepatoportal<sup>5</sup>, esta última presente en la biopsia hepática del caso que se presenta. La fibrosis hepática avanzada no es típica de la HPNC. En cualquier caso no existen hallazgos patognomónicos<sup>8</sup>.

No existe tratamiento específico para la HPNC relacionada con DDI, por lo que la profilaxis de la hemorragia por varices esofágicas es el pilar fundamental, de la misma forma que en enfermos cirróticos. La ligadura con bandas por vía endoscópica y los betabloqueantes son efectivos en la prevención del sangrado agudo<sup>9</sup> mientras que la derivación intrahepática portosistémica transyugular (TIPS) es una alternativa en pacientes con hemorragias por varices esofágicas refractarias al tratamiento médico y endoscópico. El trasplante hepático se reserva para pacientes con complicaciones graves refractarias al tratamiento o con insuficiencia hepática progresiva.

La HPNC en pacientes infectados por el VIH es una condición de reciente diagnóstico que puede producir un sangrado digestivo alto con graves consecuencias para la vida del paciente. Es fundamental tener presente esta entidad en pacientes con exposición prolongada a DDI que presentan elevación prolongada de transaminasas, esplenomegalia o varices esofágicas ya que el diagnóstico precoz y la retirada del fármaco hepatotóxico es crucial para prevenir un daño hepático irreversible, según algunos autores, aunque existe controversia al respecto<sup>2</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Maida I, Núñez M, Ríos MJ, et al. Severe liver disease associated with prolonged exposure to antiretroviral drugs. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;42:177-82.

2. Martín-Carbonero L, Barreiro P, Mura MS, Babudieri S, Albertos S, García-Samaniego J et al. Antiretroviral-associated portal hypertension: a new clinical condition? Prevalence, predictors and outcome. *Antivir Ther* 2008;13:103-7.

3. FDA Drug Safety Communication. Serious liver disorder associated with the use of Videx/Videx EC (didanosine). Available from: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm199343.htm>. Accessed 29 Jan 2010.

4. Kovari H, Ledergerber B, Peter U, et al. Association of noncirrhotic portal hypertension in HIV-infected persons and antiretroviral therapy with didanosine: a nested case-control study. *Clin Infect Dis* 2009;49:626-35.

5. Vispo E, Morello J, Rodríguez-Novoa S, Soriano V. Noncirrhotic portal hypertension in HIV infection. *Curr Opin Infect Dis* 2011;24:12-8.

6. Cotte L, Bénét T, Billioud C, et al. The role of nucleoside and nucleotide analogues in nodular regenerative hyperplasia in HIV-infected patients: a case control study. *J Hepatol* 2011;54:489-96.

7. Schiano TD, Kotler DP, Ferran E, Fiel MI. Hepatoportal sclerosis as a cause of noncirrhotic portal hypertension in patients with HIV. *Am J Gastroenterol* 2008 Mar; 103(3):808-9.

8. Seijo-Rios S, García-Pagan JC. Hipertensión portal idiopática. *Gastroenterol Hepatol* 2010 Mar;33(3):179-90.

9. Sarin SK, Gupta N, Jha SK, Agrawal A, Mishra SR, Sharma BC et al. Equal efficacy of endoscopic variceal ligation and propranolol in preventing variceal bleeding in patients with non-cirrhotic portal hypertension. *Gastroenterology* 2010 Oct;139(4):1238-45.