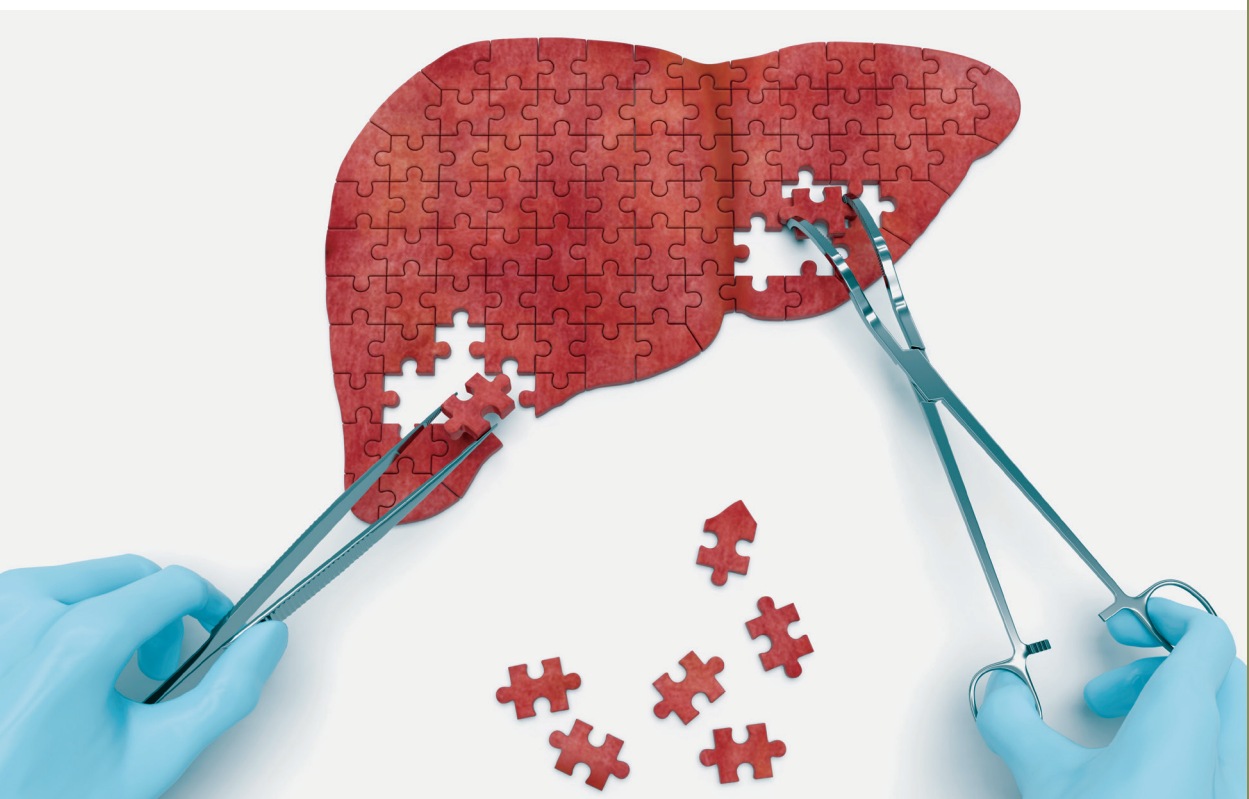


Temas selectos en hepatología: La visión de los expertos



Dr. Aldo Torre Delgadillo
Dr. Juan Francisco Sánchez Ávila

TEMAS SELECTOS EN HEPATOLOGÍA: LA VISIÓN DE LOS EXPERTOS

Curso transcongreso de hepatología
Semana Nacional de Gastroenterología 2018

Dr. Aldo Torre Delgadillo
Dr. Juan Francisco Sánchez Ávila

CONACYT
Registro Nacional de Instituciones y Empresas Científicas y Tecnológicas
Registro: 2016/17732

Dr. Aldo Torre Delgadillo
Dr. Juan Francisco Sánchez Ávila

Temas selectos en hepatología: La visión de los expertos es una publicación oficial de la Asociación Mexicana de Gastroenterología, A.C.
Los artículos y fotografías son responsabilidad exclusiva de los autores.
La reproducción parcial o total de este ejemplar sólo podrá hacerse previa aprobación de la Asociación Mexicana de Gastroenterología, A.C.
Toda correspondencia debe dirigirse a: Nicolás San Juan # 233, Col. Del Valle, Del. Benito Juárez, C.P. 03100, Ciudad de México. Tel. 5639 7052
Correo electrónico: amg@gastro.org.mx.
Impreso en México. El tiro consta de 300 ejemplares.

1ª edición
© 2018, Fernando de Haro y Omar Fuentes

Editado y publicado con la autorización de la Asociación Mexicana de Gastroenterología, A.C.
(AMG) por: AM EDITORES, S.A. DE C.V., a través de su sello registrado CLAVE EDITORIAL.

ISBN: 978-607-437-472-8



DIRECCIÓN DEL PROYECTO
Carlos Herver Díaz, José Eduardo Salinas de la Luz
y Esther Castillo Aguilar

PRODUCCIÓN
Laura Mijares Castellá

ARTE
Armando Cervantes Moreno, Vanesa Alejandra Vázquez Fuentes,
Paulina Cordero Mote, Laura Isabel Soler Navarro y Adriana Cárdenas Ocampo

CORRECCIÓN DE ESTILO
Adriana Guerrero Tinoco

PREPrensa
José Luis de la Rosa Meléndez

Paseo de Tamarindos 400 B, suite 109 Col. Bosques de las Lomas, C.P. 05120
Ciudad de México, Tel. 52(55) 5258 0279
ame@ameditores.com / www.ameditores.com

PRÓLOGO

Los avances observados en el área de la hepatología han sido fascinantes en los últimos años. Por mencionar algunos ejemplos, ahora podemos curar la hepatitis C, lo que es uno de los avances más significativos de historial de la medicina. La enfermedad por hígado graso no alcohólico se ha convertido en una epidemia mundial que ha desplazado a otras causas como el principal origen de la cirrosis. El trasplante hepático es una realidad en nuestro país y se sigue luchando por que sea accesible a la mayoría de los enfermos.

Es fácil entender por qué es necesario hacer un curso que le permita al gastroenterólogo y a todo el profesional interesado, poner al día sus conocimientos en esta disciplina. En esta edición de la Semana Nacional de Gastroenterología he invitado al Dr. Aldo Torre Delgadillo, un líder mundial en la especialidad, para que convoque a un grupo selecto de profesores nacionales e internacionales y nos ofreciera un curso de actualización de gran calidad. Pero el Dr. Torre fue mucho más allá y con la ayuda de muchos jóvenes talentosos elaboró esta obra que no solo contiene gran parte del curso trans-congreso de posgrado 2018, sino algunos otros temas complementarios para deleite del lector.

La agradezco a Aldo y a todo su equipo de trabajo este gran esfuerzo editorial. Quienes tenemos la fortuna de leer este libro hemos encontrado información invaluable que nos ayudará, no sólo a apuntalar nuestros conocimientos, sino que nos motiva a seguir con interés el vertiginoso desarrollo de la hepatología para el bien de nuestros enfermos. Disfrútenlo.

Dr. Ramón I. Carmona Sánchez
Presidente AMG 2018

EDITORES

Dr. Aldo Torre Delgadillo

Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático
Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”
Ciudad de México, México

Dr. Juan Francisco Sánchez Ávila

Profesor de Cátedra. Especialidad Médica en Medicina Interna
División de Posgrados Clínicos. Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
Tecnológico de Estudios Superiores de Monterrey, Monterrey Nuevo León
Miembro de Sistema Nacional de Investigadores

LISTA DE AUTORES

Dr. Jonathan Aguirre Valadez

Medicina interna Hospital Inglés ABC
Gastroenterología Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”
Ciudad de México, México
Estancia en investigación en la unidad de trasplantes del hospital Clinic, Barcelona
Máster en investigación clínica de enfermedades hepáticas, Universitat Barcelona

Dr. David Aguirre Villareal

Departamento de Neurología e Infectología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”
Ciudad de México, México

Dr. Francisco Barrientos Medina

Departamento de Gastroenterología y endoscopia gastrointestinal
Centro Médico ISSEMYM, Metepec, Estado de México

Dra. Marina Berenguer

Liver Transplantation and Hepatology Unit, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe,
University of Valencia and La Fe University Hospital and CIBERehd
(Network of Biomedical Research in Liver and Gastroenterology Diseases)
Valencia, Spain



Dr. Daniel A. Calle Rodas

Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático
Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"
Ciudad de México, México

Dra. Alma Delfina Cano Contreras

Departamento de Gastroenterología del Hospital Juárez de México
Ciudad de México, México

Dr. Diego Luis Carrillo Pérez

Departamento de Medicina
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"
Ciudad de México, México

Dr. Mauricio Castillo Barradas

Servicio de Gastroenterología. Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"
Centro Médico Nacional La Raza del IMSS
Ciudad de México, México

Dr. Norberto Chavez Tapia

Unidad de Investigación Traslacional, Departamento de Gastroenterología
Fundación Clínica Médica Sur, Ciudad de México, México

Dr. Alex Arturo de la Cruz Guillén

Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático
Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"
Ciudad de México, México

Dra. Nayelli Cointa Flores García

Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"
Ciudad de México, México

Dra. Distephany Monserrat Yaresi Florez Medellín

Servicio de Gastroenterología. Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"
Centro Médico Nacional La Raza del IMSS
Ciudad de México, México

Dra. Paulina Fuentes Escárraga

Medicina Preventiva, Centro Médico ABC
Ciudad de México, México

Dr. Jesús Alejandro Gabutti Thomas

Médico adscrito al Departamento de Radiología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"
Ciudad de México, México

Dr. Ignacio García Juárez

Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"
Ciudad de México, México

Dra. María Sarai González Huevo

Departamento de Gastroenterología y endoscopia gastrointestinal
Centro Médico ISSEMYM, Metepec, Estado de México.

Dr. José Alberto González Regueiro

Departamento de Gastroenterología
Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"
Ciudad de México, México

Dr. Manuel Guerrero Hernandez

Departamento de Medicina Interna
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"
Ciudad de México, México

Dr. Mario Andrés de Jesús Leal Villarreal

Departamento de Medicina Interna
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"
Ciudad de México, México

Dr. José Miguel Jiménez Gutiérrez

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"
Ciudad de México, México

Dra. Tania Mayorga Marín

Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático
Departamento De Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"
Ciudad de México, México

Dr. Juan M. Mayorquín Aguilar

Unidad de Investigación Traslacional, Departamento de Gastroenterología
Fundación Clínica Médica Sur, Ciudad de México, México

Dr. Godolfino Miranda Zazueta

Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"
Ciudad de México, México

Dr. Sergio Gabriel Muñoz Martínez

Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"
Ciudad de México, México

Dr. Víctor Manuel Páez Zayas

Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"
Ciudad de México, México

Dra. Juanita Pérez Escobar

Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático
Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"
Ciudad de México, México

Dr. Ricardo Daniel Romero Morelos

Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"
Ciudad de México, México

Dr. Michael Ronan Lucey MD

Professor of Medicine
Chief, Division of Gastroenterology and Hepatology
University of Wisconsin School of Medicine and Public Health
Madison, Wisconsin

Dr. Daniel Ruiz Romero

Medicina Interna, Gastroenterología y Endoscopia Gastrointestinal.
Hospital Ángeles Acoxpa y Hospital HMG Coyoacán
Ciudad de México, México

Dra. Montserrat Sabanés Hernández

Residente de Gastroenterología
Fundación Clínica Médica Sur

Dr. Carlos Isao Félix Saguchi García

Departamento de Medicina
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"
Ciudad de México, México

Dr. Juan Francisco Sánchez Ávila

Profesor de Cátedra. Especialidad Médica en Medicina Interna
División de Posgrados Clínicos. Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
Tecnológico de Estudios Superiores de Monterrey, Monterrey Nuevo León
Miembro de Sistema Nacional de Investigadores

Dr. Alberto Adrián Solís Ortega

Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático
Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"
Ciudad de México, México

Dr. Aldo Torre Delgadillo

Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático
Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"
Ciudad de México, México

Dr. Misaél Uribe

Unidad de Investigación Traslacional, Departamento de Gastroenterología
Fundación Clínica Médica Sur, Ciudad de México, México

Dr. Sergio Iván Valdés Ferrer

Departamento de Neurología e Infectología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"
Ciudad de México, México

Dr. Pedro Valdez Hernández

Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"
Ciudad de México, México

Dr. José Antonio Velarde Ruiz Velasco

Departamento de Gastroenterología. Clínica de Hígado
Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde

ÍNDICE DE CONTENIDO

- 15** **Abordaje del paciente con pruebas de funcionamiento hepático alteradas**
Dr. Sergio Gabriel Muñoz Martínez
Dr. Pedro Valdez Hernández
Dra. Paulina Fuentes Escárraga
- 25** **¿Cómo evaluó la insuficiencia renal en el cirrótico?**
Dr. Mario Andrés de Jesús Leal Villarreal
Dr. Diego Luis Carrillo Pérez
- 37** **Evaluación de la hipertensión portal: Laboratorio e imagen**
Dr. Jesús Alejandro Gabutti Thomas
Dr. Antonio Carlos Hernández Villegas
- 53** **¿Cómo identifico una lesión benigna por imagen?**
Dr. Jesús Alejandro Gabutti Thomas
- 63** **Lesiones benignas y malignas de hígado: Alcances de la radiología intervencionista**
Dr. Manuel Guerrero Hernández
Dr. Carlos Isao Félix Saguchi García
- 77** **Tratamiento futuro del carcinoma hepatocelular**
Dra. María Sarai González Huevo
Dr. Francisco Barrientos Medina
- 87** **Desnutrición y cirrosis**
Dra. Tania Mayorga Marín
- 99** **Ascitis**
Dr. Alberto Adrián Solís Ortega

- 113 Abordaje de las alteraciones cognitivas en hepatopatía: ¿es todo encefalopatía?**
Dr. Sergio Iván Valdés Ferrer
Dr. David Aguirre Villareal
- 123 Infecciones en cirrosis hepática: Resistencia y multirresistencia**
Dr. Godolfino Miranda Zazueta
Dr. Aldo Torre Delgadillo
- 131 Historia natural de la esteatosis hepática ¿la progresión es igual?**
Dr. Alex Arturo de la Cruz Guillén
Dr. Aldo Torre Delgadillo
- 137 Síndrome metabólico: Más allá de la afección hepática**
Dr. Pedro Valdez Hernández
Dr. Sergio Muñoz Martínez
- 145 Enfermedad de hígado graso no alcohólico: Opciones actuales de tratamiento**
Dr. Juan M. Mayorquín Aguilar
Dr. Misael Uribe
Dr. Norberto Chávez Tapia
- 155 El futuro del tratamiento de la enfermedad por hígado graso no alcohólico**
Dr. José Alberto González Regueiro
Dr. Aldo Torre Delgadillo
- 165 Terapias a futuro en infección crónica por virus de hepatitis B**
Dra. Juanita Pérez Escobar
Dr. Daniel A. Calle Rodas
- 173 Tratamiento del virus de la hepatitis C en pacientes naive**
Dra. Distephany Monserrat Yaresi Florez Medellín
Dr. Mauricio Castillo Barradas
- 183 Tratamiento de Hepatitis C (VHC) en cirrosis compensada**
Dr. Daniel Ruiz Romero
Dra. Montserrat Sabanés Hernández
Dr. Juan Francisco Sánchez Ávila
- 

- 195 Tratamientos a futuro en virus C ¿Hay algo más?**
Dra. Alma Delfina Cano Contreras
Dr. Juan Francisco Sánchez Ávila
- 203 ¿Cuándo debo pensar en trasplantar a mi paciente?**
Dra. Nayelli Cointa Flores García
- 213 Insuficiencia hepática aguda ¿cuándo trasplantar?**
Dr. Víctor Manuel Páez Zayas
Dr. Ignacio García Juárez
Dr. Ricardo Daniel Romero Morelos
- 227 ¿Cómo monitoreo a un paciente trasplantado hepático?**
Dr. Jonathan Aguirre Valadez
- 243 Tratamiento de la hepatitis C en el paciente trasplantado**
Dra. Marina Berenguer
- 253 Tratamiento de la hepatitis alcohólica y de la agudización por alcohol en daño crónico**
Dr. José Miguel Jiménez Gutiérrez
Dr. Aldo Torre Delgadillo
- 263 Tratamiento de hepatitis alcohólica y el deterioro de la enfermedad alcohólica crónica del hígado**
Dr. Michael Ronan Lucey MD
- 267 Rol del trasplante hepático en hepatitis alcohólica severa: ¿es adecuado y éticamente correcto?**
Dr. Daniel A. Calle Rodas
Dra. Juanita Pérez Escobar
- 273 Profilaxis primaria en varices esofágicas: ¿Beta bloqueadores o ligadura?**
Dr. José Antonio Velarde Ruiz Velasco

ABORDAJE DEL PACIENTE CON PRUEBAS DE FUNCIONAMIENTO HEPÁTICO ALTERADAS

Dr. Sergio Gabriel Muñoz Martínez¹

Dr. Pedro Valdez Hernández¹

Dra. Paulina Fuentes Escárraga²

¹Departamento de Gastroenterología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Ciudad de México, México

²Medicina Preventiva, Centro Médico ABC

Ciudad de México, México

INTRODUCCIÓN

De forma general, se ha denominado como pruebas de función hepática al conjunto de laboratorios que evalúan la función hepática, sin embargo, la etiqueta con la que se conoce a dichos estudios es incorrecta, siendo la denominación “pruebas hepáticas” o “química hepática” nombres más correctos, ya que estos laboratorios reflejan diferentes aspectos de la fisiología hepática y no enteramente su función sintética (1).

Este tema es complejo, ya que existen diferentes formas de abordarlo, esto ocasiona que no existan guías con recomendaciones basadas en evidencia científica sólida; ejemplo de ello son las últimas guías americanas (1) en las que todas las recomendaciones son de experto, pero todas cuentan con un nivel de evidencia muy bajo. Por esto, habrá que considerar que cada paciente es un caso específico y no se pueden generalizar las recomendaciones, habrá que realizar un abordaje “amplio, pero dirigido”, en el cual se intente abarcar todas las patologías hepáticas posibles por medio de un adecuado interrogatorio y exploración física para poder aumentar la sospecha y la posibilidad preprueba para solicitar los estudios que ayuden a corroborar o descartar posibilidades diagnósticas. Existen diferentes formas de actuar ante unas pruebas hepáticas alteradas, pero la constante es que siempre debe realizarse la búsqueda etiológica de una forma sistematizada e interpretar las pruebas hepáticas dentro de un contexto clínico, intentando un abordaje diagnóstico personalizado.

En la actualidad, es cada vez más frecuente el envío de pacientes con alteraciones de pruebas hepáticas con el especialista para abordaje diagnóstico, esto derivado de la amplia disponibilidad, relativo costo bajo de estas pruebas, e inclusión en paquetes de chequeo de química sanguínea (“aprovechando la venopunción”), las cuales se llegan a solicitar como abordaje de diferentes signos y síntomas que en su mayoría pueden no relacionarse directamente con una enfermedad hepá-

tica, por lo que en estos casos habrá que preguntarnos: ¿las alteraciones en las pruebas hepáticas se deben a un falso positivo, a un error de laboratorio o se trata de una patología hepática no diagnosticada en un paciente asintomático? Ya que existen estudios que demuestran una prevalencia de hasta 10-21.7% de alteración de pruebas hepáticas en pacientes sin una alteración a este nivel (1-4).

Los objetivos de este capítulo serán que el lector aprenda cómo definir una prueba hepática anormal, cuál es la conducta más apropiada según los hallazgos y cuándo se debería solicitar una biopsia hepática.

¿CÓMO DEFINIR UNA PRUEBA HEPÁTICA COMO ANORMAL?

Un valor normal de laboratorio se define convencionalmente como aquel que tiene un valor medio que se encuentra dentro de la población sana $\pm 2\text{DE}$, lo cual incluye a 95% de los sujetos, por lo que 2.5% de los sujetos tendrá un valor por arriba del límite superior normal (LSN) que la población de referencia; tendremos que aceptar que algunos pacientes podrían estar fuera de la curva de normalidad sin presentar una enfermedad. Recuérdese siempre que anormal no es sinónimo de enfermedad (ni normal es sinónimo de sano, como se explica más adelante).

Dentro de las pruebas hepáticas, las que más problemas han tenido para homogeneizar la definición de normalidad son las aminotransferasas, ya que las bilirrubinas y fosfatasa alcalina reportan valores más constantes entre laboratorios y aunque sus valores pueden variar dentro del contexto clínico, son más constantes en población considerada como sana. Los valores actualmente recomendados como normales para ALT son de 29-33 UI/L en hombres y de 19-25 UI/L en mujeres, éstos se han determinado con base en estudios realizados en poblaciones denominadas como “sanas”. Por ejemplo, un estudio prospectivo con 6,835 donantes de sangre con serología de hepatitis viral negativa e índice de masa corporal (IMC) $< 24.9 \text{ kg/m}^2$ determinó un valor normal de ALT de 30 UI/l en hombres y de 19 UI/l en mujeres (5). Por otra parte, en un estudio de Corea con 10,105 candidatos a donación de hígado, se les realizó una biopsia hepática reportada como normal y se encontró que la edad, el IMC y los factores de riesgo metabólico influyen significativamente en los niveles de ALT, proponiendo un corte del LSN de ALT en 33 UI/l en hombres y de 25 UI/l en mujeres (6).

Definir el corte adecuado ha sido difícil y es de extrema importancia para catalogar adecuadamente a las pruebas como normales o anormales por dos razones principales: a) aumento de costos en caso de disminuir los valores de LSN (se ha calculado que disminuir el LSN puede aumentar el diagnóstico de alteración de pruebas hepáticas hasta en 35% y disminuir el número de donantes de sangre) (1), y b) por un aumento en la mortalidad evidenciado en pacientes con elevación de transaminasas, con riesgo de hasta 3 veces por muerte de cualquier causa y específica a hepatopatía incluso con niveles $> 18 \text{ UI/l}$ (2).

Un ejemplo de esta dificultad es que un paciente con infección crónica por VHC puede presentarse con enzimas hepáticas normales con ALT en 30 UI/l, pero posterior al tratamiento con antivirales de acción directa, se puede encontrar con niveles de ALT en 10 UI/l, lo que nos hace preguntarnos si realmente el valor inicial se puede considerar como normal; gran parte de esta decisión puede depender del contexto clínico de los pacientes.

¿CUÁL SERÍA UN ABORDAJE APROPIADO EN CASO DE PRUEBAS HEPÁTICAS ALTERADAS?

Lo primero que se debe realizar previo a la interpretación de unas pruebas hepáticas anormales es conocer el contexto clínico del paciente, interrogar factores de riesgo como uso de fármacos, transfusiones sanguíneas, herbolaria y tratamientos alternativos, historia de conductas de riesgo y exposición de riesgo (p. ej., laboral, tatuajes, perforaciones, uso de drogas intravenosas/intranasales); es muy diferente el abordaje que buscaremos en caso que un paciente se refiera como previamente sano y asintomático en comparación con aquel con historia de síntomas de síndrome icterico y datos de alarma (2, 7).

Existe controversia en cuanto a la conducta a seguir posterior a encontrar una prueba hepática alterada en paciente asintomático, las guías americanas proponen repetir la prueba y/o realizar una prueba confirmatoria (p. ej., GGT en caso de patrón colestásico) y las guías británicas recomiendan iniciar el abordaje etiológico de la alteración desde la primera evidencia de alteración en las pruebas (1, 7).

Estos dos abordajes tienen diferentes puntos de apoyo en estudios mayormente retrospectivos, dentro de los más importantes el estudio BALLETS (3) demostró que hasta 84% de los pacientes con una prueba hepática alterada persistía con la alteración al repetir el estudio 1 mes después y hasta 75% al repetirse a los 2 años permanecían con la alteración de las pruebas hepáticas, pero sólo <5% de los pacientes tenía una hepatopatía específica (¿habría que considerar causas sistémicas de alteración de pruebas hepáticas?) (4). Ahora bien, se debe recordar que en los pacientes con alteración de pruebas hepáticas a los que posteriormente se repite el estudio, siendo éste negativo, no necesariamente se descarta una patología hepática, ya que existen hepatopatías (p. ej., hepatitis autoinmune y la hepatitis crónica por virus de hepatitis C [VHC]) que pueden presentar elevaciones de aminotransferasas de forma intermitente con periodos con enzimas hepáticas normales. Esta conducta puede ocasionar que se deje evolucionar una enfermedad en su historia natural, lamentablemente, en la actualidad, la mayoría de los pacientes se identifica hasta que ha desarrollado una fibrosis hepática significativa (8).

Tomando en cuenta los puntos de las guías, lo más adecuado sería considerar cualquier alteración de pruebas hepáticas como una potencial hepatopatía no diagnosti-

cada y no esperar que repetir los resultados dará un resultado normal sin requerir mayor abordaje, ya que esta conducta podría dejar evolucionar la enfermedad, empeorar el estado hepático y evitar que se administre un tratamiento temprano (7). En caso de daño por fármacos, podrían repetirse las pruebas hepáticas en un lapso de 1-2 semanas posterior a suspender el fármaco sospechoso, pero aun así se sugiere realizar búsqueda de hepatitis virales por el curso errático que pueden tener las elevaciones de enzimas hepáticas, se recomienda sólo seguir un abordaje pasivo repitiendo la prueba en caso de tener una muy alta sospecha de que la alteración fue sólo un hallazgo transitorio (situación muy difícil de predecir) (3). Como abordaje inicial, lo más efectivo en cuanto a costo beneficio sería intentar cubrir las posibles etiologías de dos formas (ambas asociadas a tener un ultrasonido hepático Doppler inicial que no explique la etiología de la alteración):

1. Búsqueda de las etiologías más comunes: hígado graso, consumo de alcohol, fármacos, herbolaria y hepatitis viral.
2. Búsqueda de etiologías según los antecedentes clínicos, familiares y de la exploración física, lo cual puede aumentar la posibilidad preprueba de etiologías menos frecuentes (p. ej., hepatitis autoinmune, hemocromatosis hereditaria, enfermedad de Wilson, entre otros).

ORIENTANDO EL DIAGNÓSTICO: PATRONES DE DAÑO HEPÁTICO

Tradicionalmente, se han dividido los tipos de daño hepático según el patrón predominante que se encuentre en las pruebas hepáticas, lo cual ayuda para poder dirigir los estudios destinados a buscar la etiología de la posible hepatopatía.

- Patrón de daño hepatocelular: elevación de aminotransferasas.
- Patrón colestásico: elevación de FA, GGT y bilirrubina directa.
- Pruebas de síntesis hepática: albúmina y tiempo de protrombina.

Para poder determinar el patrón predominante existe el índice R, que mediante la fórmula: $R = (ALT/LSN) / (FA/LSN)$, se obtiene un valor, y si es >5 se considera un patrón hepatocelular, <2 colestásico y entre 2-5 mixto. No se utiliza de forma rutinaria, ya que al interpretar las pruebas hepáticas alteradas usualmente el patrón es muy evidente (9).

Daño hepatocelular. En este caso, existe una elevación desproporcionada de niveles de AST y ALT en comparación con niveles de FA. El marcador más específico de daño hepático es la ALT, ya que la AST aislada sugiere enfermedad muscular, cardíaca o hemólisis, pero la relación AST:ALT puede orientar un diagnóstico probable (2). El abordaje diagnóstico será principalmente en búsqueda de las etiologías más frecuentes asociadas a un patrón hepatocelular como: hepatitis virales (A, B y C), hígado graso/esteatohepatitis (datos de síndrome metabólico), hepatopatía por alcohol (mujeres >140 g/semana y hombres >210 g/semana, AST: ALT $>2:1$ y $>GGT$) y fármacos (como

sugerencia, existe una herramienta útil para revisar riesgo hepatotóxico de fármacos: livertox.nih.gov) (2). Si no existe evidencia de los anteriores, se deberá buscar causas menos frecuentes como hemocromatosis hereditaria (índice de saturación de transferrina >45% y ferritina elevada), hepatitis autoinmune (historia personal y/o familiar de enfermedad autoinmune, anticuerpos anti-nucleares y anti-músculo liso), enfermedad de Wilson (usualmente pacientes <55 años de edad con transaminasemia persistente, ceruloplasmina sérica disminuida y anillos de Kayser-Fleischer, recolección de cobre en orina de 24 horas [confirmatorio]) y deficiencia de alfa 1 anti-tripsina (persistencia de transaminasemia sin etiología posterior al abordaje). El daño se podría dividir según la magnitud de la elevación de enzimas hepáticas [ALT y/o AST] en leve (<5xLSN), moderado (5-15xLSN), grave (>15xLSN) o elevación masiva (ALT >10,000 UI/l), en este último caso se deberá buscar intencionadamente toxicidad por acetaminofén y hepatopatía isquémica. Esta división puede ayudar para orientar el grado de daño hepático y puede orientar al diagnóstico, ya que usualmente el daño por alcohol y por hígado graso no presenta elevaciones de ALT por arriba de 300 UI/l. Además de los diagnósticos antes mencionados, se deberá considerar si es causa de hepatitis por virus no hepatotrópicos (p. ej., herpes simplex, citomegalovirus y Epstein-Barr) dependiendo del contexto clínico del paciente (2, 10).

El hígado graso es una causa importante de alteración de pruebas hepáticas y debe sospecharse en caso de factores de riesgo de síndrome metabólico (puede asociarse a elevación de GGT) y considerar que el US sólo es sensible a esteatosis cuando existe una afectación >30% de los hepatocitos con infiltración grasa, de lo contrario, éste será normal (11).

Falla fulminante hepática o falla hepática aguda. Este caso se trata de un daño hepático con alteración importante de la función sintética manifestada como prolongación del tiempo de protrombina y encefalopatía hepática, se considera una urgencia médica y requiere un abordaje y manejo médico inmediatos.

Causas no hepáticas de elevación moderada de enzimas hepáticas. Algunos ejemplos como enfermedad celíaca, enfermedad de músculo estriado, trauma muscular, ejercicio extenuante, hipo/hipertiroidismo y enfermedades infecciosas como Lyme y babesiosis. Usualmente ocasionan elevaciones leve-moderadas de aminotransferasas, sospechar según contexto clínico y si hay elevaciones persistentes sin diagnóstico etiológico.

Daño colestásico. Se define como la elevación desproporcionada de niveles de FA en comparación con niveles de ALT y AST. Existen múltiples etiologías de elevación de FA de origen hepático y no hepático, es importante confirmar que la elevación es de origen hepático mediante la determinación de niveles de GGT o de la fracción de FA (considerar que la GGT tiene baja especificidad, su determinación aislada no es de utilidad y solicitarla de forma rutinaria puede aumentar la posibilidad de tener pruebas

hepáticas alteradas hasta en 15-30%) (12). La GGT se puede elevar por enfermedad pancreática, infarto a miocardio, lesión renal, enfisema, diabetes y consumo de ciertos fármacos (p. ej., fenitoína y barbitúricos) (13). Por otro lado, la elevación de GGT puede ser secundaria a un exceso de consumo de alcohol, por fármacos, y se ha visto relacionada con presencia de hígado graso.

La etiología del daño colestásico usualmente se puede establecer sin biopsia hasta en 80% de los casos con elevación de FA aislada, únicamente con clínica, laboratorios e imagen (1). Pero algunas situaciones clínicas se asocian a elevación fisiológica de la FA: en niños secundario al crecimiento óseo, en embarazo por producción placentaria (recordar descartar embarazo en pacientes en edad reproductiva), deficiencia de vitamina D y en personas con hemotipo O y B posterior a una comida muy grasosa por aumento en los niveles intestinales de fosfatasa alcalina (14).

Para el estudio del patrón colestásico se puede realizar una división de las dos fuentes de colestasis:

- *Colestasis extrahepática*: obstrucciones anatómicas del flujo biliar como coledocolitiasis y obstrucción de conducto biliar por malignidad. Menos frecuentes, colangitis esclerosante primaria (CEP) y secundaria y colangiopatía por virus de inmunodeficiencia humana.
- *Colestasis intrahepática*: alteración funcional de la formación de bilirrubina por los hepatocitos, se debe sospechar en colangitis biliar primaria (CBP; más frecuente en mujeres con fatiga crónica y prurito, anticuerpos antimitocondriales [positivos hasta en 95% de los casos]), colangiopatía autoinmune, CEP y daño por fármacos (15).

Inicialmente, se recomienda realizar un US hepático para descartar obstrucciones anatómicas del flujo biliar (colestasis extrahepática) y si éste es normal se deben buscar causas intrahepáticas mediante anticuerpos anti-mitocondriales, anti-nucleares, anti-músculo liso y cifras séricas de inmunoglobulina G4, así como por medio de métodos de imagen como colangiografía por Resonancia Magnética (colangioRM) y colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), esta última idealmente debe reservarse como un procedimiento terapéutico.

Una elevación extrema de FA (asociada a elevación de deshidrogenasa láctica) puede asociarse a la presencia de infiltración (p. ej., sarcoidosis, infección fúngica, malignidad), en este caso, se sugiere el apoyo diagnóstico mediante biopsia hepática. Se deben sospechar congestión hepática secundario a insuficiencia cardíaca en caso de elevación de FA y/o bilirrubina.

Hiperbilirrubinemia aislada. Elevación de bilirrubina total con cifras de aminotransferasas y FA normales, los valores normales se consideran <1.1 mg/dl. Asimismo, puede existir elevación de bilirrubina en casos de enfermedad con patrón hepatocelular y patrón colestásico. La elevación debe evaluarse dependiendo de la fracción de bilirrubina elevada (16):

- *Bilirrubina directa o conjugada:* en la mayoría de los casos, refleja enfermedad del parénquima hepático u obstrucción biliar.

- Síndrome de Dubin-Johnson y Síndrome de Rotor: condiciones en las cuales existe hiperbilirrubinemia a expensas de bilirrubina directa (~50% del total) con resto de las pruebas hepáticas normales (17).

- *Bilirrubina indirecta o no conjugada:* indica sobreproducción de bilirrubina (hemólisis), disminución hepática de recaptura o disminución de la conjugación hepática.

- Síndrome de Gilbert: causa más frecuente de hiperbilirrubinemia indirecta, afecta a 3-7% de la población. Cuadro de paciente asintomático con niveles de bilirrubina que nunca exceden los 6 mg/dl y usualmente son <3 mg/dl, el ayuno o la enfermedad significativa pueden elevar los niveles de bilirrubina en 2 a 3 veces y disminuyen con la alimentación o con la administración de fenobarbital (17, 18). Considerar síndrome de Gilbert en todo paciente asintomático, sanos con elevación leve de bilirrubina no conjugada (<4 mg/dl), posterior a la exclusión de fármacos y hemólisis que cuente con transaminasas con FA normales. No requiere más pruebas diagnósticas (2).

- Hemólisis: se asocia a la presencia de haptoglobinas reducidas, elevación de reticulocitos y DHL.

Síntesis hepática. Se representa por las cifras de albúmina y el tiempo de protrombina (TP), por la síntesis de los factores de coagulación (II, V, VII, IX y X). La albúmina tiene una vida media de 3 semanas, por lo que un valor alterado puede indicar una evolución del cuadro de 3 semanas, a diferencia del TP, es más sensible para medir la función hepática observando cambios hasta en <24 horas de inicio del daño hepático (19). Usualmente, existe alteración en la síntesis hepática cuando se pierde >70% de la función hepática e indica un daño hepático más grave, se debe considerar que estas pruebas pueden ser influenciadas por factores externos; por ejemplo, en caso de prolongación de TP sin hepatopatía, se debe sospechar deficiencia de vitamina K y/o por esteatorrea (malabsorción y colestasis crónica) (7).

Hepatopatía crónica. Es importante correlacionar las pruebas hepáticas con la exploración clínica y resto de estudios de laboratorio, ya que la presencia de esplenomegalia y estigmas de hepatopatía crónica (red venosa colateral, ascitis, encefalopatía hepática, ginecomastia, entre otros) con trombocitopenia es suficiente para hacernos sospechar en cirrosis hepática.

Paciente asintomático con alteración de PFH por primera vez. En el escenario en el cual se tiene a un paciente asintomático, previamente sano y sin antecedentes personales y/o familiares de importancia, posterior al abordaje inicial como se mencionó previamente, para descartar los diagnósticos más frecuentes y causas no hepáticas de alteración de pruebas hepáticas mediante estudios de laboratorio y ultrasonido hepático, se puede realizar una vigilancia en 6 meses si las alteraciones hepáticas son leves ($<5 \times \text{LSN}$) y sin alteración en el componente de síntesis hepática. En caso de presencia de factores de riesgo para síndrome metabólico se debe recomendar cambios en el estilo de vida (disminución de peso, ejercicio y dieta); si en el control de seguimiento a los 6 meses se encuentra con pruebas hepáticas persistentemente alteradas, se sugiere realizar una biopsia hepática para poder realizar el abordaje diagnóstico en búsqueda de una posible hepatopatía.

Biopsia hepática. Una biopsia hepática se debe considerar cuando el diagnóstico no es posible con métodos no invasivos (serología e imagen), así como para estadificar la condición o cuando existen múltiples diagnósticos posibles. El problema es que pueden ser realizadas de forma muy temprana sin ser necesario, o en ocasiones, de forma muy tardía cuando ya existe un daño.

Se debe buscar el momento más adecuado para la realización de la biopsia hepática: datos de alarma, sospecha de malignidad, poco tiempo para realizar un abordaje, persistencia de las alteraciones sin diagnóstico específico y falla al manejo empírico.

CONCLUSIONES

La realización de estudios de pruebas hepáticas puede llevar a dos caminos diferentes: la detección temprana de una hepatopatía subclínica o someter a los pacientes a múltiples estudios innecesarios. Siempre se debe solicitar los estudios con una justificación médica y no como parte de un abordaje en escopeta.

Todo paciente con patrón hepatocelular debe evaluarse para las causas principales: hepatitis virales, consumo de alcohol, hígado graso y daño por fármacos. En pacientes con hígado graso y elevación de transaminasas, sugerimos descartar diagnósticos alternos como hepatitis virales crónicas (B y C), debido a la alta prevalencia del hígado graso (30-40% de la población con factores de riesgo) y muy probable asociación a otras patologías.

En caso de estar ante un paciente adulto con alteración de pruebas hepáticas y de que posterior a un abordaje extenso no se encuentre una etiología con persistencia de las alteraciones, se recomienda el envío con especialista en hepatología para un mayor abordaje y que no se escape un diagnóstico de hepatopatía subclínica que puede desarrollar complicaciones en el futuro.

REFERENCIAS

1. Kwo PY, Cohen MS, Lim KJ. ACG Practice Guideline: Evaluation of abnormal liver chemistries. *Am J Gastroenterol* 2017;112:18-35.
2. Schreiner A, Rockey DC. Evaluation of abnormal liver tests in the adult asymptomatic patient. *Curr Opin Gastroenterol* 2018;34:272-279.
3. Lilford RJ, Bentham L, Girling A et al. Birmingham and Lambeth Liver Evaluation Testing Strategies (BALLETS): A prospective cohort study. *Health Technol Assess* 2013;17:1-307.
4. Radcke S, Dillon JF, Murray AL. A systematic review of the prevalence of mildly abnormal liver function tests and associated health outcomes. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015;27: 1-7.
5. Prati D, Taioli E, Zanella A et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med* 2002;137:1-10.
6. Lee JK, Shim JH, Lee HC et al. Estimation of the healthy upper limits for serum alanine aminotransferase in Asian populations with normal liver histology. *Hepatology* 2010;51:1577-83.
7. Newsome PN, Cramb R, Davison SM et al. Guidelines on the management of abnormal liver blood tests. *Gut* 2018;67:6-19.
8. Williams R, Aspinall R, Bellis M et al. Addressing liver disease in the UK: A blueprint for attaining excellence in health care and reducing premature mortality from lifestyle issues of excess consumption of alcohol, obesity, and viral hepatitis. *Lancet* 2014;384:1953-97.
9. Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL et al. ACG clinical guideline: The diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol* 2014;109:950-66.
10. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012;55:2005-23.
11. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM et al. The utility of radiological imaging in non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;123:745-50.
12. Paredes AH, Torres DM, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2012;16:397-419.
13. Trauner M, Boyer JL. Cholestatic syndromes. *Curr Opin Gastroenterol* 2002;18:314-329.
14. Matsushita M, Komoda T. Relationship between the effects of a high-fat meal and blood group in determination of alkaline phosphatase activity. *Rinsho Byori* 2011;59:923-9.
15. Carey EJ, Ali AH, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis. *Lancet* 2015;386:1565-1575.
16. Gazzin S, Vitek L, Watchko J et al. A novel perspective on the biology of bilirubin in health and disease. *Trends Mol Med* 2016;22:758-68.

17. Erlinger S, Arias IM, Dhumeaux D. Inherited disorders of bilirubin transport and conjugation: New insights into molecular mechanisms and consequences. *Gastroenterology* 2014;146:1625-38.
18. Watson KJ, Gollan JL. Gilbert's syndrome. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1989;3:337-55.
19. Dufour DR, Lott JA, Nolte FS et al. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. II. Recommendations for use of laboratory tests in screening, diagnosis, and monitoring. *Clin Chem* 2000;46:2050-68.

¿CÓMO EVALÚO LA INSUFICIENCIA RENAL EN EL CIRRÓTICO?

Dr. Mario Andrés de Jesús Leal Villarreal¹

Dr. Diego Luis Carrillo Pérez²

¹ Departamento de Medicina Interna

² Departamento de Medicina

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”
Ciudad de México, México

INTRODUCCIÓN

La lesión renal aguda (LRA) es una complicación frecuente en el paciente cirrótico. Se ha observado entre 26% a 54% de los pacientes hospitalizados (1, 2). La evaluación de la función renal en los pacientes con cirrosis hepática es un reto, ya que los diferentes procesos fisiopatológicos involucrados en la enfermedad hepática modifican las cifras de creatinina sérica (CrS), sobreestimando la función renal de este grupo de pacientes, sin embargo, la CrS sigue siendo la prueba estándar y con mayor disponibilidad en la mayoría de los centros hospitalarios para la valoración de la función renal en el paciente con cirrosis hepática.

El impacto de la función renal en pacientes cirróticos está ampliamente demostrado, ya que incrementos sutiles en este marcador sérico se asocian a peor pronóstico a corto y mediano plazos. Se han descrito factores asociados a mayor mortalidad como: niveles basales altos de creatinina sérica (CrS), progresión en el estadio de LRA, y falta de regresión en el estadio de LRA (3).

Las causas más comunes de LRA en este tipo de pacientes son la azoemia prerrenal, la necrosis tubular aguda (NTA) y el síndrome hepatorenal (SHR) (4). Sin embargo, algunas enfermedades hepáticas se asocian a mecanismos específicos de daño renal glomerular y/o tubulointersticial. Por ejemplo, los pacientes con cirrosis alcohólica son susceptibles a desarrollar nefropatía por IgA; pacientes con infección por virus de hepatitis B y C se asocian a enfermedades glomerulares como nefropatía membranosa y crioglobulinemia, respectivamente. En pacientes con esteatosis hepática no alcohólica, frecuentemente coexisten comorbilidades como obesidad, hipertensión arterial sistémica y diabetes que se asocian con glomeruloesclerosis focal y segmentaria, nefrosclerosis hipertensiva y nefropatía diabética.

De tal forma que el deterioro de la función renal en el paciente con cirrosis hepática puede tener múltiples etiologías y la mayoría de los casos involucra diferentes mecanismos de daño, por lo que es de suma importancia seguir un abordaje sistematizado, con la apropiada utilización de herramientas diagnósticas que permitan identificar los mecanismos involucrados en la LRA del paciente cirrótico (5).

FISIOPATOLOGÍA

En la cirrosis hepática existe distorsión del parénquima hepático que condiciona hipertensión portal y vasodilatación sistémica mediada principalmente por óxido nítrico, el resultado es la disminución en el volumen arterial efectivo (VAE), que estimula barorreceptores en el seno carotideo y arco aórtico con la activación de sistemas de compensación: el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), el sistema nervioso simpático (SNS) y la liberación no osmótica de vasopresina (5).

Estos cambios fisiopatológicos mantienen el flujo sanguíneo renal a pesar del descenso progresivo de la presión arterial, pero hacen al paciente con cirrosis hepática particularmente susceptible al desarrollo de LRA, ante agresores como hipovolemia, paracentesis de gran volumen, uso de nefrotóxicos, y/o sepsis (teoría del segundo golpe).

DEFINICIÓN

La LRA se define como una reducción significativa en la tasa de filtración glomerular en un periodo corto (6). Actualmente, la creatinina sérica sigue siendo el biomarcador para evaluar la función renal más práctico en pacientes con o sin cirrosis hepática. Sin embargo, la creatinina sérica tiene limitaciones, ya que está condicionada por el peso, raza, edad y género del paciente. Cuando se trata de pacientes con cirrosis, el uso de un límite fijo de CrS para diagnosticar una LRA es problemático por múltiples razones: disminución de la formación de creatinina en los músculos secundario a atrofia muscular; aumento en la secreción de creatinina a nivel tubular; dilución por aumento en el volumen de distribución; interferencia en su medición debido al aumento de bilirrubinas (6). Estos factores combinados resultan en la sobreestimación de la tasa de filtración glomerular en los pacientes con cirrosis.

Es importante recalcar que el aumento sutil de tan sólo 0.3 mg/dL de la cifra de CrS se asocia a deterioro importante de la función renal, con gran impacto a corto y largo plazos del paciente (7). Es por ello que el término lesión renal aguda ha sustituido los términos falla renal aguda, disfunción renal e insuficiencia renal, ya que toma en cuenta cambios pequeños, pero clínicamente significativos en la función renal.

El primer paso para aplicar los criterios del Club Internacional de Ascitis (ICA, por sus siglas en inglés) para LRA es definir la creatinina sérica basal. Las guías proponen diferentes periodos dependiendo de si la LRA fue adquirida durante la hospitalización (LRA adquirida en hospital) o antes de la hospitalización (LRA adquirida en comunidad). En la LRA adquirida en hospital se toma como basal la CrS en la admisión. Para la LRA adquirida en la comunidad idealmente se prefiere una CrS de menos de 7 días, aunque se puede utilizar la CrS de hasta 3 meses previos, esto aunado a un juicio clínico para identificar un posible evento precipitante de la lesión renal aguda.

Los nuevos criterios de la ICA definen LRA como un aumento de la CrS ≥ 0.3 mg/dl en 48 h o incremento $\geq 50\%$ de la creatinina basal en los últimos 7 días. La LRA se clasifica en tres estadios de acuerdo con la gravedad; el estadio 1 se define desde que se cumple el criterio diagnóstico antes mencionado, mientras que los estadios 2 y 3, son definidos por incremento de al menos dos y tres veces el valor de creatinina, respectivamente. De igual manera, existen definiciones para evaluar la progresión y respuesta al tratamiento de la LRA (tabla 1).

Tabla 1. Definiciones del Club Internacional de Ascitis, para el diagnóstico de LRA en pacientes con cirrosis hepática

Tema		Definición	
CrS Basal		Valor de CrS en últimos 3 meses, si existe más de un valor utilizar el más cercano a la hospitalización Pacientes sin valor de CrS previa utilizar la de admisión	
Definición de LRA		Aumento de CrS ≥ 0.3 mg/dl en 48 horas; o $\geq 50\%$ de basal en 7 días.	
Estadios de LRA		Estadio 1: Aumento de CrS ≥ 0.3 mg/dl o aumento de CrS $\geq 1.5 - 2$ veces valor basal Estadio 2: Aumento de CrS $\geq 2 - 3$ veces valor basal Estadio 3: Aumento de CrS ≥ 3 veces valor basal o CrS ≥ 4.0 mg/dl con un aumento agudo ≥ 0.3 mg/dl o necesidad de TRR.	
Progresión de LRA		Progresión Progresión de estadio y/o necesidad de TRR	Regresión Regresión de estadio en LRA
Respuesta a tratamiento		Sin respuesta No regresión de la LRA	Respuesta parcial Regresión del estadio de LRA con una reducción de CrS a ≥ 0.3 mg/dl arriba de la basal
			Respuesta total Regresión de la CrS a un valor dentro de 0.3 mg/dl de la basal

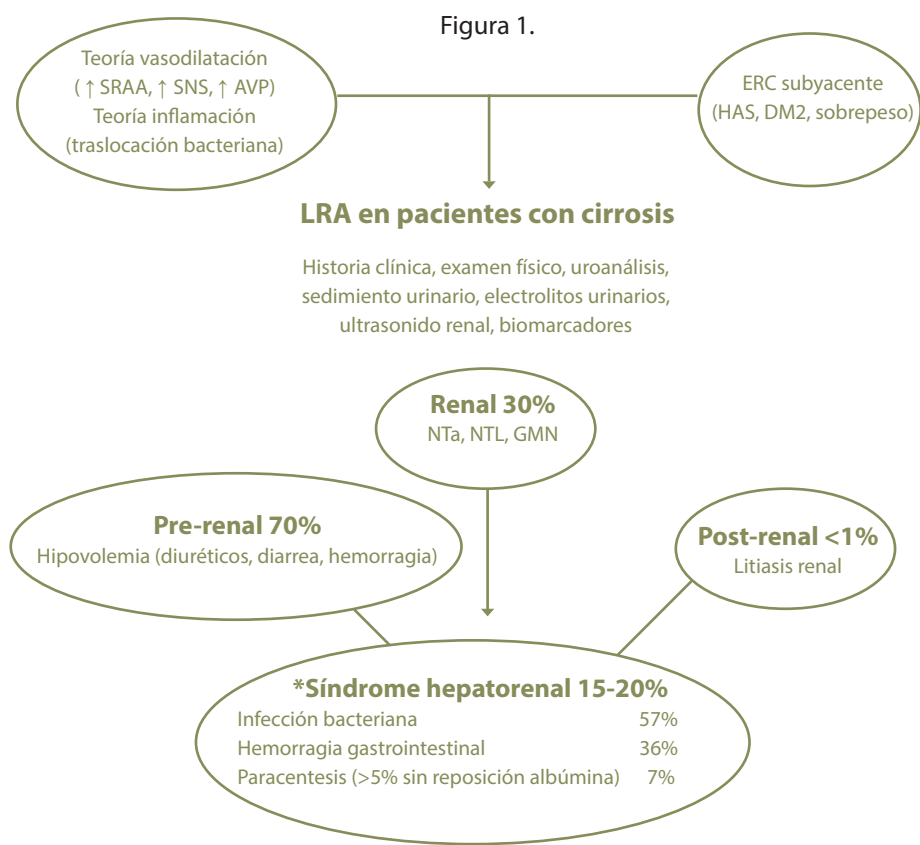
LRA, lesión renal aguda; CrS, creatinina sérica; TRR, terapia de remplazo renal.

Fuente: traducido de Angeli P, Ginès P, Wong F, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis:

Revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. J Hepatol 2015; 62:968–74.

CLASIFICACIÓN

Tradicionalmente, la LRA se clasifica dentro de tres grandes grupos: a) LRA prerrenal, que es resultado de hipoperfusión renal sin evidencia de lesión glomerular o tubular; b) LRA intrínseca, que es resultado de la presencia de necrosis tubular aguda (tóxica o isquémica), y c) LRA post-renal, secundaria a obstrucción del tracto urinario causando hidronefrosis. Los pacientes con cirrosis hepática pueden desarrollar cualquier tipo de LRA, pero adicionalmente pueden desarrollar síndrome hepatorenal (SHR), un tipo de LRA prerrenal que no responde a la expansión con volumen y que es exclusivamente observada en pacientes con disfunción hepática grave (figura 1) (8).



*Diagnóstico de exclusión
Abreviaturas: SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; SNS: sistema nervioso simpático; AVP: arginina vasopresina; ERC: enfermedad renal crónica; HAS: hipertensión arterial sistémica; DM2: diabetes tipo 2; NTA: necrosis tubular aguda; NTL: necrosis túbulo intersticial; GMN: glomerulonefritis.

En un estudio observacional, prospectivo, multicéntrico de 188 pacientes con cirrosis y LRA, se reportó que 50% de los casos de LRA era de etiología pre-renal, seguida de necrosis tubular aguda (LRA intrínseca) en 35% y SHR en 15% (4). Con respecto a la LRA post-renal, una cohorte similar reportó que ésta representa sólo 0.2% de los casos en su estudio (3).

ABORDAJE DIAGNÓSTICO

La reducción de la función renal aumenta la mortalidad hasta siete veces en pacientes con cirrosis, es por ello que la identificación temprana de un fenotipo de LRA, así como una intervención dirigida, pueden facilitar la recuperación del paciente (9). Es importante recalcar que en muchas ocasiones no existe un fenotipo específico o único de LRA, sino un espectro de causas. En un estudio retrospectivo que incluyó a 65 pacientes con cirrosis que fueron sometidos a biopsia renal transyugular debido a la presencia de: proteinuria >0.5 g/día, hematuria microscópica y elevación no explicada de los niveles de creatinina >1.5 mg/dl, se demostró histopatológicamente que es frecuente la combinación de diferentes lesiones renales que afectan tanto estructuras glomerulares como no glomerulares (vasculares y/o túbulo-intersticiales) y que cerca de 90% de los pacientes presentó lesiones crónicas no glomerulares que afectan el pronóstico y el riesgo de lesión renal progresiva. De igual manera, se sugirió que los pacientes con lesiones vasculares renales tenían un incremento en la susceptibilidad a desarrollar “necrosis tubular aguda normotensiva” (10). Idealmente, un biomarcador nos debería ayudar a distinguir entre cambios estructurales y cambios funcionales, para así diferenciar a los pacientes con un potencial de recuperación de aquellos con cambios irreversibles.

Biomarcadores para la evaluación de la función renal

Creatinina sérica

La CrS, como se mencionó previamente, sobreestima la función renal de este grupo de pacientes. Sin embargo, continúa siendo el biomarcador más práctico en la evaluación de LRA, según las guías más recientes (6).

En la práctica clínica se utilizan tanto métodos químicos como enzimáticos para la medición de creatinina en los fluidos corporales. La mayoría de estos métodos se basa en variaciones de la reacción de Jaffe, la cual es una reacción colorimétrica directamente proporcional a la concentración de creatinina en un fluido. Se han intentado diferentes modificaciones a esta reacción debido a que no es específica para creatinina, otros compuestos que pueden afectar la reacción son: proteínas, glucosa, ácido ascórbico, cuerpos cetónicos, piruvato, hemoglobina F y cefalosporinas. Se estima que el grado de interferencia es variable entre individuos, pero a nivel colectivo pueden corresponder hasta a 20% de la creatinina medida (11). En cuanto a pacientes con cirrosis, la elevación de bilirrubina puede interferir con los ensayos generando una

interferencia negativa, con 5.8 mg/dl de bilirrubina se reduce la CrS desde 0.11 hasta 0.15 mg/dl (12). Asimismo, se ha comprobado que la nefropatía por cilindros biliares es un hallazgo patológico común en pacientes con cirrosis y LRA, dependiendo de la población estudiada varía de 2.6 hasta 73% de las biopsias renales (13).

Cistatina C

La cistatina C es una proteína de bajo peso molecular producida de manera constante en todas las células nucleadas y eliminada casi exclusivamente por filtración glomerular (14). En contraste con la CrS, la cistatina C sérica es independiente del género, edad, masa muscular, inflamación, neoplasias y no está afectada por los niveles de bilirrubina sérica. En un estudio observacional prospectivo, Gerbes y colaboradores investigaron el valor diagnóstico de la cistatina C sérica en 97 pacientes con cirrosis y aclaramiento de creatinina en dos grupos: uno con aclaramiento de 40-69 ml/min y otro con aclaramiento ≥ 70 ml/min. Se demostraron tres puntos principalmente: 1. Las concentraciones de cistatina C sérica se incrementaron significativamente en pacientes con cirrosis y función renal moderadamente disminuida en comparación con aquellos que tenían un aclaramiento de creatinina ≥ 70 ml/min, la diferencia de estos grupos fue menos pronunciada al utilizar CrS; 2. El área bajo la curva sustenta una ventaja de cistatina C sobre concentraciones de urea o creatinina; 3. En el análisis de subgrupos, el género femenino y pacientes con escala Child-Pugh C, fueron los que obtuvieron una mayor sensibilidad para detectar deterioro en la función renal (15). De igual manera, varios estudios encontraron que las ecuaciones que combinaban cistatina C sérica y CrS pueden predecir filtración glomerular mejor que las que sólo utilizan CrS, en especial cuando la tasa de filtración glomerular es menor de 60 ml/min (15). Sin embargo, el costo y la falta de disponibilidad en todos los centros hospitalarios limitan su implementación como medida universal.

Fracción excretada de sodio

En la población general, se han utilizado herramientas convencionales como la fracción de excreción de sodio (FENa) para definir un fenotipo de LRA. En la azoemia pre-renal, la función tubular está intacta y la FENa habitualmente es menor a 1%. Sin embargo, la FENa podría estar aumentada artificialmente por el uso de diuréticos, glucosuria o como una adaptación crónica en pacientes con cirrosis. Por otra parte, un FENa bajo se puede observar en pacientes con otros tipos de LRA tales como: glomerulonefritis aguda y NTA debido a la activación subyacente de retención de sodio y agua o por daño del túbulo proximal con función distal intacta (14). Un estudio de Belcher y colaboradores que incluyó a pacientes con LRA y cirrosis, demostró que la retención de sodio característica del síndrome hepatorenal puede ser identificado con el uso de la FENa. Se reportó una diferencia significativa en la FENa de pacientes con SHR de 0.10 (0.02-0.23) comparado con pacientes con NTA de 0.31 (0.12-0.65), sugiriendo un impacto inmediato en el diagnóstico de casos complicados de LRA y cirrosis (4).

Fracción excretada de urea

La urea es filtrada en el glomérulo y se absorbe en su mayoría en el túbulo proximal y en menor medida en el túbulo distal. En condiciones de hipoperfusión renal como azoemia prerenal o SHR, se incrementa la reabsorción de urea por incremento en niveles vasopresina y actividad del SRAA, condicionando una disminución en la fracción de excreción de urea (FEUrea). Debido a que la urea es reabsorbida principalmente en los túbulos proximales, no se afecta por el uso de diuréticos.

En un estudio retrospectivo de Patidar y colaboradores, se evaluó la utilidad diagnóstica de la FEUrea para diferenciar los fenotipos de LRA en pacientes con cirrosis. Se observó que la mediana de FEurea es diferente entre las etiologías de LRA en cirrosis hepática (NTA 45%, azoemia prerenal 23%, y SHR 13%, $p = <0.001$).

Para el diagnóstico de NTA, la FEUrea mayor a 33.4% tiene una sensibilidad de 100% y especificidad de 85%; SHR, una FEUrea menor a 21.3%, tiene una sensibilidad de 91% y especificidad de 61% (16), por lo que este índice puede representar una herramienta bastante útil para la valoración de dichos pacientes.

Biomarcadores para la evaluación del daño tubular

Recientemente, se han descrito varios biomarcadores urinarios útiles en el diagnóstico de daño estructural tubular. Los más frecuentemente descritos incluyen: lipocalina asociada con gelatinasa de neutrófilos (NGAL, por sus siglas en inglés), interleucina 18 (IL-18), molécula de lesión renal 1 (KIM-1, por sus siglas en inglés) y proteína ligadora de ácidos grasos hepática (L-FABP, por sus siglas en inglés). La principal utilidad de tales biomarcadores es la diferenciación entre NTA y SHR. El NGAL es uno de los biomarcadores más estudiados, el cual es una proteína pequeña de 25 KDa producida por varios órganos incluidos riñón, pulmón, estómago y colon. En varios estudios se ha comprobado que la concentración urinaria se eleva de manera temprana (dentro de 2 horas) ante insultos isquémicos o nefrotóxicos.

En pacientes con LRA, NGAL urinario se ha encontrado marcadamente elevada en aquellos con diagnóstico de NTA, comparado con aquellos diagnosticados con SHR, LRA prerenal y enfermedad renal crónica. También se ha demostrado en dos estudios que el NGAL urinario es predictor de mortalidad temprana en pacientes cirróticos con LRA (4, 17). Sin embargo, la mayoría de los biomarcadores urinarios de daño tubular tiene limitaciones debido a que otras condiciones como: inflamación aguda, crónica, enfermedad renal crónica y sepsis pueden elevar su concentración.

Sin embargo, actualmente, ningún biomarcador usado de manera individual ha logrado convertirse en el biomarcador ideal, por lo que la combinación de varios marcadores parece mejorar el desempeño de estas pruebas. Esto se demostró en un estudio prospectivo de una cohorte de pacientes donde se reportó que a mayor número de biomarcadores utilizados se aumenta la probabilidad de diagnosticar NTA, se compro-

bó que al demostrarse la presencia de cuatro biomarcadores aumentaba la probabilidad diagnóstica a 91% (4). En la figura 2 se demuestran diferentes fenotipos de LRA, con características histológicas y combinación de biomarcadores.

Figura 2.

Fenotipo función renal	Función renal basal	Falla preranal	SHR	NTA
Patología	Normal ± ERC subyacente	Normal ± ERC subyacente	Anormalidades tubuladores leves ± ERC subyacente	Anomalidades tubuladores moderadas / graves ± ERC subyacente
Biomarcadores	Daño funcional creatinina sérica / cistatina sérica Daño estructural: marcadores de daño tubular y/o inflamación intrarenal			

Biomarcadores para ERC subyacente, marcadores de fibrosis

Microscopia urinaria

La microscopia urinaria es el examen más antiguo y comúnmente usado para el diagnóstico de LRA. De igual manera, es el mejor subrogado para evaluar el estado histológico del riñón y no se ve afectado por daño renal crónico subyacente o por el uso de medicamentos (18). En pacientes con NTA se ha descrito la presencia de células epiteliales tubulares, cilindros de células epiteliales, cilindros granulosos y cilindros celulares mixtos, mientras que en pacientes con LRA prerrenal se observan frecuentemente cilindros hialinos (19). En un estudio transversal, Perazella y colaboradores describieron una escala de sedimento urinario (cantidad de células tubulares epiteliales y cilindros granulares en orina) con un alto valor predictivo positivo y un bajo valor predictivo negativo para la diferenciación de LRA prerrenal de NTA (20). En pacientes cirróticos esta herramienta es por igual útil, aunque también se reconocen limitaciones para el diagnóstico de la lesión renal aguda.

Ultrasonido renal

La ultrasonografía renal es el examen radiológico más apropiado para la evaluación de pacientes con LRA. Existen tres usos principales: a) la evaluación de causas intrínsecas de LRA, b) distinción de enfermedades renales agudas o crónicas, c) identificación de obstrucción. Esto mediante la evaluación de cuatro parámetros: la ecogenicidad, el tamaño renal, el grosor cortical y el índice de resistencia vascular.

La ecogenicidad se refiere a qué tan brillante u oscuro se observa el parénquima en comparación con el hígado. Dentro de las principales causas de aumento en la ecogenicidad podemos observar la fibrosis de la enfermedad renal crónica, así como en glomeruloesclerosis y fibrosis intersticial. De igual manera, se cree que los cilindros proteicos causan un aumento en la ecogenicidad asociada a NTA (21). Los depósitos de calcio en la nefrocalcinosis también aumentan la ecogenicidad medular y nos ayudan a descartar obstrucción. En cuanto a su uso para distinguir entre causas de LRA, por sí solo no es de mucha ayuda, ya que existen diferentes formas de LRA que aumentan la ecogenicidad (NTA, nefritis intersticial aguda, glomerulonefritis, mieloma múltiple, nefropatía por VIH y obstrucción), pero si se combina con el tamaño renal y con el cuadro clínico, puede ser de utilidad en el diagnóstico diferencial (22).

La evaluación de la longitud renal es una medida simple y de utilidad en la diferenciación entre LRA y enfermedad renal crónica. La longitud renal normal es de aproximadamente 11 cm (rango 10-12 cm), es menor en el riñón izquierdo aproximadamente 0.3 cm y en mujeres de 0.5 cm con respecto a los hombres (21, 22). Se ha evaluado la longitud prospectivamente en pacientes con LRA y enfermedad renal crónica obteniendo valores de 11.2 ± 1.4 cm en aquellos con LRA y 9.0 ± 1.5 cm en enfermedad renal crónica.

Aparte de la medición de la longitud renal, la medición de la corteza renal es un parámetro útil en la diferenciación de LRA y daño renal crónico, la disminución de la corteza sugiere enfermedad renal crónica. Por último, el índice de resistencia vascular renal se determina evaluando la velocidad de la sangre en sístole y diástole en las arterias segmentarias, lo cual es un indicador de resistencia al flujo sanguíneo dentro del riñón. El índice de resistencia normal es de 0.6 (0.56-0.66). En LRA, el índice se puede elevar debido a varias causas, incluyendo: obstrucción, rechazo agudo del injerto, SHR, sepsis y se mantiene normal en azoemia prerrenal y enfermedades glomerulares (21).

CONCLUSIONES

La LRA en el paciente con cirrosis es un problema frecuente, que incluye un amplio espectro de causas. Es importante reconocer que en múltiples ocasiones no existe una causa única, puede coexistir daño renal crónico subyacente y la presencia de diferentes causas de LRA prerrenal, intrínseca u obstructiva. Las herramientas antes mencionadas son de utilidad en la diferenciación del deterioro de la función renal en el paciente con cirrosis hepática.

El apropiado abordaje y manejo de la LRA en pacientes con cirrosis hepática es fundamental en la atención de estos pacientes, ya que su presencia se asocia a un incremento significativo de la mortalidad.

REFERENCIAS

1. Piano S, Rosi S, Maresio G, Fasolato S, Cavallin M, Romano A et al. Evaluation of the Acute Kidney Injury Network criteria in hospitalized patients with cirrhosis and ascites. *J Hepatol*. 2013;59:482-9.
2. Tsien CD, Rabie R, Wong F. Acute kidney injury in decompensated cirrhosis. *Gut*. 2013;62:131-7.
3. Russ KB, Stevens TM, Singal AK. Acute Kidney Injury in Patients with Cirrhosis. *J Clin Transl Hepatol*. 2015;3:195-204.
4. Belcher JM, Sanyal AJ, Peixoto AJ, Perazella MA, Lim J, Thiessen-Philbrook H et al. Kidney biomarkers and differential diagnosis of patients with cirrhosis and acute kidney injury. *Hepatology*. 2014;60:622-32.
5. Varela-Jiménez RE, Jiménez-Vega AR, Carrillo-Pérez DL, Carrillo-Maravilla E, Rodríguez-Ramírez S. Síndrome hepatorenal. *Revista Médica*. 2015;5:134-40.
6. Angeli P, Ginès P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: Revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *J Hepatol*. 2015;62:968-74.
7. Wong F, O'Leary JG, Reddy KR, Garcia-Tsao G, Fallon MB, Biggins SW et al. Acute Kidney Injury in Cirrhosis: Baseline Serum Creatinine Predicts Patient Outcomes. *Am J Gastroenterol*. 2017;112:1103-10.
8. Garcia-Tsao G, Parikh CR, Viola A. Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology*. 2008;48:2064-77.
9. Torre A, Aguirre-Valadez JM, Arreola-Guerra JM, García-Flores OR, García-Juárez I, Cruz-Rivera C et al. Creatinine Versus Cystatin C for Estimating GFR in Patients with Liver Cirrhosis. *Am J Kidney Dis*. 2016;67:342-4.
10. Trawalé J-M, Paradis V, Rautou P-E, Francoz C, Escolano S, Sallée M et al. The spectrum of renal lesions in patients with cirrhosis: A clinicopathological study. *Liver Int*. 2010;30:725-32.
11. Davenport A, Sheikh MF, Lamb E, Agarwal B, Jalan R. Acute kidney injury in acute-on-chronic liver failure: Where does hepatorenal syndrome fit? *Kidney Int*. 2017;92:1058-70.
12. Cobbaert CM, Baadenhuijsen H, Weykamp CW. Prime time for enzymatic creatinine methods in pediatrics. *Clin Chem*. 2009;55:549-58.
13. Van Slambrouck CM, Salem F, Meehan SM, Chang A. Bile cast nephropathy is a common pathologic finding for kidney injury associated with severe liver dysfunction. *Kidney Int*. 2013;84:192-7.
14. Francoz C, Nadim MK, Durand F. Kidney biomarkers in cirrhosis. *J Hepatol*. 2016;65:809-24.
15. Gerbes AL. Evaluation of serum cystatin C concentration as a marker of renal function in patients with cirrhosis of the liver. *Gut*. 2002;50:106-10.
16. Patidar KR, Kang L, Bajaj JS, Carl D, Sanyal AJ. Fractional excretion of urea: A simple tool for the differential diagnosis of acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology*. 2018; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hep.29772>

17. Fagundes C, Pépin MN, Guevara M, Barreto R, Casals G, Solà E et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as biomarker in the differential diagnosis of impairment of kidney function in cirrhosis. *J Hepatol.* 2012;57:267-73.
18. Valecha GK, Syed R, Rehman A, El-sayegh S. Urinalysis. *Scientific American Nephrology, Dialysis and Transplantation* 2017; DOI: 10.2310/7900.12029 El vínculo no funciona
19. Perazella MA, Parikh CR. How can urine microscopy influence the differential diagnosis of AKI? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:691-3.
20. Perazella MA, Coca SG, Kanbay M, Brewster UC, Parikh CR. Diagnostic value of urine microscopy for differential diagnosis of acute kidney injury in hospitalized patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:1615-9.
21. Faubel S, Patel NU, Lockhart ME, Cadnapaphornchai MA. Renal relevant radiology: Use of ultrasonography in patients with AKI. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9:382-94.
22. Podoll A, Walther C, Finkel K. Clinical utility of gray scale renal ultrasound in acute kidney injury. *BMC Nephrol.* 2013;14:1-5.

EVALUACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL: LABORATORIO E IMAGEN

Dr. Jesús Alejandro Gabutti Thomas¹

Dr. Antonio Carlos Hernández Villegas²

¹ Departamento de Radiología e Imagen

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, Ciudad de México

² Radiología Intervencionista en el Departamento de Radiología e Imagen

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, Ciudad de México

INTRODUCCIÓN

La vena porta es la estructura vascular donde desemboca la circulación esplácnica. El sistema portal es de baja presión y de baja resistencia (1). La presión portal es el producto del flujo sanguíneo por la resistencia según la ley de Ohm, por lo que cualquier factor que incremente el flujo sanguíneo portal o que eleve la resistencia a éste puede causar hipertensión portal. La presión portal normal es de 5-10 mmHg o menor, y el gradiente normal de presión porto-sistémico es de 1-5 mmHg (2). La presión portal directa es pocas veces medida, debido a que se requiere una punción tras-hepática o transesplénica para acceder directamente a la circulación venosa esplácnica. Este tipo de punciones no están exentas de complicaciones serias como hemorragia abdominal. El gradiente de presión porto sistémico se obtiene a través del cateterismo selectivo de una vena supra hepática, por lo cual el perfil de seguridad de este procedimiento es mayor, inclusive en los pacientes con trombocitopenia o coagulopatía, escenarios comunes en un paciente cirrótico.

Cuando la hipertensión portal es consecuencia de un incremento en la resistencia al flujo sanguíneo, ésta se puede clasificar según el sitio anatómico donde se origina el incremento en la resistencia de la siguiente forma:

- Hipertensión portal pre hepática, cuando el incremento en la resistencia al flujo se origina por una obstrucción previa al hígado.
- Hipertensión portal hepática, el problema es a nivel del parénquima hepático.
- Hipertensión portal post hepática, existe obstrucción en el drenaje venoso hepático. En la tabla 1 se resumen las causas más frecuentes de hipertensión portal.

El incremento en la resistencia en el flujo portal produce una dilatación venosa esplácnica progresiva, lo cual incrementa el flujo al incrementar el volumen, agravando la hipertensión portal (3).

Tabla 1. Etiología de la hipertensión portal según su clasificación.
THO: Trasplante hepático ortotópico

Casusas de hipertensión portal	
Clasificación	Etiología
Pre hepática	Trombosis portal/esplácnica Estenosis portal Fístula arterio-portal Estenosis portal post THO
Hepática	Cirrosis hepática Fibrosis hepática congénita Poliquistosis hepática Infiltración hepática Idiopática
Post hepática	Síndrome de Budd Chiari. Enfermedad venoclusiva Alteraciones cardíacas

Finalmente, la hipertensión portal condiciona la formación de vasos colaterales que conectan la circulación portal con la sistémica a través de lechos varicosos, excluyendo al hígado. Esto resulta en el síndrome clínico de hipertensión portal, caracterizado por cuadros de encefalopatía hepática, sangrado de tubo digestivo y ascitis (1). Los métodos de imagen tienen como objetivo evaluar los datos indirectos de hipertensión portal, además de establecer un diagnóstico etiológico de ésta. Los procedimientos invasivos como la medición de gradientes porto-sistémicos son de gran utilidad para confirmar el diagnóstico y establecer un pronóstico para el paciente.

A continuación, revisaremos los hallazgos claves por imagen no invasiva que nos permiten evaluar y establecer el diagnóstico de hipertensión portal.

EVALUACIÓN INICIAL DEL UN PACIENTE CON SOSPECHA DE HIPERTENSIÓN PORTAL

Por lo general, la indicación de un estudio de imagen para valorar la presencia de hipertensión portal es un síntoma o signo secundario a una complicación de ésta. Clínicamente, la ascitis, cuadros de sangrado de tubo digestivo alto, la presencia de encefalopatía, red venosa colateral abdominal o esplenomegalia detectada en la exploración física son signos de hipertensión portal. En cuanto a las pruebas de laboratorio, un conteo planetario bajo, alteración en las pruebas de función hepática o de la coagulación suelen despertar la sospecha de una hepatopatía e hipertensión portal secundaria.

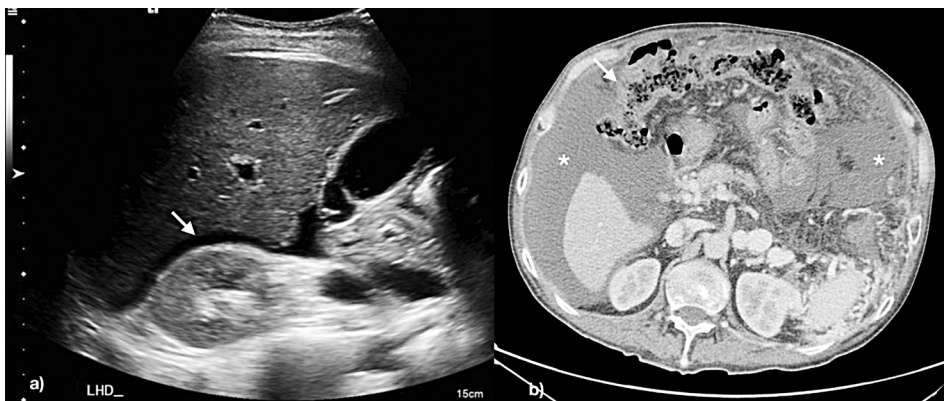
HALLAZGOS POR IMAGEN ASOCIADOS A LA HIPERTENSIÓN PORTAL

No existe un dato patognomónico por imagen que establezca el diagnóstico de hipertensión portal o su etiología. La ascitis, esplenomegalia e incluso la circulación abdominal colateral pueden tener múltiples etiologías. Lo importante es descartar justamente los diagnósticos diferenciales que pudieran imitar los datos asociado a la hipertensión portal.

Ascitis

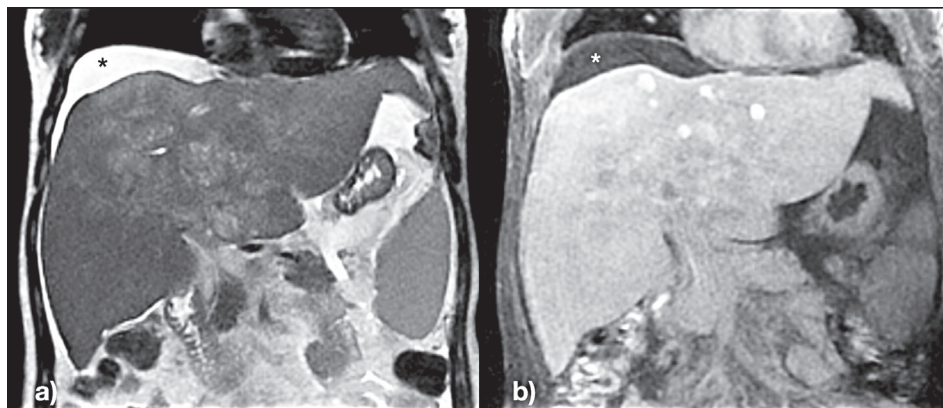
La ascitis es la acumulación anormal de líquido en la cavidad abdominal, la hipertensión portal es la causa de 85% de dichos casos (4). Cuando la etiología de la ascitis es la hipertensión portal, el gradiente de albúmina sérico-ascitis es de 1.1 g/dL o mayor (4). El ultrasonido es un excelente método para detectar la ascitis. Ésta se observa como una imagen anecoica en las porciones declives del abdomen cuando es escasa, o bien, puede distender toda la cavidad abdominal centralizando las asas de intestino (imagen 1). Por tomografía computada (TC) la ascitis presenta una atenuación en rangos líquidos (0-20 uH), y se distribuye de forma libre en la cavidad abdominal (imagen 1). En la resonancia magnética (RM), al tratarse de líquido, éste es marcadamente hiperintenso en las secuencias potenciadas a T2 e hipointenso en aquellas potenciadas a T1 (imagen 2).

Figura 1.



- a) US sagital del lóbulo hepático derecho, en el se observa líquido anecoico en las porciones más declives del abdomen (flecha). b) TC axial contrastada, se identifica líquido libre en abdomen hipodenso (*) y las asas intestinales centralizadas (flecha).

Figura 2.



a) RM T2 coronal, en la región subfrénica derecha se observa ascitis la cual es hiperintensa (*) y en b) RM T1+Gd FatSat es hipointensa

La presencia de detritus en el ultrasonido, el incremento en la densidad de la ascitis (>20 UH) en la TC o la presencia de zonas con intensidad de señal diferente en la RM deben alertar una complicación infecciosa o hemorrágica, sobre todo cuando existe el antecedente cercano de una paracentesis.

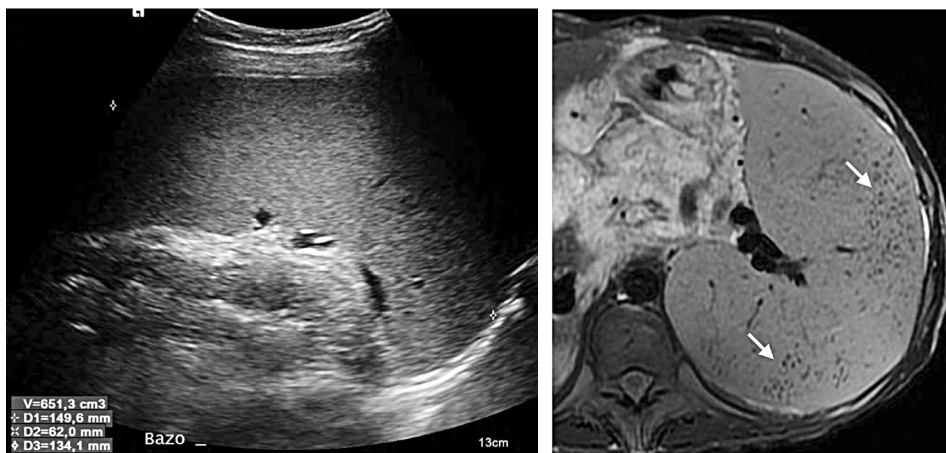
Otras causas de líquido abdominal como carcinomatosis peritoneal y la falla cardíaca deben siempre descartarse, sobre todo cuando la ascitis no se acompaña de otro dato de hipertensión portal por imagen.

Esplenomegalia

La causa más frecuente de esplenomegalia es la hipertensión portal secundaria a cirrosis (5). El bazo puede ser fácilmente evaluado por los diferentes métodos de imagen. El límite superior de la medida céfalo-caudal del bazo es de 12-15 cm (6, 9). Cuando el bazo supera esta medida, es necesario valorar el volumen o el índice esplénico. El índice esplénico (IE) es el resultado del producto de los 3 ejes mayores del bazo, se considera normal un IE que va de 160 a 440 cm³ (5). En cuanto al volumen, éste se calcula multiplicando el índice esplénico por 0.52, se considera normal un volumen menor a 350 cm³ (imagen 3).

En el contexto de hipertensión portal, en los estudios de RM podremos observar los cuerpos de Gamna-Gandy en el bazo. Éstos representan zonas de hemorragia comúnmente secundarias a la hipertensión portal (5). Se componen de hemosiderina, fibrosis y calcio. Esto confiere su característica típica por RM, marcada hipointensidad en todas las secuencias. Si los cuerpos de Gamna-Gandy contienen suficiente calcio, pueden observarse en la TC como zonas puntiformes hiperdensas o en el US como puntos hiperecóticos con sombra acústica posterior (5) (imagen 4).

Figura 3 y 4.



Esplenomegalia por ultrasonido. Volumen espléndido de 651 cc. (izquierda) RM T2 axial . En el bazo se identifican múltiples imágenespuntiformes hipointesas (flecha) las cuales representan zonas de hemorrágica previas por congestión venosa (derecha)

Si la esplenomegalia es el único dato indirecto de hipertensión portal, sin observar una causa franca en un estudio de imagen, es obligatorio descartar que se trate de un proceso linfoproliferativo.

Circulación colateral

En el contexto de hipertensión portal, el incremento en la resistencia del flujo sanguíneo condiciona la redirección del flujo a través de vías alternativas de baja presión a la circulación sistémica (6). El detectar estas vías alternativas o colaterales del flujo es una herramienta importante en el diagnóstico de hipertensión portal. Estas colaterales porto-sistémicas pueden ser causa de hemorragia gastrointestinal o encefalopatía, su caracterización adecuada es necesaria para normar la conducta terapéutica de un paciente con estos síntomas.

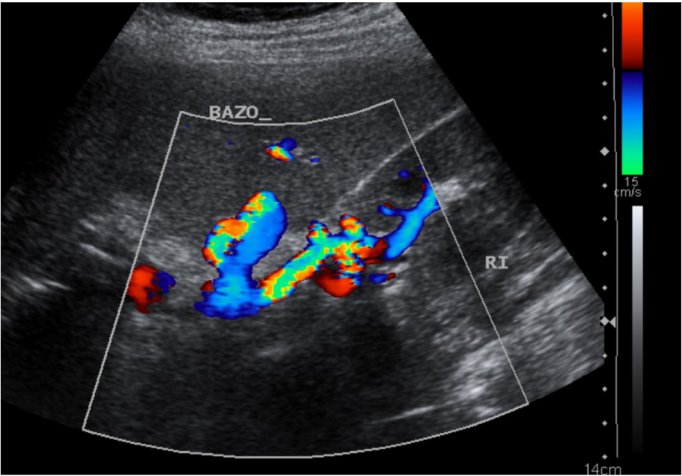
Embriológicamente, existen múltiples conexiones entre la circulación portal y sistémica de forma normal (7). Estas conexiones en un paciente con hipertensión portal se dilatan y forman várices, las cuales podemos dividir en dos grandes grupos: gastro-esofágicas y ectópicas (6) (tabla 2). El flujo de estas várices es alimentado por los cortocircuitos adquiridos en el abdomen, los cuales se pueden clasificar en intrahepáticos, transhepáticos y extrahepáticos (6).

Tabla 2. Clasificación de las várices secundarias a la hipertensión portal

Clasificación de las várices secundarias a la hipertensión portal	
Gastro-esofágicas	Ectópicas
• Esofágicas • Paraesofágicas • Gástricas • Perigástricas	• Duodenales • Yeyunanles • Colónicas • Pancreáticas • Vesicales • Útero-vaginales • Perivesiculares • Bronquiales • Mesentéricas • Omentales • Rectales

Por ultrasonido es posible valorar los cortocircuitos más superficiales, como los esplenorreales y la recanalización de la vena paraumbilical. Éstos se observan como estructuras vasculares con un trayecto tortuoso y una dirección de flujo hepatofuga (imagen 5).

Figura 5.

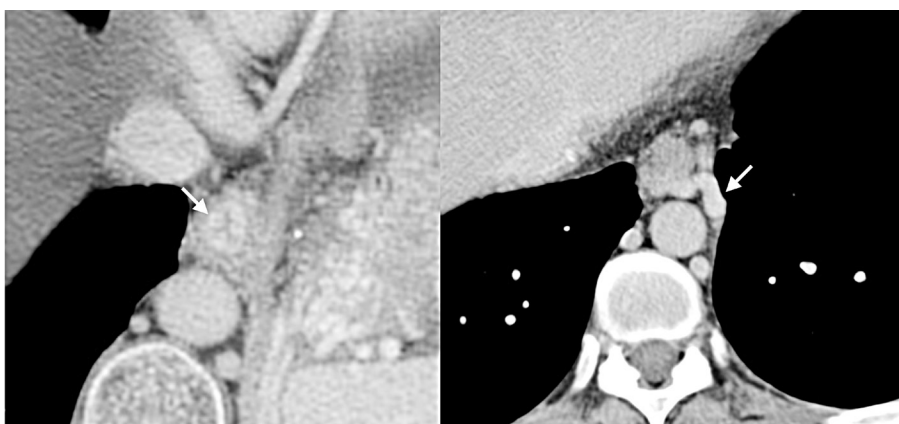


Ultrasonido Doppler a nivel del hilio esplénico. Se observan múltiples vasos tortuosos que corresponden a un cortocircuito espleno-renal

La TC y la RM son los dos estudios de elección para valorar la circulación colateral abdominal. La TC tiene la ventaja de poder realizar un estudio de cuerpo completo y con esto valorar de forma más completa la presencia de várices ectópicas. En ambos estudios, los cortocircuitos y las várices son estructuras vasculares de tamaño variable, presentan realce en la fase portal y venosa de los estudios contrastados multifásicos.

Las várices más frecuentes son las esofágicas (con disposición intramural) y las paraesofágicas (fuera de la pared esofágica) (imagen 6). Éstas se encuentran en 50% de los pacientes cirróticos (6). El flujo de las várices esofágicas proviene de la rama anterior de la vena gástrica izquierda y drenan a la vena subclavia y/o a la vena braquiocefálica. Las venas paraesofágicas se nutren de la rama posterior vena gástrica izquierda y su drenaje es a la vena ácigos.

Figura 6.

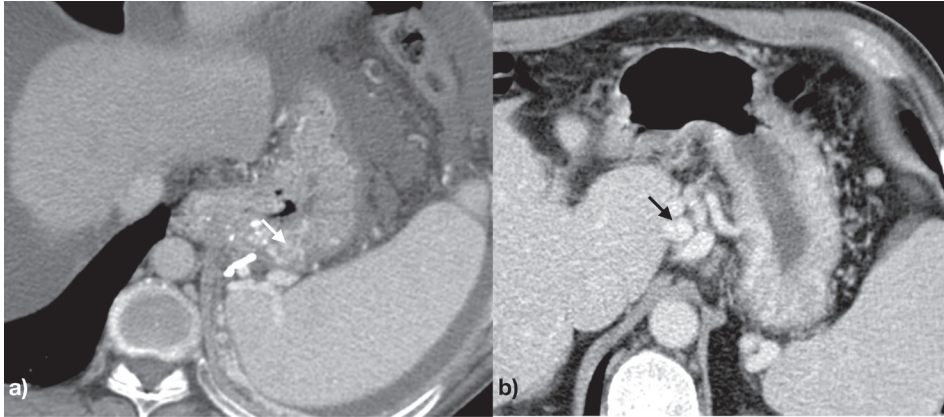


a) acercamiento de TC venosa a nivel del esófago. La flecha indica pequeñas imágenes intramurales que corresponden con várices esofágicas. b) Adyacente a la pared del esófago se observan estructuras venosas tortuosas (flecha), compatibles con várices paraesofágicas.

Las várices gástricas y paragástricas son menos prevalentes que las esofágicas, se presentan en 5-33% de los pacientes por hipertensión portal (6). El riesgo de sangrado es menor que el de las várices esofágicas, sin embargo, suelen ser de mayor tamaño y sangrar a menor presión, por lo cual el sangrado secundario a éstas suele ser más severo y difícil de controlar (6) (imagen 7).

Las várices ectópicas se presentan en 2-5% de los pacientes con hipertensión portal. Tienen 4 veces mayor riesgo de sangrar al comparar con las várices esofágicas y la mortalidad secundaria al sangrado es de hasta 40% (6, 8). Las várices ectópicas pueden ser resultado de una hipertensión portal global u oclusiones venosas del sistema esplácnico, como una trombosis venosa mesentérica o esplénica (imagen 8).

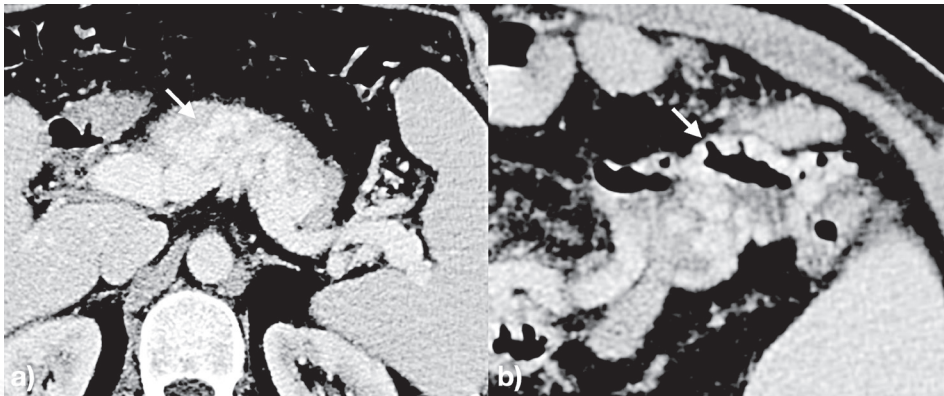
Figura 7.



a) y b) TC axial en fase venosa. En a) la flecha muestra pequeñas estructuras venosas tortuosas en la pared del estómago que corresponden a várices gástricas. b) La flecha muestra grades várices que no se encuentran en la pared del estómago, estas son las várices para gástricas.

Secundario a la congestión venosa del sistema esplácnico, causada por la hipotensión portal, podemos observar en los estudios de imagen como la TC y RM, edema del estómago y de las asas intestinales. La gastropatía portal, o congestión venosa gástrica, puede ser una causa de sangrado de tubo digestivo alto no variceal en estos pacientes.

Figura 8.



a) y b) TC axial en fase portal. a) La flecha señala múltiples varices pancreáticas en un paciente con trombosis de la vena esplénica. b) En esta imagen se observan várices yeyunales (flecha) en un paciente con antecedente de trombosis venosa mesentérica.

ETIOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL

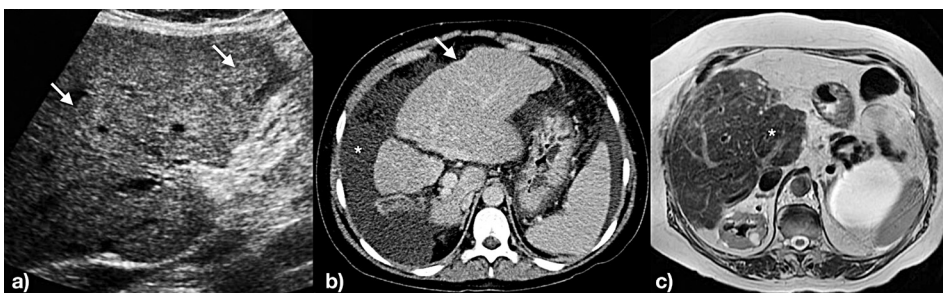
Una vez identificados los datos asociados a la hipertensión portal, el objetivo siguiente de los métodos de imagen es establecer su etiología.

Hipertensión portal hepática o sinusoidal

La causa más frecuente de hipertensión portal sinusoidal es la cirrosis hepática (1-4). Independientemente de la etiología, en estos casos observamos por lo general un hígado disminuido de tamaño y con bordes nodulares. Es frecuente encontrar hipertrofia del lóbulo caudado y una vena porta incrementada en tamaño, casi siempre mayor a 1.3 cm (9).

En el ultrasonido, la ecotextura del hígado es heterogénea (imagen 9). En la valoración Doppler, la velocidad de la vena porta es baja, menor de 20 cm/s. Sin embargo, las colaterales pueden fungir como rutas de escape y la velocidad de la vena porta puede ser normal. Al progresar la hipertensión portal, el flujo puede ser ectásico o incluso reverso, conocido como flujo hepatofuga. La estasis venosa es un factor de riesgo importante para desarrollar trombosis, la cual empeora la hipertensión portal.

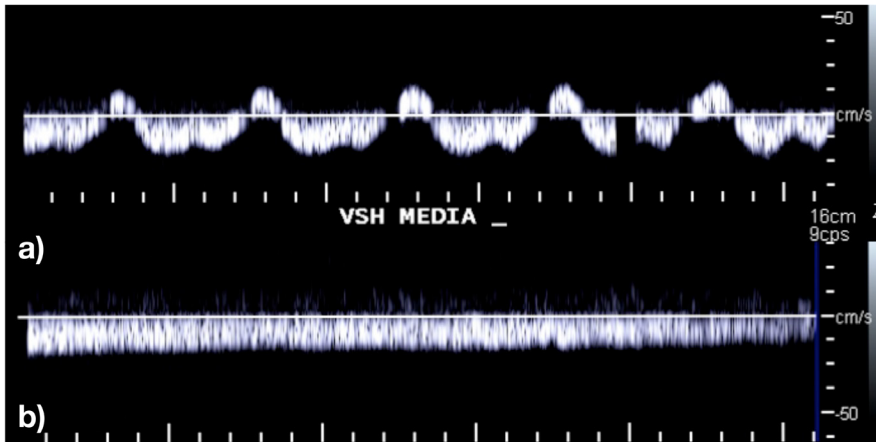
Figura 9.



Apariencia de la cirrosis hepática por múltiples métodos de imagen. a) US, la ecogenicidad del hígado es heterogénea y algunas zonas son de aspecto nodular (flecha). b) TC en fase venosa, en este estudio se identifican los bordes marcadamente nodulares del lóbulo hepático izquierdo (flecha), así como líquido libre (*). c) RM T2 axial, el hígado es pequeño y existe prominencia del lóbulo caudado (*).

Las venas hepáticas tienen un espectro Doppler característico multifásico, éste representa las fases del ciclo cardíaco derecho. La compliancia de las venas hepáticas es permitida por un parénquima hepático sano y con ello la adecuada transmisión de presiones. Cuando nos encontramos en el contexto de una cirrosis hepática, la compliancia vascular se pierde por el incremento en la dureza del hígado. Esto se traduce en un espectro Doppler de las venas suprahepáticas que asemeja al de la vena porta (imagen 10).

Figura 10.



a) Espectro Doppler de una vena hepática normal. b) espectro Doppler de una vena hepática en un paciente con cirrosis avanzada, el flujo no es multifásico y tiene una morfología en barra

Hipertensión portal pre hepática

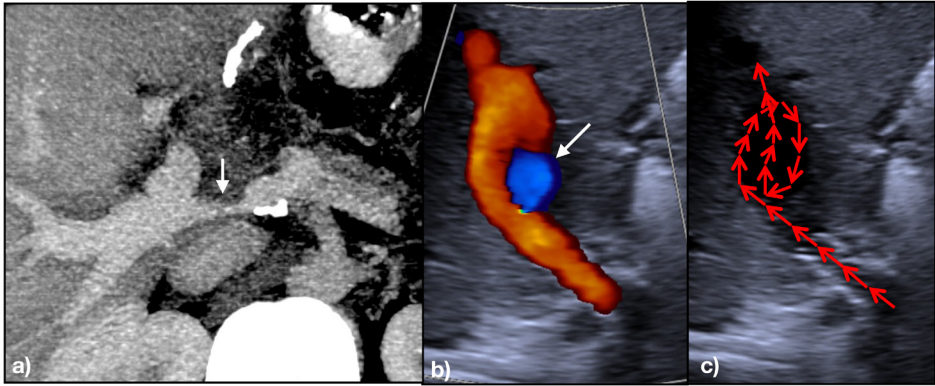
En este tipo de hipertensión portal el hígado es sano la mayoría de las veces. El problema se localiza anatómicamente en la vena porta o en alguna vena del sistema esplácnico, como la esplénica o mesentérica.

La oclusión parcial o total de la vena porta puede tener varias etiologías. Si la oclusión es secundaria a trombosis, siempre debe investigarse la existencia de un estado pro-trombótico, sin olvidar que la misma estasis del flujo es un factor pro trombótico en los pacientes con hipertensión portal sinusoidal.

Las oclusiones malignas suelen ser secundarias a tumores pancreáticos o biliares (9). Los procesos inflamatorios abdominales como la pancreatitis pueden también causar trombosis de la vena esplénica y porta.

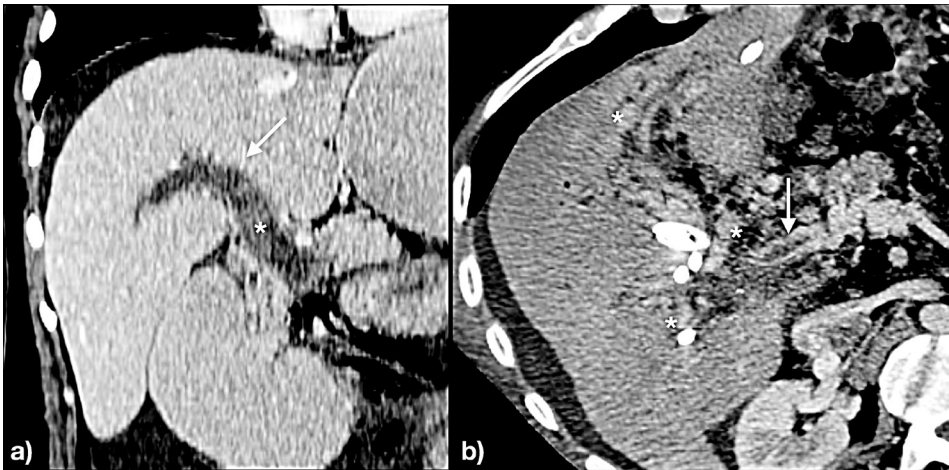
En estos casos, el ultrasonido tiene poca utilidad, ya que la valoración venosa se limita prácticamente a la vena porta intra hepática. En ocasiones, cuando existe una oclusión parcial, podemos ver la zona de estenosis con dilatación posterior a ésta y flujo helicoidal (9) (imagen 11). También es posible identificar un trombo, lo cual siempre debe corroborarse con un examen Doppler y valorar su extensión con una tomografía computarizada. Si la sospecha de trombosis/oclusión es alta y el ultrasonido no es concluyente, la TC y RM son los estudios de elección. En ambos estudios se observan los datos típicos ya descritos de hipertensión portal más evidencia de una oclusión venosa. Si la oclusión es aguda, el trombo es grande y distiende la luz del vaso. En oclusiones crónicas, el vaso ocluido se observa como un cordón fibroso rodeado de múltiples colaterales venosas (imagen 12).

Figura 11.



11. Estenosis portal. a) TC axial venosa, se observa una zona de disminución en el diámetro de la vena porta (flecha). b) US Doppler, posterior a la zona de estenosis se identifica flujo portal en ambas direcciones (flecha) lo cual se conoce como flujo helicoidal. c) Las flechas presentan la dirección del flujo en este fenómeno.

Figura 12.



Diferencia entre una trombosis portal aguda y crónica. a) TC coronal en fase venosa, la flecha indica la vena porta la cual no se pacifica con el medio de contraste y presenta un trombo en su interior (*) heterogéneo con o zonas densas. Hallazgos típicos de una trombosis aguda. b) TC oblicua en fase venosa, la vena porta presentan defecto de llenado central y se encuentra disminuida de tamaño (flecha) a su vez se observan múltiples colaterales venosas (*), compatible con una trombosis crónica.

En un paciente con oclusión cónica de la vena porta extrahepática es frecuente observar dilatación del plexo venoso peribiliar, lo cual puede comprimir la vía biliar de forma secundaria y ocasionar una biliopatía portal.

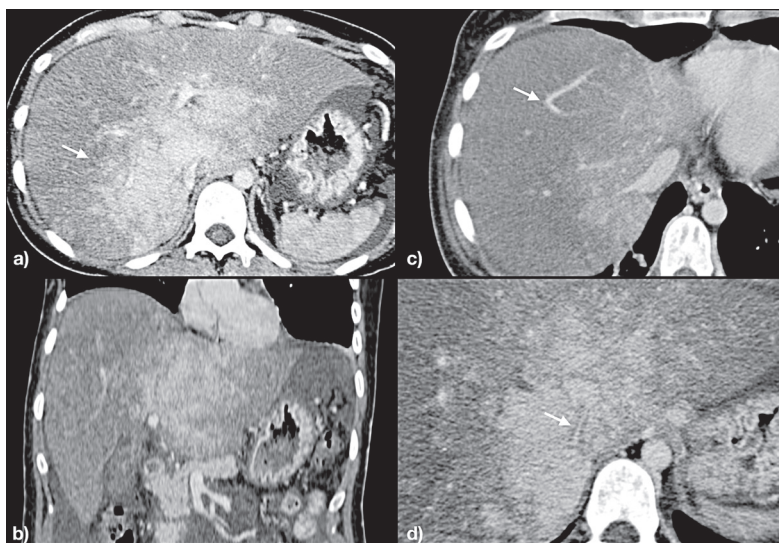
Hipertensión portal post hepática

El Síndrome de Budd-Chiari es el ejemplo más claro de este sub tipo de hipertensión portal. Éste representa un grupo heterogéneo de condiciones que tiene como común denominador una obstrucción del drenaje venosos hepático (10), por lo cual, anatómicamente, el problema puede localizarse a nivel de las venas hepáticas (afección única o múltiple), la vena cava inferior o la aurícula derecha.

La obstrucción del drenaje venoso hepático incrementa la presión sinuosidad de forma retrógrada (10). La congestión hepática resultante condiciona disfunción de los hepatocitos y, a la larga, narcosis, fibrosis y finalmente cirrosis.

En los estudios de imagen observamos los hallazgos típicos asociados a la hipertensión portal. El hígado en estos casos es grande y de aspecto congestivo. Tiene un patrón de realce característico, siendo éste heterogéneo en la periferia y más homogéneo y notorio en la porción central del hígado (imagen 13). Esto es debido a que el lóbulo caudado

Figura 13.

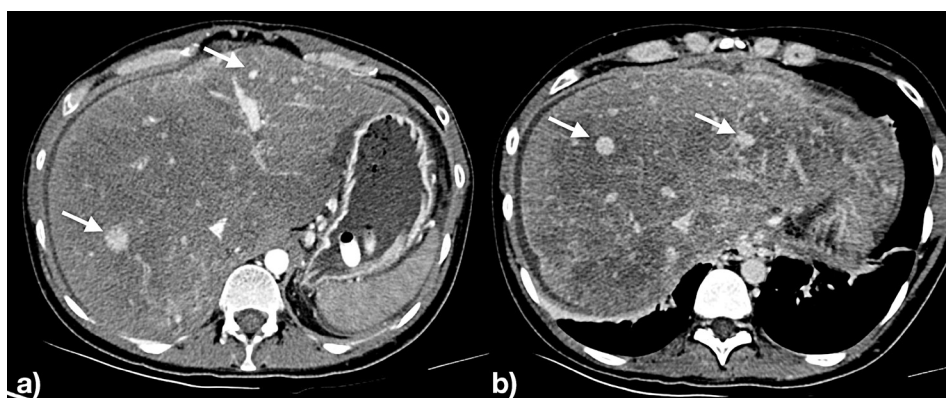


Síndrome de Budd-Chiari. a) en la TC se observa un realce hepático heterogéneo, el cual es más uniforme en la porción central del hígado (flecha). b) TC reconstrucción coronal, el hígado es grande y de aspecto congestivo. c) La flecha señala colaterales de la vena porta a a venas subcapsulares hepáticas. d) En este acercamiento se identifica la vena cava inferior reducida de tamaño (flecha).

y las áreas hepáticas cercanas a la vena cava pueden tener un drenaje venoso directo a ésta, lo que resulta en áreas con menor grado de congestión.

Al volverse crónica la obstrucción venosa, el hígado puede exhibir una hiperplasia nodular regenerativa. Ésta se caracteriza por múltiples nódulos hepáticos hipervasculares, los cuales son de tamaño variable (imagen 14). La pobre visualización de las venas hepáticas, estenosis o trombosis de la vena cava inferior o datos francos de disfunción cardiaca derecha confirman el diagnóstico.

Figura 14.



Hiperplasia nodular regenerativa en un mujer de 25 años con diagnóstico de Síndrome de Budd-Chiari. a) TC arterial, la flecha muestra una lesión nodular bien definida hipervascular. b) TC en fase venosa; se observa otras lesiones (flechas) y la ausencia de venas hepáticas (*).

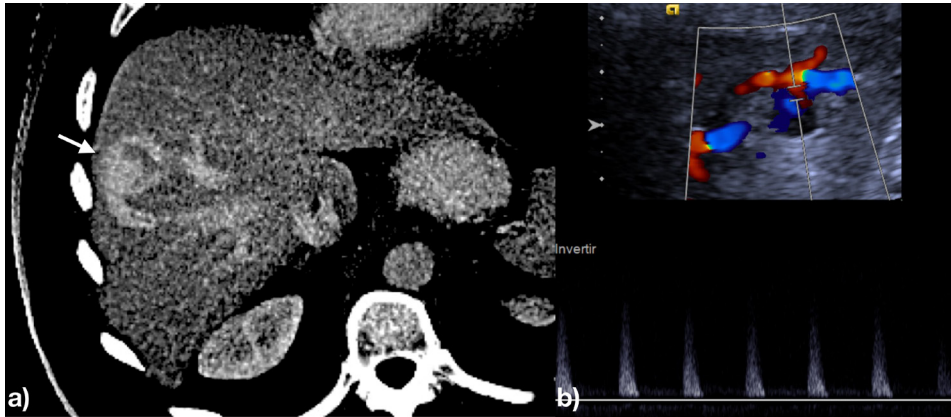
Causas menos frecuentes de hipertensión portal

Es frecuente que durante el abordaje de una probable hepatopatía crónica se solicite un estudio histopatológico mediante una biopsia hepática percutánea. Si posterior a este procedimiento el paciente presenta datos de hipertensión portal de nueva aparición o un rápido empeoramiento de éstos, tenemos que descartar una fístula arterio-portal (imagen 15).

Las fístulas arterio-portales son adquiridas la mayoría de las veces. La biopsia hepática es el antecedente más frecuente. Estas fístulas incrementan el flujo sanguíneo al sistema esplácnico teniendo como resultado incremento en su presión.

Posterior a un trasplante hepático, es esperado que los datos de hipertensión portal disminuyan de forma paulatina. Una causa de falta de regresión de éstos es el desarrollo de una estenosis en la anastomosis portal. Los factores de riesgo principales son el antecedente de trombosis portal pre trasplante y una discrepancia entre el diámetro de la vena

Figura 15.



- a) TC venosa axial, se observa una imagen nodular (flecha) que conecta dos estructuras vasculares.
b) US Doppler, se observa un espectro arterial en el sitio correspondiente a la imagen nodular observada en TC, compatible con una fístula.

portal del donador y del receptor. El ultrasonido, que es rutinariamente empleado en la vigilancia post trasplante, puede verse limitado en caracterizar la anastomosis portal debido a que ésta puede localizarse en una situación abdominal profunda. Sin embargo, un dato clave para el diagnóstico es el incremento o el desarrollo de esplenomegalia. Esto, en conjunto con síntomas como sangrado de tubo digestivo alto y ascitis de reciente aparición, obliga a realizar un estudio como la TC o RM en búsqueda dirigida de una estenosis portal.

CONCLUSIONES

Los estudios de imagen y laboratorio desempeñan un papel fundamental en el diagnóstico de la hipertensión portal. Los hallazgos principales son la esplenomegalia, ascitis y circulación colateral. Una vez identificados los datos de hipertensión portal podemos enfocar nuestra búsqueda en determinar una etiología. La hipertensión portal la podemos catalogar según su origen en pre hepática, hepática y post hepática, sin olvidar que pueden existir combinaciones de éstas. Los pacientes con antecedentes de una biopsia hepática o de un trasplante hepático con desarrollo rápido de datos de hipertensión portal deben ser evaluados de forma pronta, con el fin de identificar complicaciones como fístulas arterio-portales o una estenosis portal, respectivamente.

REFERENCIAS

1. Bandali MF, Mirakhur A, Lee EW et al. Portal hypertension: Imaging of portosystemic collateral pathways and associated image-guided therapy. *World J Gastroenterol* 2017;23:1735-1746.
2. Bosch J, Groszmann RJ, Shah VH. Evolution in the understanding of the pathophysiological basis of portal hypertension: How changes in paradigm are leading to successful new treatments. *J Hepatol* 2015;62:S121-S130.
3. Bosch J, Abraldes JG, Fernández M, García-Pagán JC. Hepatic endothelial dysfunction and abnormal angiogenesis: New targets in the treatment of portal hypertension. *J Hepatol* 2010;53:558-567.
4. Patel YA, Muir JA. Evaluation of New-Onset Ascites. *JAMA*. 2016;316:340-341.
5. Vancauwenberghe T, Snoeckx A, Vanbeckevoort D, Dymarkowski S, Vanhoenacker FM. Imaging of the spleen: What the clinician needs to know. *Singapore Med J* 2015;56:133-44.
6. Arora A, Rajesh S, Meenakshi YS, Sureka B, Bansal K, Sarin SK. Spectrum of hepatofugal collateral pathways in portal hypertension: An illustrated radiological review. *Insights Imaging* 2015;6:559-572.
7. Sharma M, Rameshbabu CS. Collateral pathways in portal hypertension. *J Clin Exp Hepatol* 2012;2:338-52.
8. Kocher N, Tripathy D, McAvoy NC et al. Bleeding ectopic varices in cirrhosis: The role of transjugular intra-hepatic portosystemic stent shunts. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:294-303.
9. Davis M, Chong W. Doppler ultrasound of the liver, portal hypertension, and transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Ultrasound Clinics* 2014;9:587-604.
10. Cura M, Haskal Z, Lopera J. Diagnostic and interventional radiology for Budd-Chiari syndrome. *Radiographics* 2009;29:669-681.

¿CÓMO IDENTIFICO UNA LESIÓN BENIGNA POR IMAGEN?

Dr. Jesús Alejandro Gabutti Thomas

Departamento de Radiología del Instituto Nacional de Ciencias
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”
Ciudad de México, México

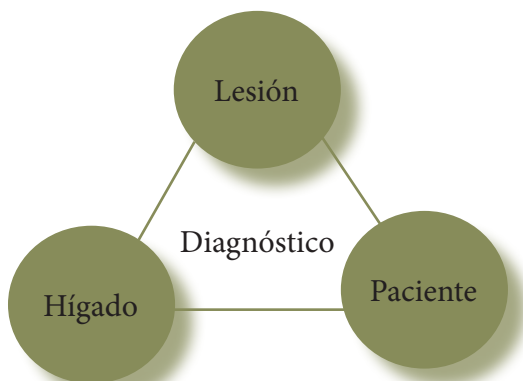
INTRODUCCIÓN

El descubrimiento de una lesión hepática de forma inadvertida es un escenario clínico frecuente en la práctica médica diaria. En los últimos años, hemos observado un incremento en la incidencia de estas lesiones descubiertas de forma incidental (1), también conocidos en la literatura médica como “incidentalomas hepáticos” (2). Una explicación de este fenómeno es la mayor disponibilidad de los estudios de imagen, el incremento en su resolución y su uso en el contexto de la medicina preventiva.

Una vez identificada una lesión hepática, surgen múltiples preguntas, siendo la más importante ésta: *¿puede ser cáncer?* Es esperado que la ansiedad que experimenta el paciente sumado a la presión por emitir un diagnóstico, obligue al médico a solicitar un sinnúmero de estudios de laboratorio y gabinete que lejos de brindar información relevante para el diagnóstico, encarecen la atención médica y retrasan un diagnóstico certero.

En este capítulo expondremos las características que sugieren que una lesión hepática sea de etiología benigna. Nos enfocaremos en describir no sólo la lesión, sino que también haremos énfasis en el contexto clínico y hepático, dos factores determinantes al momento de emitir un diagnóstico (figura 1).

Figura 1.



Los tres aspectos esenciales para realizar el diagnóstico de una lesión hepática benigna son las características de esta, el estado del hígado y el contexto clínico del paciente.

El contexto como pieza esencial del diagnóstico

Los tumores hepáticos malignos y benignos pueden compartir algunas características en los estudios de imagen. Una pieza importante para lograr su distinción es conocer el estado del hígado y del paciente. Hasta 95% de las lesiones encontradas en un hígado sano en un paciente asintomático sin historia de un padecimiento oncológico es de etiología benigna (3). Por ello es de suma importancia contar con una historia clínica detallada.

El escenario cambia cuando existe el antecedente de cáncer, ya que la probabilidad de que la lesión se trate de una metástasis aumenta de forma considerable (3). Recordemos que las metástasis hepáticas son 20 veces más frecuentes que las lesiones benignas (1).

Siempre debemos revisar la indicación por la cual se solicitó el estudio de imagen donde se documentó la lesión. ¿Es realmente el paciente asintomático?, o presenta este un síntoma que inicialmente desencadenó un abordaje médico que resultó en el descubrimiento de una lesión hepática. Los síntomas constitucionales son vagos, pero suelen asociarse a una enfermedad maligna. Fiebre, escalofríos y dolor abdominal son signos y síntomas presentes en las afecciones infecciosas.

Una vez que conocemos el contexto clínico, es necesario valorar el estado general del hígado. El abordaje de una lesión hepática es diferente si ésta se descubre en el contexto de un hígado cirrótico. Cualquier lesión sólida hepática descubierta en un hígado con cirrosis debe considerarse sospechosa de un carcinoma hepatocelular y se debe realizar un abordaje dirigido a confirmar o descartar este diagnóstico.

Los métodos de imagen

Los diversos métodos de imagen tienen diferente sensibilidad y especificidad diagnóstica, por lo cual es siempre importante reconocer si es necesario complementar con otro estudio para emitir un adecuado diagnóstico.

El ultrasonido (US) en modo B y Doppler suele ser el primer método de imagen al cual nos enfrentamos, esto por su amplia disponibilidad y bajo costo. Salvo por las lesiones totalmente quísticas y los hemangiomas en el contexto de un hígado sano, toda lesión sólida descubierta por US debe caracterizarse con un estudio de imagen seccional. Los métodos de imagen seccional son la tomografía computada (TC) y la resonancia magnética (RM). Para valorar una lesión hepática es necesario aplicar protocolos multifásicos, los cuales deben incluir al menos una fase simple, arterial y venosa. La tomografía puede ser complementaria de la RM cuando buscamos calcificaciones de forma dirigida.

La secuencia que debemos considerar en nuestro abordaje diagnóstico por imagen es ultrasonido, tomografía y resonancia magnética (3) (figura 2). No es prudente realizar

un ultrasonido en caso de una resonancia magnética o una tomografía no concluyente. La RM es más sensible y específica que una TC (1-3). Sin embargo, la disponibilidad de la TC la convierte en el método de imagen más empleado. Asimismo, la TC tiene la ventaja de realizar un estudio abdominal completo, lo cual es de suma importancia cuando la sospecha diagnóstica es una lesión metastásica. La tomografía puede ser complementaria de la RM cuando buscamos de forma dirigida calcificaciones.

Figura 2. Abordaje por imagen sugerido de una lesión hepática.
(*) Complementar se refiere a realizar un estudio multifásico

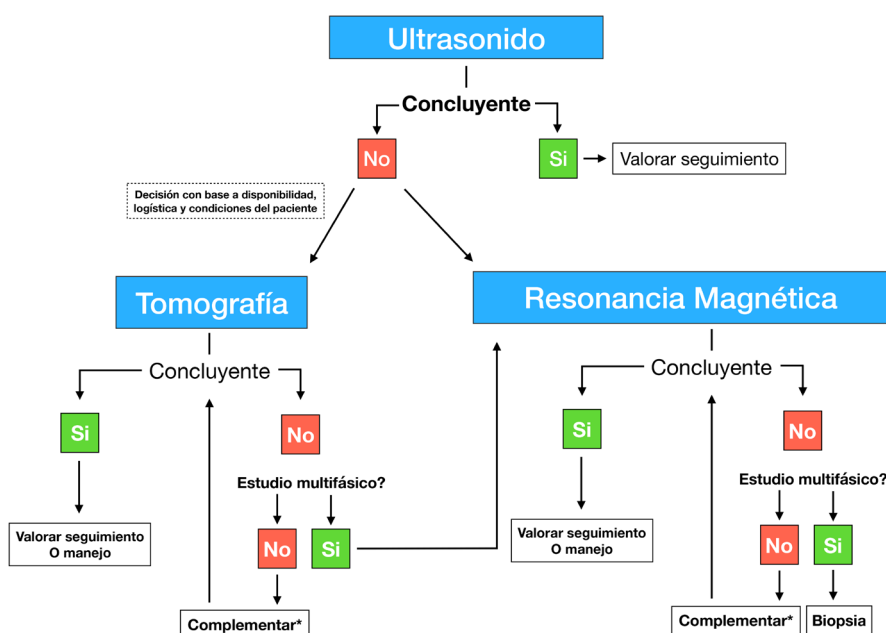


Figura 2: Abordaje por imagen sugerido de una lesión hepática. (*) Complementar se refiere a realizar un estudio multifásico.

El ultrasonido contrastado es una tecnología que ha demostrado ser un método útil en la caracterización de las lesiones hepáticas, con sensibilidad y especificidad cercana a la RM y TC (1-3). Sin embargo, en nuestro medio no se encuentra disponible de forma rutinaria. Los medios de contraste para RM hepatoespecíficos, sobre todo el ácido gadoxético, son una excelente herramienta, ya que además de caracterizar el patrón vascular de la lesión es posible determinar si ésta se compone de hepatocitos funcionales. Los hepatocitos captan el medio de contraste y lo excretan por vía biliar, lo cual se traduce en una lesión hipertensa en las secuencias potenciadas a T1 tardías (20 minutos posterior a la inyección), mientras que la lesiones que no contengan hepatocitos serán marcadamente hipointensas.

Los estudios de medicina nuclear híbridos como el PET-CT no se emplean de forma rutinaria para abordar una lesión hepática y suelen reservarse para el estadiaje o la búsqueda de un tumor primario en el contexto de una enfermedad hepática metastásica. Por lo contrario, si una lesión hepática no presenta captación del radiofármaco en un estudio de PET-CT con 18F-FDG, esto no excluye que se trate de una lesión maligna como un carcinoma hepatocelular bien diferenciado y siempre es prudente realizar un estudio de imagen diagnóstico como una TC o RM multifásica para caracterizar la lesión en cuestión.

Las características de la lesión

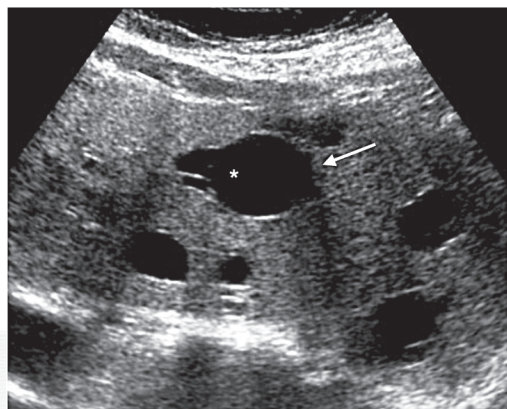
Ya una vez comprendido el contexto clínico y hepático del paciente, es momento de reconocer las características de la lesión que asocian a benignidad. Estas características las vamos a dividir en dos grandes grupos: las características morfológicas y las características vasculares (o patrones de realce).

Características morfológicas

La composición de la lesión es la primera característica a valorar, es decir, si nos enfrentamos a una lesión quística o sólida. Las lesiones quísticas hepáticas son comunes y la mayoría de ellas son benignas (3). Los quistes hepáticos simples son el prototipo de estas lesiones. Otras menos frecuentes incluyen los hamartomas biliares, los quistes hidatídicos, los cistoadenomas biliares y las metástasis quísticas (2).

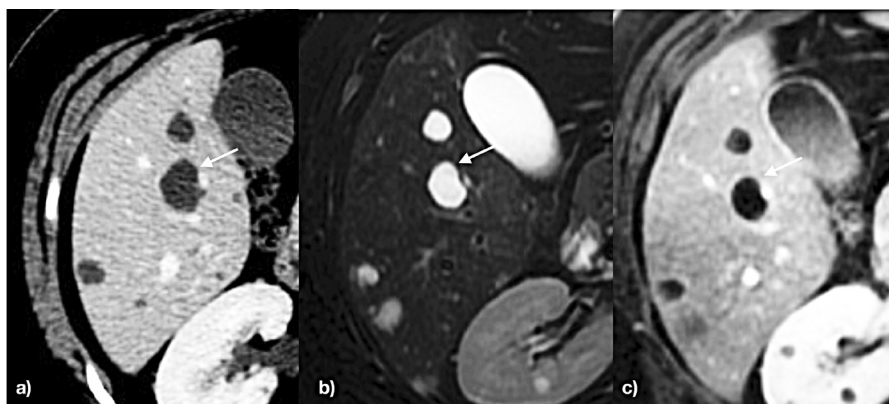
Un quiste benigno en los estudios de imagen debe definirse como una lesión bien delimitada, con una pared fina, sin septos, sin tejido sólido asociado o calcificaciones (figura 3). Generalmente son asintomáticos, pero pueden causar distensión de la cápsula hepática y de forma secundaria, dolor cuando alcanzan un gran tamaño.

Figura 3. Ultrasonido del lóbulo hepático izquierdo. La flecha señala un quiste de contenido anecoico (*), con paredes finas



Si el estudio donde se detectó el quiste es un ultrasonido y éste cumple con las características de benignidad descritas, no es necesario complementar con otro estudio. En la tomografía, el quiste simple cuenta con una atenuación en rangos líquidos (<20 UH) y en la RM en marcadamente hiperintenso en las secuencias T2 e hipointenso en las secuencias T1. En ninguna debe haber realce posterior a la administración de medio de contraste (figura 4).

Figura 4.



Apariencia del quiste hepático en TC y RM a) TC contrastada donde se observa una lesión hipodensa bien definida (flecha). b) RM T2 FatSat, el quiste es hiperintenso y homogéneo. c) RM T1 FatSat+Gd, en esta secuencia el quiste es hipointenso. Tanto en a) y c) el quiste no presenta realce posterior a la administración de medio de contraste.

El seguimiento de los quistes hepáticos no es útil, a menos de que el paciente desarrolle un síntoma como dolor o fiebre. Esto se debe a que los quistes, de forma excepcional, pueden presentar hemorragia o infección. El potencial maligno de esta lesión es prácticamente nulo (1-3).

Cuando podemos identificar por ultrasonido septos, calcificaciones o tejido sólido asociado a un quiste, es siempre necesario complementar con un estudio de imagen seccional. Cuando detectamos una lesión hepática sólida nuestro objetivo principal es descartar que se trate de un tumor maligno.

Los tumores hepáticos benignos suelen presentar un tamaño menor a 3 cm (3), tener bordes bien delimitados, ser homogéneos y ser lesiones únicas. En cuanto al parénquima hepático que los rodea, éste generalmente es sano, no hay dilatación de la vía biliar, retracción capsular o trombosis de alguna estructura vascular (tabla 1).

La lesión hepática sólida más frecuente es el hemangioma (2, 3). Ésta es la única lesión sólida que de ser detectada por ultrasonido no requiere otro estudio complementario.

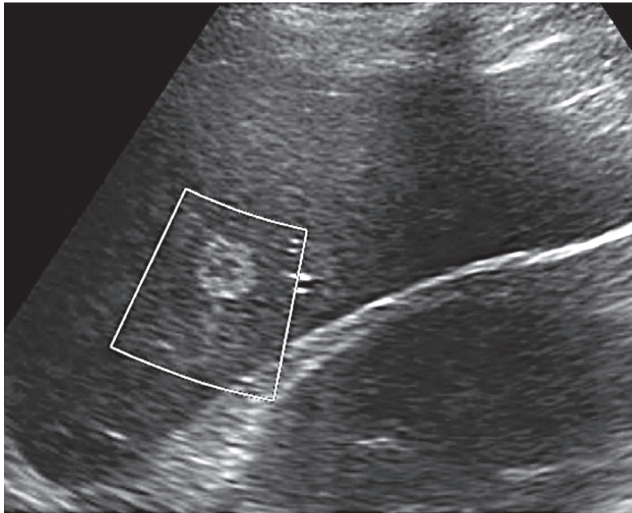
Tabla 1.

Características frecuentes de las lesiones hepáticas benignas	
• Tamaño < a 3 cm • Lesión única • Bordes definidos • Homogénea • No asociada a dilatación biliar o retracción capsular • Sin trombosis vascular • Rodeada de parénquima hepático sano	

La mayoría de los hemangiomas son lesiones redondas, hiperecoicas, bien definidas y rodeadas de parénquima hepático sano (figura 5). Si la lesión cumple con estas características, el paciente se encuentra asintomático y sin historia previa de cáncer, el diagnóstico puede establecerse. En los estudios de TC y RM constatados, el hemangioma presenta un realce en la fase arterial nodular periférico que es centrípeto en las siguientes fases del estudio (figura 6).

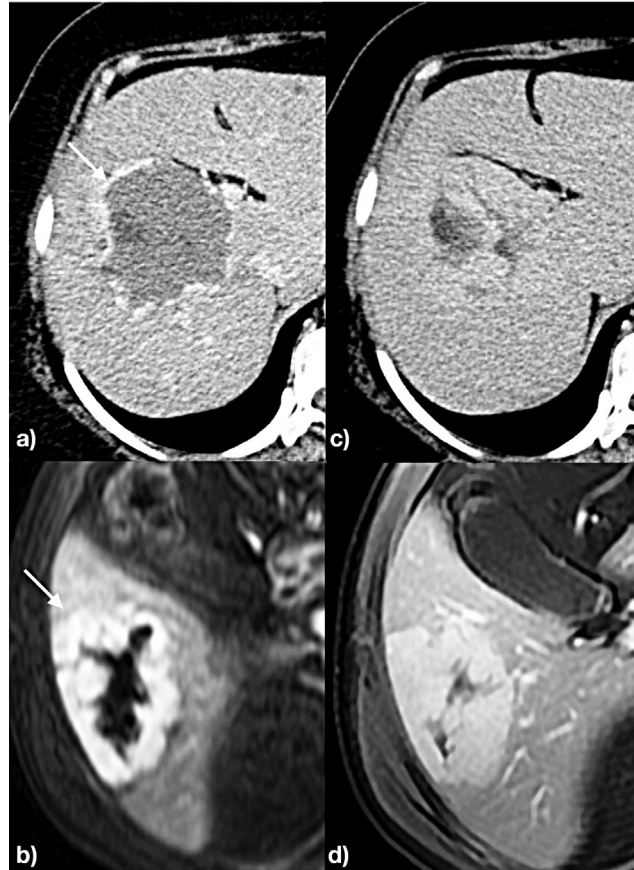
Cuando detectamos una lesión hepática sólida por ultrasonido, además de sus características, es importante determinar si requerimos un estudio de imagen extra para su adecuada caracterización.

Figura 5.



Ultrasonido Doppler del lóbulo hepático derecho. Se identifica imagen redonda, bien definida, hiperecoica, sin señal Doppler. Hallazgos típicos de un hemangioma.

Figura 6.



Apariencia del hemangioma hepático en TC y RM. a) TC en fase arterial y b) RM T1+Gd en fase arterial. c) TC en fase venosa tardía y d) RM T1+Gd en fase tardía. Se observa un realce periférico (flechas) en ambos estudios en la fase arterial y posteriormente en las fases más tardías tiene un llenado con dirección centripeta.

Como previamente fue expuesto, el hemangioma típico es la única excepción cuando se detecta por ultrasonido. Cualquier otra lesión sólida detectada por ultrasonido requiere una caracterización más profunda. La elección sobre TC o RM depende de la disponibilidad, costo y de si existen contraindicaciones para alguno de los estudios (tabla 2). Está bien demostrado que la RM es el método de elección para la caracterización de las lesiones hepáticas (1-4).

Tabla 2. MDC; medio de contraste. TGF; tasa de filtración glomerular

Comparación entre Tomografía y Resonancia Magnética			
Tomografía Computada		Resonancia Magnética	
Ventajas	Desventajas	Ventajas	Desventajas
Disponible	Alta dosis de radiación ionizante	Sin radiación ionizante	Adquisición larga
Menor costo	MDC: TFG > 60ml/min	Mayor sensibilidad y especificidad	Poca disponibilidad
Valoración abdominal completa	Nefropatía por contraste	MDC: TFG > 30 ml/mln	No compatible con dispositivos implantables
Adquisición rápida	Reacción alérgica al MDC	Reacción alérgica al MDC	Interpretación especializada

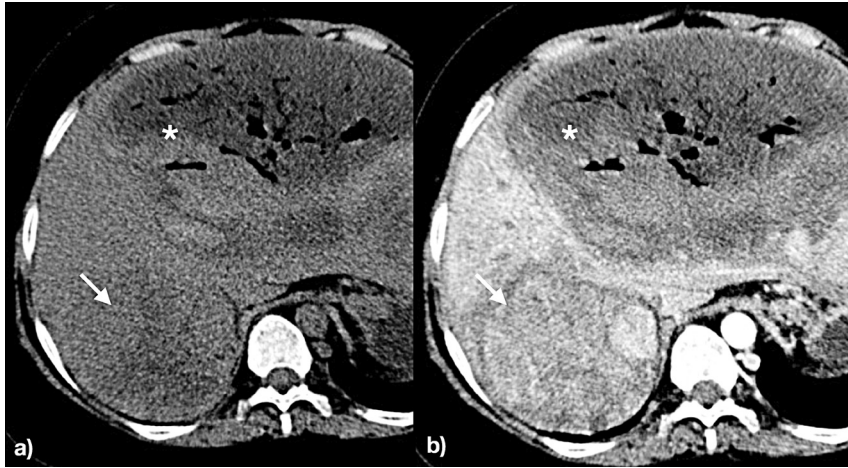
A pesar de que el tamaño, la localización, la homogeneidad de la lesión y los hallazgos asociados pueden valorarse en todos los estudios de imagen, el patrón vascular de realce sólo puede determinarse en los estudios contrastados como tomografía computarizada y resonancia magnética. La hiperplasia nodular focal, el adenoma y la hiperplasia nodular regenerativa son dos ejemplos de lesiones benignas menos comunes (1-3).

El adenoma y la hiperplasia nodular focal (HNF) son dos tumores hepáticos benignos que se presentan en poblaciones similares, sujetos jóvenes y generalmente sanos (1, 5). Ambos son hipervasculares en la fase arterial de los estudios contrastados.

El uso activo de anticonceptivos orales apoya el diagnóstico de adenoma. Los adenomas hepáticos tienen un bajo riesgo de transformación maligna, pero al incrementar su tamaño, son susceptibles de presentar hemorragia, una condición que puede poner en peligro la vida del paciente (figura 7). En los estudios multifásicos isodensos/isointensos en relación con el parénquima hepático en las fases tardías (1-4).

A diferencia del adenoma, la HNF es un tumor benigno sin riesgo de transformación maligna (1). Esta lesión presenta de forma característica un realce arterial y una cicatriz central, la cual realza en la fase tardía de los estudios contrastados (1, 4). La RM con ácido gadodámico, además de caracterizar el comportamiento vascular, nos permite evaluar la composición de este tumor. Debido a que histológicamente se encuentran hepatocitos funcionales y ductos biliares desorganizados, la HNF es típicamente hiperintensa en la fase hepatoespecífica del estudio (figura 8) (4).

Figura 7.



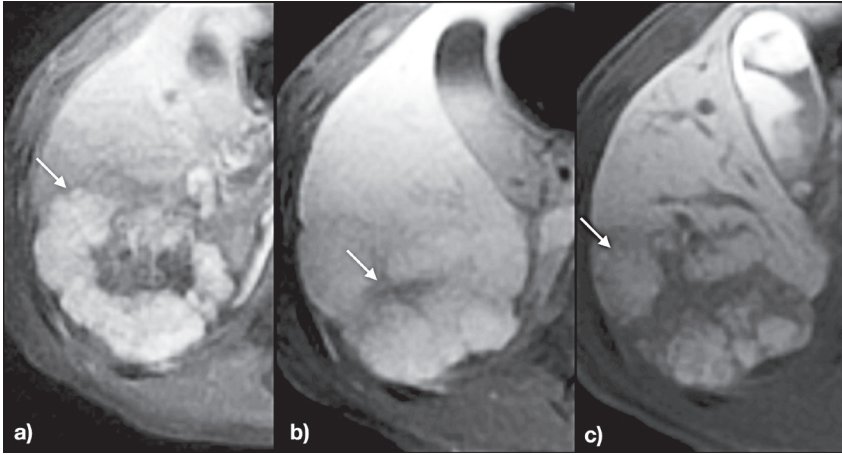
Adenoma hepático. Paciente de 18 años con diagnóstico de síndrome de Turner en tratamiento hormonal substitutivo. a) TC simple de abdomen, se observa una lesión hipodensa (flecha). b) TC en fase arterial, el tumor presenta realce discretamente heterogéneo. Hemorragia e infección de un adenoma localizado en el lóbulo hepático en la misma paciente (*).

El principal diagnóstico diferencial de la HNF es el carcinoma fibrolamelar. Éste es un tumor hepático maligno que se presenta típicamente en pacientes jóvenes. Es hipervascular en la fase arterial y tiene una cicatriz central, la cual no realza en ninguna fase del estudio y presenta calcificaciones gruesas hasta en 60%, hallazgo excepcionalmente raro en la HNF (1) (figura 9). El carcinoma fibrolamelar no es hiperintenso en la fase hepatoespecífica de la RM con ácido-gadoxético.

Los tumores hipovasculares en la fase arterial de la RM y TC siempre deben hacer sospechar el diagnóstico de una enfermedad metastásica, en especial cuando son múltiples y de diferentes tamaños.

La hiperplasia nodular regenerativa es una lesión benigna hipervascular en la fase arterial de los estudios contrastados. Exhibe las características típicas de un tumor benigno, aunque ésta suele ser múltiple (figura 10). Es poco frecuente en un hígado sano, ya que es la respuesta a un daño generalmente agudo. Ésta se presenta con mayor frecuencia asociada al Síndrome de Budd-Chiari (3).

Figura 8.



Hiperplasia nodular focal. RM T1+Ac. gadoxético. a) Fase arterial, se observa realce intenso de la lesión. b) Fase venosa, se identifica la cicatriz central característica. c) Fase hepatoespecífica, el tumor presenta captación del medio de contraste lo cual indica la presencia de hepatocitos funcionales en la lesión.

CONCLUSIÓN

Las lesiones hepáticas pueden ser un reto diagnóstico. El adecuado uso de los métodos de imagen nos permite establecer un diagnóstico certero la mayoría de las veces. Es de suma importancia no sólo enfocarse en las características de una lesión, sino también en el contexto clínico y hepático, que son esenciales para un adecuado diagnóstico.

Las sesiones benignas suelen medir menos de 3 cm, contar con bordes regulares, ser homogéneas y presentarse en pacientes asintomáticos sin historia previa de cáncer.

REFERENCIAS

1. Gore RM, Newmark GM, Thakrar KH, Mehta UK, Berlin JW. Hepatic incidentalomas. Radiol Clin North Am 2011; 49: 291-322.
2. Chung YE, Kim MJ, Kim YE et al. Characterization of Incidental Liver Lesions: Comparison of Multidetector CT versus Gd-EOB- DTPA-Enhanced MR Imaging. PLoS ONE 2013;8:e66141.
3. Dietrich CF, Sharma M, Gibson RN, Schreiber-Dietrich D, Jenssen C. Fortuitously discovered liver lesions. World J Gastroenterol 2013;19:3173-3188.
4. Yoneda N, Matsui O, Kitao A et al. Benign hepatocellular nodules: Hepatobiliary phase of gadoxetic acid-enhanced MR imaging based on molecular background. Radiographics 2016;36(7):2010-2027.
5. Algarni AA, Alshuhri AH, Alonazi MM, Mourad MM, Bramhall SR. Focal liver lesions found incidentally. World J Hepatol 2016;8:446-451.

LESIONES BENIGNAS Y MALIGNAS DE HÍGADO: ALCANCES DE LA RADIOLOGÍA INTERVENCIONISTA

Dr. Manuel Guerrero Hernández¹

Dr. Carlos Isao Félix Saguchi García²

¹ Departamento de Medicina Interna

² Departamento de Medicina

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Ciudad de México, México

El hígado desempeña un papel importante en las funciones corporales, incluyendo las digestivas e inmunológicas. El hígado es el órgano interno más grande del cuerpo, constituye 4% de su peso total. Es un sitio frecuente de enfermedades, incluyendo las enfermedades primarias y la siembra por metástasis, siendo la principal el origen colorrectal.

El carcinoma hepatocelular representa la segunda causa más frecuente de muerte asociada al cáncer en hombres y la sexta en mujeres.

En la actualidad, la resección hepática es la única opción curativa para los pacientes con cáncer hepático, con una supervivencia a cinco años entre 25 y 60%, comparado con 0% a cinco años sin tratamiento. Infortunadamente, se calcula que sólo entre 5 y 15% de los pacientes con carcinoma hepatocelular o metástasis hepáticas son candidatos a resección al momento del diagnóstico, debido a varias contraindicaciones, como es el caso de tumores en localizaciones técnicamente irresecables, carga tumoral alta o reserva hepática insuficiente para tolerar la resección quirúrgica.

Como resultado de esta situación, los tratamientos de mínima invasión, bien llamados loco-regionales, han tenido un auge y se han desarrollado múltiples modalidades de tratamiento para el control de la enfermedad. A grandes rasgos, los tipos de tratamiento pueden dividirse en tratamientos dirigidos con catéter y tratamientos percutáneos directos (1, 2).

TRATAMIENTOS PERCUTÁNEOS DIRECTOS

A través del tiempo, los tratamientos locales se han desarrollado para pacientes que no son candidatos quirúrgicos debido a enfermedad multi focal, un remanente hepático inadecuado o comorbilidades importantes. Dentro de estas técnicas se incluye la inyección percutánea de etanol, la ablación por radiofrecuencia, crioablación, ablación con microondas, termoterapia inducida con láser, ultrasonido de alta intensidad y electroporación irreversible. La ablación por radiofrecuencia es la más estudiada de todas las terapias ablativas (1).

INYECCIÓN PERCUTÁNEA DE ETANOL (IPE)

Fue descrita por primera vez en 1983. La inyección percutánea de etanol se realiza utilizando una aguja fina, habitualmente de 21g, dirigida con guía sonográfica o tomográfica hasta alcanzar la lesión, una vez en el sitio adecuado, se inyecta el etanol. El EtOH se difunde en las células tumorales, causa deshidratación y desnaturalización de las proteínas, y se obtiene como resultado necrosis coagulativa. Esto es seguido por trombosis microvascular e isquemia tumoral. La cantidad de etanol a inyectar se calcula utilizando la fórmula del volumen de una esfera y agregando un factor 0.5 para obtener un margen de ablación de seguridad, la fórmula es la siguiente: $V = 4/3 \times \pi \times (r + 0.5)^3$.

Las ventajas de la IPE son su seguridad y bajo costo. Las limitantes principales son el tamaño de la lesión, que debe ser menor a 2 cm, habitualmente se requieren múltiples sesiones de tratamiento por la dificultad para difundirse a través de los tabiques intratumorales. El intervalo entre cada sesión es variable y depende del operador, además del protocolo institucional; por lo general, se realiza en intervalos de una o dos semanas (1, 3).

ABLACIÓN POR RADIOFRECUENCIA (ARF)

Se crea un circuito cerrado que resulta en un campo eléctrico alternante, lo que causa agitación de las moléculas, creando fricción e incremento de temperatura en el tejido blanco. La energía se deposita alrededor del electrodo alcanzando temperaturas hasta de 100°C. La temperatura necesaria para causar necrosis coagulativa inmediata es de 50°C, por aproximadamente 4-5 minutos (4).

La ablación por radiofrecuencia es la terapia ablativa mejor estudiada, con la mayor experiencia clínica. Los resultados con ARF han sido prometedores, dando resultados comparables con los quirúrgicos, con tasas de complicación, costo y morbilidad/mortalidades menores. El mayor reto de la ARF es la conducción térmica ineficiente para producir calor en la mayoría del tejido blanco. Otra limitante es la *dispersión térmica*, que ocurre cuando existe flujo sanguíneo, conocida como el “efecto radiador”, condiciona protección del tejido de localización adyacente a estructuras vasculares mayores a 2 mm y limita el tamaño de la zona de ablación (1, 4).

La ARF es considerada la primera línea de tratamiento ablativo del carcinoma hepatocelular en etapa muy temprana (BCLC 0-A), en pacientes que no son candidatos a resección quirúrgica. Se prefiere esta modalidad debido al riesgo incrementado de presentar sangrado en pacientes cirróticos, atribuible a la rigidez del hígado y a la coagulopatía concomitante, donde la capacidad de cauterización de la ARF es de gran ayuda. Es utilizado en lesiones pequeñas, los mejores resultados se han obtenido en pacientes con tumores menores a 2 cm que tienen sobrevida a 5 años de entre 40 y 70 por ciento.

En el caso del carcinoma hepatocelular, la única terapia curativa es la resección o el trasplante hepático, la ARF se utiliza como terapia puente en algunas ocasiones (1, 4, 5).

Es considerada la terapia de primera línea en el tratamiento de metástasis hepáticas de origen colorrectal. Usualmente, el hígado es el único sitio afectado en el cáncer colorrectal, debido a eso, si la enfermedad hepática puede ser controlada, el paciente se puede beneficiar, incrementando la supervivencia e incluso alcanzar la curación. Las metástasis hepáticas de orígenes como cáncer de mama, tumores neuroendocrinos y carcinoma de células renales también pueden obtener beneficio con esta terapia. Los costos bajos y la mortalidad baja en comparación con los procedimientos quirúrgicos son razones importantes para considerar la ARF en estos pacientes.

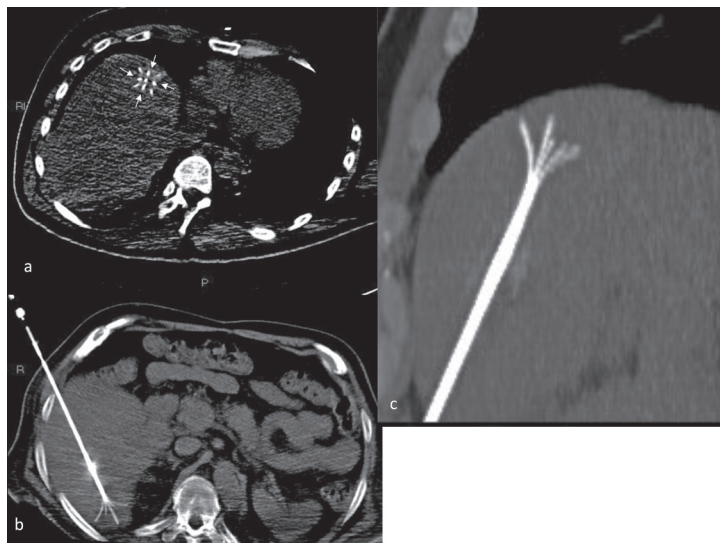
De forma similar a las técnicas quirúrgicas, la zona de ablación debe incluir un margen de seguridad de 0.5 a 1 cm, que puede resultar complejo conforme incrementa el tamaño de las lesiones. El número utilizado de sondas de aplicación es variable, depende del tamaño del tumor, la localización y la cercanía de estructuras vasculares. Se debe estar familiarizado con el funcionamiento de los equipos y la zona de ablación esperada. Existen sistemas con aplicadores múltiples simultáneos, que pueden alcanzar zonas de ablación mayores, que si se utilizara un único aplicador de forma secuencial.

La tasa de complicaciones en ARF es baja. La complicación más frecuente es el sangrado, generalmente es autolimitado, de forma extraordinaria representa impacto en la morbilidad. La hemorragia clínicamente significativa es rara. El dolor post tratamiento es esperado y suele durar hasta una semana. Las lesiones subcapsulares, donde el área de ablación involucra la cápsula, suelen ser las que causan mayor dolor y por mayor tiempo (1, 4-6).

La siembra tumoral del trayecto de ablación es poco común, pero algunos riesgos potencialmente serios se reportan hasta en 0.5% de los pacientes después de una ARF. El riesgo es mayor en lesiones capsulares o subcapsulares, debido a que son sitios propensos a la ruptura o sangrado. Para disminuir el riesgo de siembra tumoral o sangrado, se recomienda efectuar cauterización del trayecto siempre que se reposiciona o retira el aplicador.

Algunos estudios han confirmado la seguridad de la ARF y la IPE en pacientes en espera de trasplante hepático. De acuerdo con las guías de la American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), el nivel de evidencia es II, lo que sustenta el uso de ARF e IPE como puente para el trasplante hepático (1).

Figura 1. Ablación por radiofrecuencia **a y b** Reconstrucciones axiales y oblicuas, donde se localiza aguja de RF en lesión hipervascular (flechas).
c Reconstrucción sagital del mismo caso



ABLACIÓN CON MICROONDAS (AMO)

Es una técnica relativamente nueva en Norte América, se tiene mucha experiencia en los países asiáticos. Similar a la ARF, esta técnica se basa en producción de calor para causar muerte celular y destrucción de tejido. Se utilizan antenas de microondas que usan ondas electromagnéticas (915 o 2.45 GHz) para producir un campo electromagnético, que causa agitación iónica y oscilación rápida, que produce finalmente calor.

A diferencia de la ARF, la producción de este campo electromagnético no requiere un circuito eléctrico completo o contacto directo, por lo que se produce calor de forma activa en un volumen mayor de tejido.

Las microondas son capaces de penetrar tejidos profundos y conseguir temperaturas tan altas como 150°C. Debido a que no existe un circuito eléctrico, teóricamente, las microondas son más efectivas en tejidos de alta impedancia, como pulmón o hueso. No es susceptible del “efecto radiador” observado en ARF, el tiempo de ablación promedio es de 2 a 5 minutos, más rápido en comparación con ARF. Entre las desventajas de esta modalidad está que la energía es difícil de controlar, por tanto, el tamaño y zona de ablación no son tan predecibles (4-6).

CRIOABLACIÓN (CA)

Consiste en el uso de temperaturas extremadamente frías para causar daño tisular irreversible y muerte celular. Produce muerte celular de dos formas: producción de cristales de hielo intra y extracelulares. Los cristales intracelulares dañan la membrana celular y las proteínas, mientras que los cristales extracelulares producen un gradiente osmótico transmembrana. El gradiente transmembrana produce salida de líquido de la célula, condicionando deshidratación celular y muerte.

Debido a que la crioablación es un proceso térmico, no depende de una corriente eléctrica, por tanto, tiene algunas ventajas en tejidos de alta impedancia. La mayor ventaja que presenta esta modalidad es que la bola de hielo puede ser monitorizada de forma precisa con todas las modalidades de imagen, lo que da una excelente certeza del sitio a tratar. La tecnología actual utiliza el fenómeno de Joule-Thomson de los gases expansivos para generar temperaturas tan bajas como -160°C en la zona central de ablación. En estudios recientes se ha visto que la eficacia y seguridad de la crioablación en comparación con ARF es similar, debido al desarrollo de equipos nuevos y a una mayor experiencia en el uso de esta tecnología.

Dentro de las desventajas que existen con esta modalidad está una frecuencia alta de efectos adversos hasta en 40%, incluyendo el llamado “criochoque”, que consiste en una reacción sistémica que se manifiesta con trombocitopenia, falla hepática o falla renal (4, 7-9).

ULTRASONIDO FOCALIZADO DE ALTA INTENSIDAD (HIFU)

Utiliza energía que proviene de varios haces de ultrasonido que convergen en un punto específico del cuerpo. El haz de HIFU causa vibración del tejido y da como resultado calor. Cuando es enfocado correctamente, el sitio a tratar puede alcanzar temperaturas que sobrepasan los 50°C , sin causar incremento en la temperatura en el trayecto de cada haz en forma individual. Se han encontrado limitantes en la técnica, aún se realizan estudios para que esta modalidad se recomiende en el tratamiento de tumores malignos (1).

ABLACIÓN CON LÁSER

Utiliza principios similares a los utilizados para otras modalidades basadas en calor. Se coloca una fibra láser en el tumor, se activa y el tejido incrementa la temperatura lo suficiente para causar necrosis ($>50^{\circ}\text{C}$). La transferencia de calor ocurre vía conducción de fotones de energía, de la fuente de láser. Puede resultar en un mecanismo efectivo de producción de calor tisular. Esta modalidad es relativamente nueva, por lo que su uso clínico es limitado (1).

ELECTROPORACIÓN IRREVERSIBLE (IRE)

Se han desarrollado varias tecnologías con el propósito de conseguir destrucción tumoral. La mayoría se basa en cambios térmicos en el tejido para causar muerte celular, como es el caso de radiofrecuencia o ablación con microondas. La ARF se ha utilizado en forma extensa para tratamiento de varios tipos tumorales. El daño térmico ocasionado a los tejidos adyacentes al sitio blanco puede resultar en complicaciones serias. La limitante del efecto radiador descrito previamente resulta en tratamientos subóptimos del tejido adyacente a estructuras vasculares, en consecuencia, ablaciones incompletas.

La ablación química tiene como limitante el pobre control de la zona de ablación, con limitante para monitorizar su distribución, con perfusión del líquido impredecible (1). La IRE es una técnica novedosa para el tratamiento de tumores sólidos. Las membranas celulares tienen una potencial transmembrana. Cuando la membrana plasmática se expone a un campo eléctrico, el potencial de membrana se altera, como resultado se obtiene disrupción de la bicapa lipídica. Se crean nanoporos, con entrada y salida de moléculas a través de ellos, induciendo apoptosis celular.

La formación de nanoporos puede ser reversible o irreversible. La electroporación reversible puede ser apropiada cuando la meta es la introducción de drogas pequeñas o macromoléculas a la célula, con la intención de mantener la integridad celular. Sin embargo, si se aplican pulsos eléctricos de mayor magnitud y tiempo, el resultado puede ser irreversible.

Durante el procedimiento de IRE, al menos dos electrodos unipolares se colocan en el tejido blanco, con una distancia de 15-20 mm entre ambos. La corriente directa (3,000 volts/cm) se transfiere de una sonda a otra.

Utilizando pulsos cortos de corriente eléctrica, que permite a los tejidos enfriarse, los efectos térmicos se evitan, por tanto, el efecto radiador observado en tratamiento de ARF no es una limitante. La mayor ventaja de la IRE es que las estructuras que rodean la lesión no son afectadas. Debido a eso, las lesiones adyacentes a estructuras vasculares, conductos biliares o asas intestinales pueden ser tratadas en forma segura.

El estudio de piezas patológicas posteriores al tratamiento de lesiones con IRE ha mostrado que las estructuras vecinas conservan su estructura (10).

La IRE produce zonas bien delimitadas de ablación. El análisis patológico confirma muerte celular, con estructura intacta. La interfaz entre la zona tratada y el tejido no tratado es bien delimitada, tanto por imagen como por análisis histológico. Con los métodos de ablación térmica la muerte celular se produce por necrosis coagulativa, mientras en

este método lo ocasiona induciendo apoptosis. Como resultado, hay menor cantidad de detritus necróticos que el sistema inmune requiera eliminar, por tanto, la respuesta inflamatoria debe ser menor en comparación con el resto de terapias ablativas.

Se han reportado tasas de éxito de hasta 98%, con sólo 6% de recurrencia tumoral. Las complicaciones fueron pocas, incluyendo arritmias y trombosis portal (11).

Existen algunas limitaciones con este tratamiento. Al utilizar corrientes eléctricas grandes, los pacientes con dispositivos electromecánicos como marcapasos, no son candidatos para tratamiento con IRE. Aun sin dispositivos electromecánicos, los pacientes pueden presentar arritmias. El procedimiento debe realizarse con el paciente bajo anestesia general y parálisis muscular completa para tolerar la corriente eléctrica. Se requieren colocar 3 a 4 sondas adyacentes a la zona a tratar, que puede resultar técnicamente complejo.

Es una tecnología prometedora para ablación tumoral, se requieren avances en la tecnología y estudios que sustenten sus aplicaciones, seguridad y efectividad.

TERAPIAS DIRIGIDAS CON CATÉTER

Son tratamientos endovasculares que toman como ventaja la hipervascularidad de las lesiones tumorales (figura 2) y del aporte vascular dual hepático, por el sistema arterial y el portal. La embolización blanda y la quimioembolización se han establecido por muchos años. De forma reciente, se ha estudiado la radioembolización con ⁹⁰Y, que ha ganado interés por sus resultados que parecen ser favorables con un perfil de seguridad adecuado (1).

Figura 2. Angiografía hepática donde se observan 3 lesiones hipervasculares (flechas), en los segmentos VI y VII



QUIMIOEMBOLIZACIÓN TRANSARTERIAL (TACE)

Un porcentaje importante de los pacientes diagnosticados con carcinoma hepatocelular (HCC) debutan con un estadio avanzado de la enfermedad, donde los tratamientos con intención curativa como resección quirúrgica o trasplante hepático no son opciones. La TACE es el tratamiento de elección en pacientes de estas características con adecuada reserva hepática para tolerar el tratamiento, los pacientes que se encuentran en el estadio intermedio de la clasificación BCLC B, que se encuentran asintomáticos y en buen estado funcional.

La TACE no sólo ha mostrado prolongar la sobrevida en pacientes con HCC, en algunos casos es posible volver candidatos a tratamientos curativos a pacientes que inicialmente no lo eran, o mantenerlos dentro de criterios para trasplante hepático (12, 13). La selección adecuada del paciente por un equipo multidisciplinario es esencial para el tratamiento exitoso. El paciente debe contar con un estudio de imagen dinámico de hígado, como resonancia magnética o tomografía computada con menos de un mes de antigüedad para evaluar la extensión de la enfermedad y planear el tratamiento adecuado.

Al seleccionar un paciente para TACE se deben evaluar tres puntos principales: la extensión tumoral, la función hepática y el estado funcional del paciente, los cuales lo categorizarán dentro de un estadio según el BCLC. Los mejores candidatos para TACE son aquellos en los que no hay evidencia de enfermedad extrahepática, tienen una función hepática preservada y un estado funcional favorable (14).

La quimioembolización se realiza cuando se infunde un agente o una mezcla de agentes quimioterapéuticos en las arterias hepáticas que aportan vascularidad al tumor, seguido de la administración de un agente embolizante. Los protocolos para la realización de TACE son muy variados entre instituciones y no hay un régimen de tratamiento estandarizado. En Estados Unidos se utiliza doxorubicina, cisplatino y mitomicina como agentes quimioterapéuticos.

Dentro de las variantes en la técnica se puede administrar el medicamento y agente embolizante de forma superselectiva, segmentaria o con distribución lobar. Dentro de los agentes embolizantes utilizados encontramos el gelfoam, partículas o esferas de polivinil alcohol (PVA).

El agente quimioterapéutico se administra en una suspensión con lipiodol o uniéndolo a esferas en el caso de las esferas liberadoras de drogas. La ventaja de las esferas cargadas es la mayor concentración local del quimioterapéutico y disminución en la concentración sistémica (figura 3). La destrucción de las células tumorales se logra por el efecto citotóxico de la quimioterapia y a la isquemia causada por el embolizante (15-17).

La quimioembolización transarterial para el HCC se ha reportado como tratamiento desde 1970. Dos estudios prospectivos, aleatorizados publicados en 2002 demuestran que la TACE es efectiva en el tratamiento de HCC, lo que la deja como tratamiento estándar. El estudio realizado por Lo y colaboradores comparó grupos de pacientes llevados a TACE vs. pacientes con mejor tratamiento de soporte, demostrando mejoría en la supervivencia (57% vs. 32%, 31% vs. 11%, 26% vs. 3% a 1, 2 y 3 años, respectivamente, $p=0.002$).

En el estudio de Llovet y cols. se comparó TACE vs. mejor tratamiento de soporte demostrando mejoría en la supervivencia (82% vs. 63%, 63% vs. 27% a 1 y 2 años, respectivamente, $p=0.009$) (1, 6, 12).

Una revisión Cochrane de nueve ensayos clínicos evaluando la supervivencia en pacientes con HCC y tratamiento con TACE comparados con mejor tratamiento de soporte, concluyeron que no existía evidencia suficiente que avale o descarte el uso de TACE o TAE para el tratamiento de HCC irresecable (1).

Se ha evaluado el tratamiento en combinación con terapia sistémica (Sorafenib) o en combinación con ARF. No hay mejoría en la supervivencia en pacientes tratados con TACE más Sorafenib. En cambio, cuando se combina TACE y ARF, hay mejoría en la supervivencia libre de recurrencia comparado con ARF como monoterapia (79% vs. 67%, 61% vs. 44%, 55% vs. 39% a 1, 3 y 4 años, respectivamente) (17).

La quimioembolización y la embolización blanda se han considerado un pilar en el tratamiento de carcinoma hepatocelular irresecable por décadas en pacientes seleccionados. Con más investigación, los beneficios y aplicaciones de la TACE pueden incrementarse.

RADIOEMBOLIZACIÓN CON ITRIO-90 (^{90}Y)

La radioembolización se ha establecido como modalidad de tratamiento para malignidades hepáticas, quimiorresistentes e irresecables. Consiste en depositar radioterapia en tumores hepáticos primarios y secundarios. En ésta se administran vía intra-arterial microesferas cargadas con ^{90}Y al tejido neoplásico. El itrio-90 produce su efecto con la emisión de partículas beta de alta energía. Con una vida media de 64 h, 94% de la radiación se libera en los 11 días posteriores a la radioembolización.

El ^{90}Y tiene un decaimiento estable a zirconio-90 y es depositado de forma permanente en el tejido. Las partículas beta penetran en promedio 2.5 mm con un rango máximo de 11 mm. Una ventaja es que la trombosis portal no es una limitante, ya que el efecto embolizante es poco (18).

Indicaciones

En tumores primarios de hígado, hay estudios que demuestran la seguridad y eficacia de la radioembolización en carcinoma hepatocelular. Comparado con la quimioembolización, ha mostrado menor toxicidad, menor estancia hospitalaria, mejoría en la calidad de vida y mayor tiempo para la progresión. Ha demostrado ser mejor en disminución del estadio de T3 a T2, en los criterios de UNOS (United Network for Organ Sharing). Es importante señalar que no se ha demostrado un beneficio en la supervivencia global en comparación con la TACE. En tumores hepáticos secundarios, la radioembolización ha mostrado beneficio en el tratamiento de metástasis de tumores colorrectales o neuroendocrinos (1).

Selección del paciente y plan de tratamiento

La selección del paciente es un parteaguas en obtener resultados óptimos y en minimizar el riesgo por toxicidad significativa con radioembolización. La selección debe ser llevada a cabo por un equipo multidisciplinario. Deben ser excluidos de cualquier tratamiento curativo como resección. Se debe efectuar una historia clínica, examen físico y estudios de laboratorio completos, como pruebas de función hepática y marcadores tumorales. Evaluación oncológica completa, para estadiaje. En pacientes con carcinoma hepatocelular es fundamental la evaluación de la reserva hepática.

Las contraindicaciones de radioembolización son pocas, incluyendo infección hepática activa, falla hepática, mal estado funcional del paciente y embarazo. Una fracción de cortocircuito pulmonar que resulte en una dosis pulmonar >30 Gray o una dosis pulmonar de por vida mayor a 50 >Gray son otras contraindicaciones.

Dentro de las contraindicaciones relativas al procedimiento angiográfico: alergia al medio de contraste, coagulopatía o una función renal baja. La manipulación de la vía biliar condiciona un riesgo incrementado para padecer colangitis o bilioma.

Se debe realizar un mapeo angiográfico pretratamiento para planeación, se embolizan los cortocircuitos observados para mayor seguridad. La fracción de cortocircuito pulmonar se estima realizando una gammagrafía con albúmina macroagregada marcada con ⁹⁹Tc (19, 20).

Toxicidad y complicaciones

La radioembolización generalmente es bien tolerada, en comparación con la quimioembolización. El síndrome postradioembolización es una constelación de síntomas que consiste en dolor abdominal, náusea, anorexia, fatiga y fiebre de bajo grado. Con una frecuencia de hasta 50%, similar al síndrome postembolización con síntomas menos severos. Las complicaciones pueden dividirse a grandes rasgos en hepáticas y extrahepáticas. Las hepáticas incluyen el absceso hepático, disfunción hepática, lesión hepática inducida por radioembolización. Las extrahepáticas son principalmente la embolización no blanca que puede afectar estructuras como el intestino, vesícula

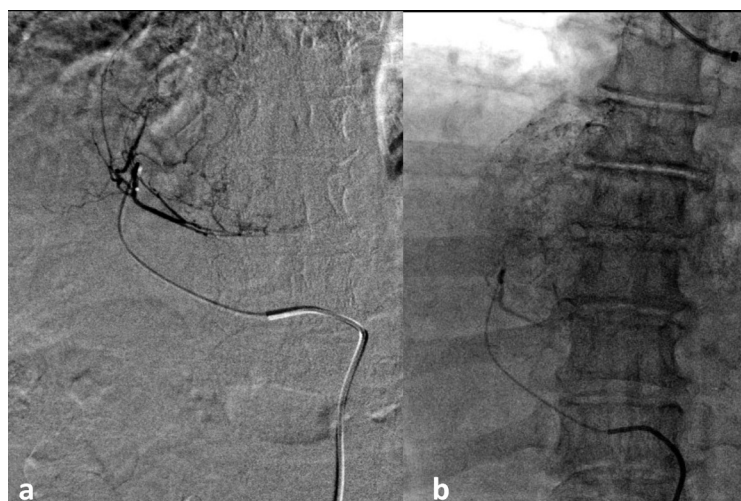
biliar y pared abdominal anterior, tener como consecuencia ulceración en el tracto gastrointestinal, colecistitis por radiación, dermatitis por radiación (18-21).

TRATAMIENTO INTERVENCIONISTA EN LESIONES BENIGNAS

Los tumores hepáticos benignos son frecuentes, la mayor parte de las veces se diagnostican de forma incidental en algún estudio de imagen, son un grupo heterogéneo de lesiones con diferentes orígenes celulares. Las lesiones más frecuentes son el hemangioma cavernoso, la hiperplasia nodular focal y el adenoma hepático (22).

El tratamiento clásico es la resección quirúrgica. De forma reciente, se ha descrito la utilidad de la radiología intervencionista como tratamiento pre quirúrgico e incluso como tratamiento individual.

Figura 3. Arteriografía hepática. a) La angiografía con sustracción digital muestra una tumoración hipervascular con ramas distorsionadas en el segmento hepático IV. B. Quimioembolización a través de microcatéter y sistema coaxial.



Se ha propuesto el tratamiento con embolización intraarterial para el tratamiento de sangrados agudos, disminuir el riesgo de sangrado durante cirugía o control del crecimiento tumoral, con reportes de disminución de volumen tumoral hasta en 60% de 4 a 10 semanas posteriores al tratamiento y, lo más importante, con resolución de los síntomas de forma completa en 58% de los casos. Está descrito el efectuar embolización portal para condicionar hipertrofia hepática lobar y posteriormente realizar hepatectomía, con una mayor reserva hepática. Dentro de las complicaciones observadas se encuentra el síndrome post embolización (22-24).

REFERENCIAS

1. Ingraham C, Johnson G, Padia SA, Vaidya S. Interventional radiology for liver lesions. *Semin Roentgenol* 2016;51:367-377.
2. Molla N, Almenieir N, Simoneau E et al. The role of interventional radiology in the management of hepatocellular carcinoma. *Curr Oncol.* 2014;21:e480-92.
3. Shiina S, Tateishi R, Imamura M et al. Percutaneous ethanol injection for hepatocellular carcinoma: 20-year outcome and prognostic factors. *Liver Int* 2012;32:1434-42.
4. Ryan MJ, Willatt J, Majdalany BS et al. Ablation techniques for primary and metastatic liver tumors. *World J Hepatol* 2016;8:191-9.
5. Murphy KP, Maher MM, O'Connor OJ. Abdominal ablation techniques. *AJR Am J Roentgenol* 2015;204:W495-502.
6. Raza A, Sood GK. Hepatocellular carcinoma review: Current treatment, and evidence-based medicine. *World J Gastroenterol* 2014;20:4115-27.
7. Wang C, Wang H, Yang W et al. Multicenter randomized controlled trial of percutaneous cryoablation versus radiofrequency ablation in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2015;61:1579-90.
8. Niu LZ, Li JL, Xu KC. Percutaneous cryoablation for liver cancer. *J Clin Transl Hepatol* 2014;2:182-8.
9. Hu KQ. Advances in clinical application of cryoablation therapy for hepatocellular carcinoma and metastatic liver tumor. *J Clin Gastroenterol* 2014;48:830-6.
10. Niessen C, Thumann S, Beyer L, Pregler B, Kramer J, Lang S et al. Percutaneous irreversible electroporation: Long-term survival analysis of 71 patients with inoperable malignant hepatic tumors. *Sci Rep* 2017;7:43687.
11. Zimmerman A, Grand D, Charpentier KP. Irreversible electroporation of hepatocellular carcinoma: Patient selection and perspectives. *J Hepatocell Carcinoma* 2017;13:49-58.
12. Nishikawa H, Kita R, Kimura T, Osaki Y. Transcatheter arterial embolic therapies for hepatocellular carcinoma: A literature review. *Anticancer Res* 2014;34:6877-86.
13. Boulin M, Delhom E, Pierredon-Foulongne MA, Cercueil JP, Guieu B. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: An old method, now flavor of the day. *Diagn Interv Imaging* 2015;96:607-15.
14. Galle PR, Forner A, Llovet JM et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018;69:182-236.
15. Idée J-M, Guieu B. Use of Lipiodol as a drug-delivery system for transcatheter arterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma: A review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2013;88:530-49.
16. Nam HC, Jang B, Song MJ. Transarterial chemoembolization with drug-eluting beads in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2016;22:8853-8861.
17. Bharadwaz A, Bak-Fredslund KP, Villadsen GE et al. Combination of radiofrequency ablation with transarterial chemoembolization for treatment of hepatocellular carcinoma: Experience from a Danish tertiary liver center. *Acta Radiol* 2016;57:844-51.

18. Braat AJ, Smits ML, Braat MN et al. 90Y Hepatic Radioembolization: An Update on Current Practice and Recent Developments. *J Nucl Med* 2015;56:1079-87.
19. Salem R, Gordon AC, Mouli S et al. Y90 Radioembolization significantly prolongs time to progression compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2016;151:1155-1163.
20. Sangro B, Salem R. Transarterial chemoembolization and radioembolization. *Semin Liver Dis* 2014;34:435-43.
21. Abouchaleh N, Gabr A, Ali R et al. Y90 Radioembolization for locally advanced hepatocellular carcinoma with portal vein Thrombosis: Long-Term Outcomes in a 185-Patient Cohort. *J Nucl Med* 2018;59:1042-1048
22. Ferrer-Puchol MD, La Parra-Casado C. Intra-arterial embolization in benign liver tumors: Why is it useful to perform this? *J Tumor Res* 2017;3:2.
23. Birn J, Williams TR, Croteau D, Schwartz S, Sturza S, Getzen T. Transarterial embolization of symptomatic focal nodular hyperplasia. *J Vasc Interv Radiol* 2013;24:1647-55.
24. Agrawal S, Agarwal S, Arnason T, Saini S, Belghiti J. Management of hepatocellular adenoma: Recent advances. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1221-30.

TRATAMIENTO FUTURO DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR

Dra. María Saraí González Huevo

Dr. Francisco Barrientos Medina

Departamento de Gastroenterología y Endoscopia Gastrointestinal
Centro Médico ISSEMYM, Metepec, Estado de México

INTRODUCCIÓN

El carcinoma hepatocelular (CHC) es actualmente es el sexto cáncer más común a nivel global, y debido a su alta letalidad, es la segunda causa más frecuente de mortalidad por cáncer. Es causante de 90% de los cánceres primarios de hígado y su principal factor de riesgo es la cirrosis, presente en 70 a 90% de los casos; principalmente asociado a infección por el virus de hepatitis B (VHB) en Asia y al virus de hepatitis C (VHC) en occidente. Otros factores de riesgo incluyen la hepatopatía crónica por abuso de alcohol, síndrome metabólico e ingesta de aflatoxina B1. La etiopatogénesis del CHC parece ser de orden multifactorial, y se han identificado, entre otras, mutaciones en la transcriptasa reversa del telómero, mutaciones en β -catenina e inactivación de TP53 (1).

Se recomienda incluir a población de alto riesgo en programas de vigilancia. El ultrasonido abdominal es el estudio de elección y la determinación de alfafetoproteína puede adicionarse al esquema de vigilancia, pero no usarse como vigilancia aislada (2).

El diagnóstico de CHC en pacientes con cirrosis se realiza mediante estudios de imagen dinámica en la mayoría de los casos, gracias a las características específicas que es posible observar en tomografía axial o resonancia magnética contrastadas multifase: hipercaptación en fase arterial con lavado subsecuente, por lo que la utilidad de la biopsia se limita al escenario donde la imagen no es característica (3).

El sistema de estadificación más utilizado es el propuesto por la Clínica de Barcelona (BCLC, por sus siglas en inglés), que lo divide en (4):

Estadios con abordaje curativo: Muy temprano (0) y Temprano (A)

Estadios fuera de abordaje curativo: Intermedio (B) y Avanzado (C)

Y finalmente: Terminal (D), cuando la expectativa de vida ronda los 3 meses.

La asignación a cada uno de los estadios depende de tres variables fundamentales presentes en esta entidad:

1. *Características del tumor*: número, tamaño y extensión; presencia o ausencia de invasión vascular o extrahepática.

2. *Función hepática*: determinada mediante la clasificación de Child-Turcotte-Pugh (CTP) en puntaje, y presencia o ausencia de hipertensión portal.
3. Estado funcional del individuo: determinado mediante la escala de ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, por sus siglas en inglés).

TRATAMIENTO ACTUAL CON ABORDAJE CURATIVO

El abordaje terapéutico con intención curativa incluye resección hepática (RE), trasplante hepático (TH) y ablación locorregional, lográndose con ellos supervivencia a 5 años de hasta 70% y se reserva para pacientes con estadios 0 y A (5).

La *resección hepática* se recomienda en pacientes con buena reserva funcional hepática (CTP A), sin hipertensión portal, invasión vascular o enfermedad extrahepática; sólo 5-10% de los casos diagnosticados son susceptibles de resección. Es el tratamiento de elección en CHC en pacientes no cirróticos. La evaluación del tejido residual funcional es fundamental en individuos con cirrosis, cuyo valor debe ser <25% para resección y <35% para segmentectomía. Se recomienda la resección de tipo anatómica para lesiones menores a 2 cm, aunque si se trata de una lesión profunda o de localización central, la RFA tiene resultados igualmente eficaces, sólo encontrando una favorable relación costo-efectividad a favor de la resección para lesiones mayores a 3 cm. A mayor tamaño de la lesión, se obtendrá un resultado menos favorable. En cuanto al número de lesiones (dentro de criterios de Milán, véase apartado de trasplante hepático) se puede operar múltiples tumores, siempre y cuando también lo permitan el estado funcional y las comorbilidades del paciente, y para contar con mayor reserva tisular, en caso de resección mayor de 3 segmentos, se puede realizar embolización portal selectiva para causar en 4 a 6 semanas hipertrofia del tejido restante (6-8).

La recurrencia con resección alcanza 70% a 5 años, sea por recurrencia real o desarrollo de CHC de novo, las cuales pueden ser tratadas igualmente con resección. La evidencia científica disponible hasta el momento no apoya el uso de ningún tipo de adyuvancia (9).

El *trasplante hepático* es la única opción que puede curar el CHC y la cirrosis subyacente, y son candidatos los pacientes con estadio temprano (BCLC A), que se encuentren dentro de criterios de Milán (tumor único menor de 5 cm, o hasta tres tumores, menores de 3 cm, sin invasión vascular o enfermedad extrahepática), y no sean candidatos a resección quirúrgica. El factor limitante es la escasez de donantes para la necesidad real del procedimiento. Actualmente, es el único cáncer que se trata de manera efectiva mediante trasplante. Se ha propuesto expandir los criterios para trasplante, lo cual no es aceptado ampliamente, y debe considerarse siempre el concepto denominado metroticket, el cual implica que, a mayor tamaño, mayor riesgo de recurrencia (9-10).

La aplicación de terapias locorregionales para disminuir el estadiaje con el objetivo de lograr entrar en criterios de Milán, y en consecuencia, en una lista de espera para trasplante (*down-staging*, en inglés) es actualmente una estrategia aceptada, así como las terapias locorregionales en pacientes en lista de espera, donde la asignación del órgano puede tardar más de 6 meses, con el fin de evitar la exclusión de la lista por progresión de la enfermedad (9).

La ablación percutánea es una estrategia de destrucción tumoral mediante la aplicación local de agentes químicos o térmicos. Actualmente, el método más utilizado de ablación tumoral es el realizado mediante radiofrecuencia (ARF) donde se aplica calor locamente para obtener necrosis coagulativa del tumor. Esta estrategia se reserva para pacientes no candidatos a resección o TH (11-12).

La ARF es la técnica de primera elección en estadio BCLC 0 (hasta 2 cm de diámetro), lográndose una supervivencia de 76% a 5 años, similar a lo observado con resección hepática. El único predictor de recurrencia es el tamaño mayor a 2 cm. En comparación con la resección quirúrgica, no hay diferencia significativa en mortalidad, presenta discretamente una mayor tasa de recurrencia, pero menos complicaciones, concluyéndose mejor relación costo/efectividad en tumores menores de 2 cm, y 2 o 3 tumores de menos de 3 cm (13-14).

Perspectivas a futuro en abordaje curativo

En cuanto a resección, la experiencia asiática describe uso frecuente de esta estrategia, con indicaciones más amplias e incluyendo estadios intermedio y avanzado, siempre con una vigilancia de la reserva hepática funcional y calculando el tejido funcional residual (15). En cuanto a trasplante, en Asia hay mayor prevalencia de donadores vivos, permitiendo trasplantar con menos restricciones, pero con riesgo de incrementar la recurrencia en sus respectivos receptores. Si bien aún no es una estrategia aceptada, la donación marginal (lóbulo derecho de donador vivo, hígado dividido de donador cadavérico, órgano con esteatosis, y órgano recuperado de muerte circulatoria) ha demostrado tener un beneficio mayor en relación con supervivencia (16-17). En cuanto a las terapias ablativas, en lesiones mayores a 3 cm, multinuecleares (>3 tumores, menores a 3 cm), o pacientes con CTP B, podrían ser tratados con ARF. En lesiones mayores de 3 cm, la combinación de quimioembolización transarterial más ablación local, ha documentado mejoría en supervivencia general y libre de recurrencia (18). Múltiples modalidades de ablación local se encuentran bajo evaluación, a continuación, se comentan algunas de las más importantes:

- **Ablación por radiofrecuencia multibipolar “No touch”.** Funciona con la activación secuencial de dos electrodos separados que generan difusión centrípeta del calor por fuera del tumor. Sólo se ha evaluado de forma retrospectiva, pero ha demostrado efectividad en lesiones de 3 a 5 cm, así como en lesiones cercanas a grandes vasos, sin aumento de la tasa de progresión. La tasa de necrosis tumoral completa se ha ob-

servado hasta en 90%, incluso hasta con menor recurrencia en lesiones menores de 3 cm en comparación con ARF estándar. Puede tratarse de una alternativa a cirugía en lesiones de 3 a 5 cm (19-20).

- **Ablación por microondas.** Se realiza gracias a la generación de un campo electromagnético alrededor de un electrodo monopolar, ocasionando ablación de forma centrífuga, con mayor temperatura que la alcanzada por ARF, con la potencial ventaja de tratar un mayor número de lesiones en menor tiempo y con mayor área de necrosis, incluyendo las cercanas a grandes vasos, sin aumento en la tasa de recurrencia local. Con los dispositivos de nueva generación se ha documentado ablación completa en 95%, con tasa de recurrencia local de 10-13% y supervivencia de 52 a 86% a tres años, con morbi-mortalidad similar a ARF. En países asiáticos es considerada una alternativa de tratamiento a la ARF (21-24).

- **Electroporación irreversible.** Es un método no térmico, consiste en la producción de pulsos eléctricos cortos, pero de alto poder e intensidad entre dos electrodos, causando poros a través de la membrana celular, con muerte celular subsecuente. Requiere anestesia general, y está contraindicado en pacientes con arritmia cardíaca y portadores de marcapasos. Esta técnica no se afecta por la cercanía con estructuras vasculares. La tasa de ablación completa reportada es de 92%, con supervivencia global de 70% a un año. Un área potencial de uso incluye a pacientes con CTP B, ya que condiciona menor tasa de falla hepática (25-27).

- **Crioablación.** Es un método que logra necrosis mediante congelamiento al aplicar argón o helio. Con la nueva generación de dispositivos, se ha observado ablación completa en 96.1%, con recurrencia local de 22% a tres años y de 24.2% a cinco años, con supervivencia de 30.6% y 60.3% a 3 y 5 años, respectivamente; con mínima morbi-mortalidad (28-29).

TRATAMIENTO ACTUAL FUERA DE ABORDAJE CURATIVO

En estos estadios se incluyen los pacientes que no reúnen criterios para tratamiento con abordaje curativo, pero que aún cuentan con una reserva hepática conservada y una capacidad funcional adecuada. La diferencia entre el estadio B y C lo determina la presencia o ausencia de invasión vascular y/o enfermedad extrahepática. Son dos las estrategias terapéuticas aceptadas: quimioembolización transarterial (QETA) para el estadio B, y tratamiento sistémico para el estadio C (9).

Quimioembolización transarterial

La QETA consiste en la inyección de una o más ramas de la arteria hepática que nutren el tumor, con un agente citotóxico (doxorrubicina, mitomicina C, cisplatino) emulsificado con lipiodol, y posteriormente embolización de la arteria con pequeñas partículas sólidas, para ocasionar, además del efecto citotóxico, necrosis por isquemia. Se

puede realizar también en caso de tumores pequeños, en los cuales la ablación sería difícil. Particularmente, los pacientes con CTP B <7 puntos, con tumor uni o pauci-nodular, y asintomáticos, pueden beneficiarse en mayor medida. La QETA también es la estrategia de primera elección para down-staging. Los efectos adversos ocurren en menos de 5% de los casos y consta de anormalidad en enzimas hepáticas, absceso, insuficiencia hepática aguda, hemorragia digestiva, fiebre, toxicidad hematológica, dolor y vómito; con mortalidad asociada al procedimiento de tan sólo 0.6%. Se define falla a tratamiento con dos sesiones sin reducción tumoral, y no deberá repetirse si no se consigue necrosis sustancial, o bien, si la lesión progresa. La respuesta objetiva se observa en 52 a 60%, con supervivencia a un año de 70.3%, a dos años de 51.8%, de 40.4% a tres años, y de 32.4% a cinco años (9, 30).

Tratamiento sistémico

Para el tratamiento sistémico se cuenta en la actualidad con 2 fármacos de primera línea y 2 para segunda línea.

Sorafenib, un inhibidor multikinasa (antiangiogénico y antiproliferativo) de administración oral, aprobado desde 2008, demostró prologar la supervivencia en pacientes con estadio BCLC C (con invasión vascular y/o enfermedad extrahepática, pero con adecuada reserva funcional tanto hepática como de capacidad funcional). La supervivencia estimada con su uso fue de 10.7 meses, comparada con 7.9 meses en el grupo placebo (31). Recientemente, lenvatinib, otro inhibidor oral multikinasa ha sido evaluado en fase III y en comparación directa con sorafenib, logrando no inferioridad en el objetivo de supervivencia global: 13.6 meses con lenvatinib vs. 12.3 con sorafenib; también la respuesta objetiva evaluada mediante criterios de mRECIST fue claramente superior cuando se comparó con sorafenib (24.1% vs. 9.2%) (32). Esto ha permitido solicitar la aprobación del fármaco como primera línea, la cual esperamos se otorgue en breve.

Para segunda línea se encuentran disponibles y aceptados 2 fármacos:

Regorafenib

También inhibidor multikinasa con mayor actividad inhibitoria, fue aprobado como segunda línea de tratamiento para pacientes con tolerancia a sorafenib, pero con progresión y que aún conservan buena función hepática. La supervivencia lograda fue 10.6 meses en el estudio pivote fase III que permitió su aprobación en abril de 2017. Los efectos secundarios son similares a los presentados con sorafenib (33).

Nivolumab

El nivolumab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra PD1, funciona como inhibidor de la proteína 1 de muerte celular programada, considerándose así, un inhibidor de punto de control inmune al lograr restaurar actividad antitumoral mediada por células T. Fue estudiado en individuos con progresión a sorafenib y se

obtuvo una tasa de respuesta objetiva en 20% y supervivencia global de 16.7 meses; la supervivencia a 12 meses fue de 59.9%. Sus efectos colaterales son fatiga, prurito, diarrea y elevación de enzimas hepáticas. Fue aprobado por la FDA para manejo de segunda línea en septiembre de 2017 (34-35).

PERSPECTIVAS A FUTURO EN ABORDAJES SIN INTENCIÓN CURATIVA

En Hong Kong, cerca de 45% de los pacientes con CHC reciben algún tipo de tratamiento quirúrgico, y las guías de manejo recomiendan que la resección quirúrgica debería ser la primera línea de tratamiento en estadio intermedio, siempre que se pueda confirmar una buena reserva hepática (18).

En cuanto a terapias basadas en radiación, la radioembolización transarterial consiste en inyección selectiva de microesferas con Itrio-90 (Y-90), y ha alcanzado hasta 57.5% de respuesta a tres meses, con supervivencia a tres años de 75%. La terapia de radiación interna selectiva (lipiodol marcado con I-131, o microesferas con Y-90), ha permitido observar una supervivencia de hasta 17.2 meses en estadios intermedios, y hasta 12 meses en avanzados, con respuesta objetiva de 35 a 50%. Al combinarse con sorafenib, no mejoró la supervivencia (36-38). Finalmente, si bien contamos con nuevas terapias sistémicas aprobadas, ninguna hasta el momento ha demostrado un beneficio radical en el manejo del CHC avanzado. Moléculas como cabozantinib, ramucirumab y pembrolizumab han demostrado beneficio en estudios fase II, esperamos resultados definitivos, así como resultados de combinaciones con diferentes abordajes, tales como locorregionales con las nuevas terapias sistémicas (39).

PERSPECTIVA GLOBAL A FUTURO: PREVENCIÓN DEL CHC

Finalmente, desde una perspectiva global y siendo el CHC una entidad tan heterogénea, la estrategia más eficaz para erradicar la enfermedad es prevenirla, y esto se logrará eliminando su principal factor de riesgo, la cirrosis. En el caso de la hepatitis B, ha podido observarse una drástica reducción en el CHC asociado a este virus en Taiwán y prácticamente erradicación en jóvenes nativos de Alaska; esto después de 25 años de implementada la vacunación universal (40). Al individuo con la infección crónica por el VHB, debe facilitarse el acceso al tratamiento médico apropiado para evitar la progresión a la cirrosis (41). En cuanto a la hepatitis C, y en respuesta a los nuevos esquemas de tratamiento altamente efectivos, la Organización Mundial de la Salud lanzó un reporte sobre el estatus de la infección en el mundo en 2017, con la propuesta de una estrategia para disminuir nuevas infecciones, mejorar la detección y facilitar el acceso al tratamiento (42-43).

En el caso del CHC asociado a Enfermedad por Hígado Graso No Alcohólico (EHNA), la instauración de hábitos de vida saludables desde la niñez podría modificar o retrasar la aparición del proceso inflamatorio y fibrótico característico. En cuanto a farmacote-

rapia, es conocido que no existe tratamiento médico que modifique la historia natural de la enfermedad, por lo que aparte de la dieta y el ejercicio, el tratamiento de los componentes del síndrome metabólico es fundamental. La metformina podría disminuir el riesgo de CHC en pacientes con diabetes, siendo seguro su uso en pacientes con cirrosis (44-46), y entre otros potenciales quimioprolácticos se encuentra el café, el cual ha demostrado en metaanálisis disminuir el riesgo de cáncer hepático; el propranolol en pacientes con cirrosis por VHC, y las estatinas, que se han asociado a reducción de incidencia de CHC (47-49).

CONCLUSIÓN

El tratamiento curativo de CHC sigue siendo la resección, el TH y la ablación percutánea, y para esta última se han desarrollado nuevas opciones, con las cuales se podría beneficiar a pacientes con estadio intermedio. El tratamiento sistémico está evolucionando con los diferentes inhibidores multikinasa y con el advenimiento de la inmunoterapia.

Es de suma importancia señalar que la prevención, tanto en su enfoque primario, secundario y terciario, debe considerarse una estrategia indispensable para lograr la erradicación del CHC.

REFERENCIAS

1. Llovet J, Zucman-Rossi J, Pikarsky E et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers* 2016;14:16018.
2. Omata M, Cheng A, Kokudo N et al. Asia Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: A 2017 update. *Hepatol Int* 2017;11:317-370.
3. Roberts L, Sirlin C, Zaiem F et al. Imaging for the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Hepatology* 2018;67:401-421.
4. Llovet J, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: The BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999;19:329-38.
5. Bruix J, Han K, Gores G et al. Liver cancer: Approaching a personalized care. *J Hepatol* 2015;62:144-156.
6. Nishio T, Taura K, Koyama Y et al. Prediction of posthepatectomy liver failure based on liver stiffness measurement in patients with hepatocellular carcinoma. *Surgery* 2016;159:399-408.
7. Wagener G. Assessment of hepatic function, operative candidacy, and medical management after liver resection in the patient with underlying liver disease. *Semin Liver Dis* 2013;33:204-212.

8. Bolondi L, Cillo U, Colombo M et al. Position paper of the Italian Association for the Study of the Liver: The multidisciplinary clinical approach to hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis* 2013;45:712-723.
9. European Association for the Study of the Liver. (2018). EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;69:182-236.
10. Mazzaferro V, Sposito C, Zhou J et al. Metroticket 2.0 model for analysis of competing of risks of death following liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2018;154:128-139.
11. Ahmed M, Solbiati L, Brace CL et al. Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria — a 10year update. *Radiology* 2014;273:241-260.
12. Lencioni R, Crocetti L. Image-guided ablation for hepatocellular carcinoma. *Recent Results Cancer Res* 2013;190:181-194.
13. Fang Y, Chen W, Liang X et al. Comparison of long-term effectiveness and complications of radiofrequency ablation with hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:193-200.
14. Cucchetti A, Piscaglia F, Cescon M et al. Cost-effectiveness of hepatic resection vs. percutaneous radiofrequency ablation for early hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2013;59:300-307.
15. Ho M, Hasegawa K, Chen XP et al. Surgery for intermediate and advanced hepatocellular carcinoma: A consensus report from the 5th Asia-Pacific Primary Liver Cancer Expert Meeting. *Liver Cancer* 2016;5:245-256.
16. Fondevila C. A bridge too far: We have not overstepped the line for extended deceased donors. *Liver Transpl* 2014;20:9-13.
17. Sapisochin G, Bruix J. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Outcomes and novel surgical approaches. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;14:203-17.
18. Tan-To T, Chong-Hei P, Chan S et al. Hong Kong Consensus Statement for the Management of Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer* 2018;7:40-54.
19. Seror O, N'Kontchou G, Nault JC et al. Hepatocellular carcinoma within Milan criteria: No-touch multibipolar radiofrequency ablation for treatment-long-term results. *Radiology* 2016;280:981.
20. Cartier V, Boursier J, Lebigot J et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: Mono or multipolar? *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31:654-660.
21. Ma S, Ding M, Li J et al. Ultrasound-guided percutaneous microwave ablation for hepatocellular carcinoma: Clinical outcomes and prognostic factors. *J Cancer Res Clin Oncol* 2017;143:131-142.
22. Abdelaziz A, Elbaz T, Shousha HI et al. Efficacy and survival analysis of percutaneous radiofrequency versus microwave ablation for hepatocellular carcinoma: An Egyptian multidisciplinary clinic experience. *Surg Endosc* 2014;28:3429-3434.
23. Zhang L, Wang N, Shen Q et al. Therapeutic efficacy of percutaneous radiofrequency ablation versus microwave ablation for hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2013;8:e76119.

24. Ding J, Jing X, Liu J et al. Comparison of two different thermal techniques for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Eur J Radiol* 2013;82:1379-1384.
25. Dollinger M, Beyer LP, Haimerl M et al. Adverse effects of irreversible electroporation of malignant liver tumors under CT fluoroscopic guidance: A single-center experience. *Diagn Interv Radiol* 2015;21:471-475.
26. Bhutiani N, Philips P, Scoggins CR et al. Evaluation of tolerability and efficacy of irreversible electroporation in treatment of Child-Pugh B (7/8) hepatocellular carcinoma. *HPB* 2016;18:593-599.
27. Sutter O, Calvo J, N'Kontchou G et al. Safety and efficacy of irreversible electroporation for the treatment of hepatocellular carcinoma not amenable to thermal ablation techniques: A retrospective single-center case series. *Radiology* 2017;284:877-886.
28. Song KD. Percutaneous cryoablation for hepatocellular carcinoma. *Clin Mol Hepatol* 2016;22:509-515.
29. Rong G, Bai W, Dong Z et al. Long-term outcomes of percutaneous cryoablation for patients with hepatocellular carcinoma within Milan criteria. *PLoS One* 2015;10:e0123065.
30. Lencioni R, de Baere T, Soulen MC, Rilling WS, Geschwind J-FH. Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: A systematic review of efficacy and safety data. *Hepatology* 2016;64:106-116.
31. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378-9.
32. Kudo M, Finn RS, Qin S et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A randomized phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018;391:1163-1173.
33. Bruix J, Qin S, Merle P et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;7(389):56-66.
34. El-Khoueiry A, Sangro B, Yau T et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma: An open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet* 2017;389:2492-2502.
35. Medication Guide OPDIVO. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125554s041lbl.pdf (acceso el 20 de mayo, 2018).
36. Mazzaferro V, Sposito C, Bhoori S et al. Yttrium-90 radioembolization for intermediate-advanced hepatocellular carcinoma: A phase 2 study. *Hepatology* 2013;57:1826-1837.
37. Sangro B, Salem R. Transarterial chemoembolization and radioembolization. *Semin Liver Dis* 2014;34:435-443.
38. Vilgrain V, Pereira H, Assenat E et al. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): An open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1624-36.

39. Raoul JL, Kudo M, Finn R et al. Systemic therapy for intermediate and advanced hepatocellular carcinoma: Sorafenib and beyond. *Cancer Treatment Reviews* 2018;68:16-24.
40. Kao JH. Hepatitis B Vaccination and prevention of hepatocellular carcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015;29:907-917.
41. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004;351:1521-1531.
42. Morgan RL, Baack B, Smith BD et al. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: A meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med* 2013;158:329-337.
43. Global Hepatitis Report 2017. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255016/9789241565455-eng.pdf;jsessionid=F68CB8173B31EA3DE284F7652C-5F4520?sequence=1> (acceso el 20 de mayo 2018).
44. Zhang H, Gao C, Fang L et al. Metformin and reduced risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients: A meta-analysis. *Scand J Gastroenterol* 2013;48:78-87.
45. Zhang X, Harmsen WS, Mettler TA et al. Continuation of metformin use after a diagnosis of cirrhosis significantly improves survival of patients with diabetes. *Hepatology* 2014;60:2008-2016.
46. Chen HP, Shieh JJ, Chang CC et al. Metformin decreases hepatocellular carcinoma risk in a dose-dependent manner: Population-based and in vitro studies. *Gut* 2013;62:606-15.
47. Bravi F, Bosetti C, Tavani A et al. Coffee reduces risk for hepatocellular carcinoma: An updated metaanalysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:1413-1421.
48. Nkontchou G, Aout M, Mahmoudi A et al. Effect of long-term propranolol treatment on hepatocellular carcinoma incidence in patients with HCV-associated cirrhosis. *Cancer Prev Res* 2012;5:1007-14.
49. Simon TG, Bonilla H, Yan P et al. Atorvastatin and fluvastatin are associated with dose-dependent reductions in cirrhosis and hepatocellular carcinoma, among patients with hepatitis C virus: Results from ERCHIVES. *Hepatology* 2016;64:47-57.

DESNUTRICIÓN Y CIRROSIS

Dra. Tania Mayorga Marín

Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático
Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

INTRODUCCIÓN

La cirrosis hepática representa la fase final de cualquier enfermedad crónica del hígado (1). Cualquier enfermedad o lesión en dicho órgano influyen directamente en el estado nutricional y fisiológico de las personas. La tasa de desnutrición en pacientes con cirrosis es de 50% a 90%; por tanto, la prevalencia de la desnutrición entre los pacientes con cirrosis es particularmente preocupante debido a su asociación con la mortalidad y las complicaciones inherentes.

La desnutrición es común en pacientes con cirrosis, en particular aquellos con enfermedad avanzada. Su prevalencia varía dependiendo de la definición utilizada, el método de evaluación y el grado establecido por la clasificación de Child-Pugh. En un estudio de 300 pacientes realizado por Carvalho y Parise, se mostró que la incidencia de desnutrición en pacientes con Child-Pugh A tuvo una tasa de malnutrición de 46% en comparación con 84% de los pacientes con Child-Pugh B y 95% con Child-Pugh C (2). Con respecto a la etiología, se ha visto que los pacientes con cirrosis alcohólica presentan mayor prevalencia y grado de desnutrición respecto a otras etiologías, como las virales (3). Sin embargo, el etilismo es capaz de producir desnutrición incluso antes de que aparezcan las manifestaciones de insuficiencia hepática crónica.

Comúnmente, se manifiesta por desnutrición calórico-proteico (DPC) o sarcopenia, esto significa que existe una progresiva pérdida corporal de masa magra y tejido adiposo, este tipo de desnutrición está asociado con una mayor mortalidad (4). Asimismo, ha sido descrita en 50-100% de los pacientes con cirrosis descompensada y al menos en 20% en pacientes compensados (5). La DPC se asocia con un mayor número de complicaciones que incluyen ascitis, hemorragia varicosa, aumento de la morbilidad y mortalidad quirúrgica, reducción de la supervivencia y empeoramiento de la función hepática (6). En los pacientes que presentan várices esofágicas la desnutrición podría ser un predictor de primer episodio de sangrado (7). Ésta también se asocia a estancias hospitalarias más prolongadas y a una pobre calidad de vida.

Asimismo, el incremento del hígado graso no alcohólico como causa de cirrosis, la obesidad sarcopénica en la cual se observa disminución de la masa muscular sin pérdida de tejido adiposo, ha ido incrementándose (8).

El estado nutricional es un factor pronóstico a considerar en los pacientes candidatos a trasplante, ya que aquellos que presentan desnutrición tienen más riesgo de complicaciones y mortalidad post trasplante (9, 10). Es imprescindible identificar y evaluar a los pacientes que se aproximan al estado de malnutrición lo antes posible y corregir cualquier déficit de nutrientes identificado.

FISIOPATOGENIA

La patogénesis de la desnutrición en la cirrosis es multifactorial; el metabolismo de proteínas, carbohidratos y lípidos se ve afectado por la enfermedad hepática (11). Los principales contribuyentes a la malnutrición incluyen una ingesta oral inadecuada, alteraciones metabólicas, malabsorción y disminución de la capacidad del hígado para almacenar nutrientes.

Ingesta inadecuada de nutrientes

Al igual que en otras enfermedades crónicas, la anorexia contribuye significativamente a la malnutrición. La anorexia puede ser causada por síntomas físicos de incomodidad como náuseas, hinchazón, fatiga y vómitos. Los pacientes con ascitis a menudo experimentan saciedad temprana como resultado de los efectos mecánicos del líquido ascítico, que comprime el estómago (12). Los niveles de factor de necrosis tumoral (TNF) - α y leptina se correlacionan con la saciedad y el gasto de energía; los pacientes con cirrosis tienen niveles séricos aumentados de esta citosina. El factor de necrosis tumoral- α podría afectar el apetito y el metabolismo al actuar sobre el sistema nervioso central, alterando la liberación y la función de los neurotransmisores (13). La grelina, que estimula el apetito, es producida principalmente por el estómago. Los cambios en los niveles de grelina podrían estar relacionados con la respuesta sistémica a la enfermedad hepática y el estado de anorexia o ser una consecuencia del papel del hígado en la regulación hormonal (14, 15).

Además de las influencias hormonales y la incomodidad física, las limitaciones dietéticas, como la restricción de sodio para el control de la ascitis, el ayuno preoperatorio y la limitación de la ingesta de proteínas para la encefalopatía hepática severa pueden reducir la variedad de alimentos; muchos pacientes no aceptan los alimentos permitidos. Aunque las alteraciones del gusto se han atribuido comúnmente a deficiencias de micronutrientes, los investigadores han cuestionado si son una consecuencia de la cirrosis en sí misma (16). También es importante considerar la anorexia relacionada con el alcohol. En un estudio de pacientes de ingresos medianos con cirrosis alcohólica, aunque su ingesta energética fue similar a la de los no alcohólicos, su ingesta general de nutrientes fue menor, debido a que adquirieron la mayor parte de su energía del alcohol en lugar de alimentos ricos en nutrientes (17). Entre otros factores asociados está el bajo nivel socioeconómico, siendo propensos a una alimentación pobre e irregular. Como resultado, desarrollan deficiencias de nutrientes, como bajos niveles séricos de folato, B12 y B6, y deficiencias de macronutrientes (18).

Alteraciones metabólicas (catabolismo)

Este estado de hipermetabolismo podría ser explicado por el aumento de catecolaminas que activan el sistema nervioso simpático, generando taquicardia y un incremento en el gasto cardíaco y en los niveles de glucosa, resultando en un estado hiperdinámico (19).

La translocación bacteriana, procesos inflamatorios o una desregulación de la circulación a nivel central son las causas propuestas que explican la elevación de catecolaminas en los pacientes cirróticos (20).

Los pacientes con cirrosis tienen niveles aumentados de gluconeogénesis y catabolismo de proteínas y niveles disminuidos de glucogenólisis, en comparación con individuos sanos (21). Las tasas alteradas de metabolismo reflejan un agotamiento significativo en las reservas de proteínas y grasas, en aproximadamente 50% de los pacientes con cirrosis (22). La gluconeogénesis, debido a la cirrosis, reduce la capacidad de los hepatocitos para almacenar, sintetizar y descomponer el glucógeno. Estos defectos promueven la gluconeogénesis a partir de grasas y proteínas como fuentes alternativas de combustible; se ha visto que después de un breve ayuno nocturno, la tasa de catabolismo de grasas y proteínas en pacientes con cirrosis es similar a la de sujetos sanos que se sometieron a 2 o 3 días de inanición (23). Con respecto a la resistencia a la insulina, los pacientes con cirrosis tienen altos niveles séricos de insulina después del ayuno y los niveles de glucosa postprandial. Los niveles plasmáticos de insulina en ayunas, en pacientes con cirrosis, fueron 3 veces más altos que los de individuos sanos (14). La resistencia a la insulina disminuye la utilización periférica de glucosa y contribuye a la disminución de la producción de glucosa hepática y las reservas de glucógeno hepático (24). Los niveles séricos incrementados de glucagón, que resultan de una degradación alterada por el hígado, aumentan la tasa de gluconeogénesis.

La infección puede aumentar las tasas de catabolismo de proteínas. La producción de citoquinas y otros mediadores de infección activan la proteólisis y aumentan la oxidación de los ácidos aromáticos de cadena ramificada (BCAA). Esto puede promover la descomposición de las células musculares para los sustratos si la ingesta de proteínas en la dieta es insuficiente. En pacientes con cirrosis, la utilización de combustibles oxidativos se asocia con una mayor tasa de oxidación de lípidos, particularmente en ayunas (25).

Malabsorción

La deficiencia de micronutrientes puede surgir de la anorexia, el uso de diuréticos, la malabsorción de grasas, enfermedad colestásica y la hepatitis C.

Las tasas de deficiencias en las vitaminas liposolubles varían entre los estudios, las deficiencias de vitamina A y vitamina D son las más comunes. Más de 90% de los pacientes con cirrosis tiene algún nivel de deficiencia de vitamina D y 29% tiene una defi-

ciencia grave de vitamina D (<17.5 nmol/L) (26). Los niveles bajos séricos de vitaminas liposolubles pueden afectar la absorción de otros nutrientes, como la vitamina D y el calcio. En pacientes con cirrosis biliar primaria (CBP), las concentraciones reducidas de bilis intraluminal aumentan el riesgo de malabsorción y deficiencias en las vitaminas liposolubles y grasas (A, D, E y K) (27). En un estudio de 180 pacientes con CBP, 33%, 13%, 2% y 8% tenían deficiencias en las vitaminas A, D, E o K, respectivamente. Aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (probablemente debido al tamaño pequeño de la muestra), los autores asociaron la etapa de PBC con el grado de deficiencia de vitamina (28).

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) se ha asociado con niveles disminuidos de vitamina B6 y ácido fólico; la terapia con interferón pegilado y ribavirina disminuyó aún más los niveles de vitamina B6 y redujo los niveles plasmáticos de vitaminas B1 y B2. Muchas vitaminas del complejo B son cofactores de las reacciones enzimáticas, por lo que la terapia antiviral estándar para la hepatitis C podría afectar las funciones fisiológicas y causar complicaciones (29).

MÉTODOS DE VALORACIÓN NUTRICIONAL

La valoración del estado nutricional en los pacientes cirróticos puede ser complicada al no existir un estándar de oro para ello. Por tanto, es una tarea desafiante debido a las complicaciones de las tasas alteradas de metabolismo de proteínas y la presencia de ascitis y edema. La guía de la Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo (ESPEN) 2006 recomienda el uso de la evaluación subjetiva global (SGA), el análisis antropométrico o la prueba de fuerza de agarre para identificar a los pacientes con cirrosis que están en riesgo de desnutrición (30). LA SGA es una herramienta de evaluación de cabecera utilizada para recopilar información sobre la ingesta dietética, el cambio de peso y los síntomas gastrointestinales; incluye un examen de pérdida de grasa subcutánea, pérdida de masa muscular, edema y ascitis.

Una evaluación nutricional realizada adecuadamente proporciona una evaluación global del estado nutricional y la gravedad de la enfermedad subyacente, ambas consideraciones importantes dada la relación fundamental entre ambas.

Es importante que el profesional de la nutrición revise los antecedentes nutricionales de un paciente para evaluar la ingesta de energía, proteínas, macro y micronutrientes, y la comprensión general y el cumplimiento de la dieta prescrita. Es valioso señalar los factores que contribuyen a la historia de la dieta, como las restricciones dietéticas pasadas, el apetito, los niveles de saciedad, los cambios en el sabor, el estado socioeconómico, las dietas de moda, el uso de suplementos, las preferencias étnicas o religiosas y las alergias o intolerancias alimentarias.

Evaluación del historial nutricional y la ingesta de energía

Retención de 24 horas. El participante recuerda todas las comidas y bebidas consumidas en las últimas 24 horas. Se usa para estimar la ingesta de calorías y proteínas, es de bajo costo, rápido y no se requiere equipo para realizarlo, pero puede ser inexacto en personas con poca memoria o encefalopatía; el subregistro de las porciones y los alimentos que se consumen puede ocurrir en mujeres, personas con problemas corporales o personas con sobrepeso (31).

Cuestionario de frecuencia de alimentos. En éste, el participante recibe una lista de alimentos/bebidas e indica con qué frecuencia los consume, es de bajo costo, rápido, pero puede no representar alimentos típicamente consumidos; se requiere un alto nivel de alfabetización de los participantes y no proporciona datos sobre el tamaño de las porciones o el consumo real de proteína y energía (32).

Evaluación de la composición corporal

Éste debe iniciar con el examen físico que incluya una evaluación de la musculatura, el tejido adiposo, el habitus corporal, la cavidad oral, la piel, el cabello, las uñas y la temperatura. En el paciente cirrótico, se debe prestar especial atención a la presencia de atrofia muscular, ascitis y edema periférico. La visualización del desgaste muscular puede ser más evidente en las regiones temporal, clavicular y escapular, ya que normalmente están menos afectadas por la retención de líquidos (33). De igual manera, se debe considerar que los hombres suelen perder mayor porcentaje de masa proteica en comparación con las mujeres (un promedio de 20% y 11%, respectivamente), en cambio, las mujeres presentan una mayor depleción en las reservas de grasa (34). Las herramientas disponibles para ayudar en la evaluación de la composición corporal incluyen:

índice de masa corporal (IMC), que se calcula por medio del peso (kg) / altura (m^2), así como la circunferencia de la cintura. Es fácil de realizar y no se requiere equipo, pero es inexacto en pacientes con ascitis o edema, a menos de que el peso seco esté disponible (35, 36). Campillo y cols. realizaron un estudio validando el IMC para pacientes cirróticos con los siguientes puntos de corte, teniendo una especificidad y una sensibilidad de 90% y 86%, respectivamente (22): kg/m^2 pacientes sin ascitis, 23 kg/m^2 para pacientes con ascitis leve, 25 kg/m^2 para pacientes con ascitis severa (37, 38).

Mediante el uso de dinamómetro se mide la fuerza de presión manual que permite evaluar de manera sencilla y confiable la sarcopenia en los pacientes cirróticos, con una sensibilidad y especificidad mayor que otros métodos. Éste se realiza pidiéndole al paciente que realice una contracción isométrica máxima comprimiendo el dinamómetro con la mano, se toma el mejor de tres mediciones y se compara con los valores de referencia ajustados a edad y género. Alvares-da-Silva y Reverbal-da Silveria compararon la dinamometría con el SGA reportando que el primero es superior como predictor de complicaciones clínicas como ascitis, encefalopatía hepática, peritonitis

bacteriana espontánea y síndrome hepatorenal en un grupo de 50 pacientes con cirrosis. A un año, 65% de los pacientes cirróticos diagnosticados con desnutrición por dinamometría en comparación con 35.7% de los pacientes clasificados por VSG desarrollaron alguna complicación (39).

Bioimpedancia eléctrica

El análisis de bioimpedancia eléctrica (BIA, por sus siglas en inglés) es un método no invasivo, simple y reproducible que utiliza la resistencia (R) y la reactancia (Xc) obtenida de una corriente eléctrica para determinar la composición corporal (40). La resistencia se define como la oposición de los conductores biológicos a la corriente eléctrica, es inversamente proporcional a la cantidad de agua corporal y electrolíticos, mientras que la reactancia está relacionada con las propiedades de conductividad de la membrana celular (41). Para definir desnutrición de acuerdo con el ángulo de fase en pacientes cirróticos, el punto de corte es 5.44 (42). Además de proporcionar información sobre la composición corporal, el ángulo de fase está asociado con la supervivencia (43, 44).

Absorciometría dual de rayos X

La dilución isotópica con deuterio y la pletismografía por desplazamiento de aire son otros métodos utilizados para la medición de la composición corporal. A pesar de proporcionar información relevante, su uso está limitado por el costo y la complejidad de la técnica (45).

Índice muscular esquelético

El índice se obtiene mediante la división transversal de un área cuantificada de músculo esquelético en una imagen de tomografía computarizada transversal, generalmente a nivel de L3 por la altura del paciente. El diagnóstico de sarcopenia se define como un índice $<38.5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ en hombres y <52.4 para mujeres (46).

Evaluación bioquímica

La prealbúmina (transtirretina) y la albúmina sérica se producen en el hígado y por lo común, aunque de forma errónea, se consideran indicadores del estado nutricional. Debido a la ubicación de su síntesis y respuesta a la inflamación, el valor de la prealbúmina y la albúmina sérica como indicadores del estado nutricional es pobre, en particular en pacientes con enfermedad hepática avanzada debido a que la síntesis se reduce (47). Además, se determina como un indicador pronóstico de gravedad de la enfermedad, por lo que es parte de la puntuación de Child-Pugh. Esto respalda el papel de la prealbúmina, la albúmina sérica y la transferrina como reflejo de la gravedad de la enfermedad subyacente y la inflamación y no del estado nutricional del individuo.

Valoración Subjetiva Global (VSG)

La VSG es un método de evaluación nutricional basado en la historia clínica y exploración física que incluye cambio de peso, cambios en la ingesta habitual de alimentos, síntomas gastrointestinales que persistan por más de dos semanas, cambios en la capacidad funcional y signos de desnutrición (pérdida de grasa subcutánea y muscular, así como edema y ascitis) (48).

RECOMENDACIONES NUTRICIONALES

Las recomendaciones nutricionales actuales pretenden proporcionar a los pacientes cirróticos suficiente ingesta de energía para las actividades diarias, el aumento de los requerimientos energéticos asociados con la enfermedad hepática, prevenir más catabolismo proteico para la energía y cumplir con los requerimientos nutricionales, basados en la ingesta diaria recomendada.

Los requerimientos de energía determinados para los pacientes se basan en la gravedad de la cirrosis y la presencia de ascitis, hipermetabolismo o desnutrición. Es importante monitorear continuamente las tendencias de peso y mantener el estado nutricional. La recomendación de energía, basada en las pautas de la Sociedad Estadounidense de Nutrición Parenteral y Enteral (ASPEN) y ESPEN, oscila entre 25 y 40 kcal/kg por día. La guía de ASPEN recomienda 25 a 35 kcal/kg por día para pacientes sin encefalopatía y 35 kcal/kg por día en aquellos con encefalopatía aguda. Las directrices ESPEN y ASPEN para 2006 recomiendan una ingesta de energía mucho mayor, de 35 a 40 kcal/kg por día para todos los pacientes con cirrosis estable. La recomendación de ESPEN parece centrarse en la prevención y el tratamiento debido a la prevalencia de desnutrición entre los pacientes cirróticos. La guía de ASPEN también recomienda 30 a 40 kcal/kg por día para pacientes estables y desnutridos (49, 50).

La restricción de carbohidratos no se recomienda para pacientes con cirrosis a pesar de la alta prevalencia de resistencia a la insulina y diabetes en esta población (49).

En pacientes con enfermedad hepática avanzada se recomiendan suplementos dietéticos con vitaminas liposolubles (A, D, E y K), zinc y selenio; las deficiencias en estos nutrientes se observan con frecuencia en pacientes con enfermedad hepática compensada (50). Los niveles de ingesta recomendados de vitaminas liposolubles son sustancialmente más altos para los pacientes con colestasis crónica; cuando se sospeche que estos pacientes tienen deficiencias de vitaminas liposolubles, se deben controlar los niveles séricos de vitamina A y 25-hidroxivitamina D [25 (OH) D], al inicio del estudio y luego anualmente (28). Para los pacientes con antecedentes de abuso de alcohol también se recomienda la administración de ácido fólico y tiamina. Debido al aumento del riesgo de deficiencias de micronutrientes en la mayoría de los pacientes con enfermedad hepática avanzada, éstos deben tomar una multivitamina de forma rutinaria.

Los pacientes con cirrosis tienen interrupciones en la composición de la microflora gastrointestinal, debido a terapias médicas y motilidad intestinal anormal; 25% tiene sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado, lo que puede promover la permeabilidad de la pared intestinal que da como resultado la translocación de bacterias, infecciones secundarias y malabsorción de grasa con las consecuencias asociadas (51). Los probióticos están siendo investigados por su capacidad de restaurar la integridad intestinal. Podrían mejorar o revertir la MHE al reducir los niveles intestinales de amoníaco y disminuir el pH, lo que inhibiría el crecimiento de bacterias patógenas y disminuiría la permeabilidad intestinal (52).

Una merienda nocturna de 200 kcal mejora el pronóstico de los pacientes cirróticos, suprime los niveles de ácidos grasos libres en suero y recupera el metabolismo energético a la semana y los niveles de albúmina sérica y el balance de nitrógeno a los 3 meses. Sus efectos nutricionales ayudan a los pacientes cirróticos con ascitis refractaria sometidos a paracentesis repetidas y aquellos con carcinoma hepatocelular (HCC) que reciben quimioembolización (53). La suplementación oral a largo plazo de aminoácidos de cadena ramificada (BCAA) mejora la supervivencia libre de eventos, aumenta los niveles de albúmina sérica y mejora la calidad de vida en pacientes con cirrosis descompensada con hipoalbuminemia (nivel de albúmina sérica de 3.5 g/dL o inferior) (54). Aunque la administración oral de BCAA después de un episodio de encefalopatía hepática no disminuye la recurrencia de la encefalopatía hepática, alivia la encefalopatía hepática mínima y aumenta la masa muscular (55). También se asocia con una incidencia reducida de CHC en pacientes con cirrosis Child-Pugh A y en pacientes con un IMC de 25 kg/m² o superior.

REFERENCIAS

1. Aceves-Martins M. Nutritional care for patients with liver cirrhosis. *Nutr hosp*. 2014;29:246-258.
2. Carvalho L, Parise ER. Evaluation of nutritional status of nonhospitalized patients with liver cirrhosis. *Arq Gastroenterol* 2006;43:269-74.
3. Tai MLS, Goh KL, Mohd Taib SH et al. Anthropometric, biochemical and clinical assessment of malnutrition in Malaysian patients with advanced cirrhosis. *Nutr J* 2010;9:27-33.
4. Martins M. Cuidado nutricional de pacientes con cirrosis hepática. *Nutr Hosp* 2014;29:246-258.
5. Cheung K, Lee SS, Raman M. Prevalence and mechanisms of malnutrition in patients with advanced liver disease, and nutrition management strategies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:117-12.
6. Altamirano J, Fagundes C, Dominguez M et al. Acute kidney injury is an early predictor of mortality for patients with alcoholic hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:65-71.

7. Merli M, Nicolini G, Angeloni S et al. Malnutrition Is a risk factor in cirrhotic patients undergoing surgery. *Nutrition* 2002;18(11-12):978-86.
8. Moctezuma-Velázquez C, García Juárez I, Soto Solís R et al. Nutritional assessment and treatment of patients with liver cirrhosis, *Nutrition* 2013;29:1279-1285.
9. Singal AK, Kamath PS, Francisco Ziller N et al. Nutritional status of patients with alcoholic cirrosis undergoing liver transplantation: Tiem trands and impact in survival. *Transpl Int.* 2013;26:788-94.
10. Abbot WJ, Thomson A, Steadman C et al. Child-Pugh class, nutritional indicators and early liver transplant outcomes. *Hepatogastroenterology* 2001;48:823-7.
11. Cheung K, Lee SS, Raman M. Prevalence and mechanisms of malnutrition in patients with advanced liver disease, and nutrition management strategies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:117-25.
12. Dempster P, Aitkens S. A new air displacement method for the determination of human body composition. *Med Sci Sports Exerc.* Dec 1995;27:1692-1697.
13. Grossberg AJ, Scarlett JM, Marks DL. Hypothalamic mechanisms in cachexia. *Physiol Behav* 2010;100:478-489.
14. Kalaitzakis E, Bosaeus I, Ohman L et al. Altered postprandial glucose, insulin, leptin, and ghrelin in liver cirrhosis: Correlations with energy intake and resting energy expenditure. *Am J Clin Nutr* 2007;85:808-815.
15. Marchesini G, Bianchi G, Lucidi P et al. Plasma ghrelin concentrations, food intake, and anorexia in liver failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2136-2141.
16. Madden AM, Bradbury W, Morgan MY. Taste perception in cirrhosis: Its relationship to circulating micronutrients and food preferences. *Hepatology* 1997;26:40-48.
17. Bergheim I, Parlesak A, Dierks C et al. Nutritional deficiencies in German middle-class male alcohol consumers: Relation to dietary intake and severity of liver disease. *Eur J Clin Nutr* 2003;57:431-438.
18. Levine JA, Morgan MY. Weighed dietary intakes in patients with chronic liver disease. *Nutrition* 1996;12:430-435.
19. Müller MJ, Böttcher J, Selberg O et al. Hypermetabolism in clinically stable patients with liver cirrosis. *Am J Clin Nutr* 1999;69:1194-1201.
20. Gundling F, Teich N, Strebel HM et al. Nutrition in liver cirrhosis. *Med. Klin.* 2007;102:435-44.
21. Changani KK, Jalan R, Cox IJ et al. Evidence for altered hepatic gluconeogenesis in patients with cirrhosis using in vivo 31-phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *Gut* 2001;49:557-564.
22. Peng S, Plank LD, McCall JL et al. Body composition, muscle function, and energy expenditure in patients with liver cirrhosis: A comprehensive study. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1257-1266.
23. Owen OE, Reichle FA, Mozzoli MA et al. Hepatic, gut, and renal substrate flux rates in patients with hepatic cirrhosis. *J Clin Invest* 1981;68:240-252.
24. Merli M, Leonetti F, Riggio O et al. Glucose intolerance and insulin resistance in cirrhosis are normalized after liver transplantation. *Hepatology* 1999;30:649-654.

25. Müller MJ, Lautz HU, Plogmann B et al. Energy expenditure and substrate oxidation in patients with cirrhosis: The impact of cause, clinical staging and nutritional state. *Hepatology* 1992;15:782-794.
26. Arteh J, Narra S, Nair S. Prevalence of vitamin D deficiency in chronic liver disease. *Dig Dis Sci* 2010;55:2624-2628.
27. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R et al. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2009;50:291-308.
28. Phillips JR, Angulo P, Petterson T et al. Fat-soluble vitamin levels in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2745-2750.
29. Lin CC, Yin MC. Vitamins B depletion, lower iron status and decreased antioxidant defense in patients with chronic hepatitis C treated by pegylated interferon alfa and ribavirin. *Clin Nutr* 2009;28:34-38.
30. Plauth M, Cabré E, Riggio O et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: Liver disease. *Clin Nutr* 2006;25:285-294.
31. Schatzkin A, Kipnis V, Carroll RJ et al. A comparison of a food frequency questionnaire with a 24-hour recall for use in an epidemiological cohort study: Results from the biomarker-based Observing Protein and Energy Nutrition (OPEN) study. *Int J Epidemiol.* 2003;32:1054-1062.
32. Brunner E, Stallone D, Juneja M et al. Dietary assessment in Whitehall II: Comparison of 7 d diet diary and food-frequency questionnaire and validity against biomarkers. *Br J Nutr.* 2001;86:405-414.
33. Figueiredo FA, De Mello Perez R, Kondo M. Effect of liver cirrhosis on body composition: Evidence of significant depletion even in mild disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2005;20:209-216.
34. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP y cols. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1987;11:8-13.
35. Kallwitz ER. Metabolic syndrome after liver transplantation: Preventable illness or common consequence? *World J Gastroenterol.* 2012;18:3627-3634.
36. Hsieh MH, Lin WY, Chien HH et al. Waist circumference, body mass index, serum uric acid, blood sugar, and triglyceride levels are important risk factors for abnormal liver function tests in the Taiwanese population. *Kaohsiung J Med Sci.* 2012;28:470-476.
37. Campillo B, Richardet JP, Bories PN. Validation of body mass index for the diagnosis of malnutrition in patients with liver cirrhosis. *Gastroenterol Clin Biol* 2006;30:1137-1143.
38. Campillo B. Assessment of nutritional status and diagnosis of malnutrition in patients with liver disease. In: Preedy VR, Lakshman R, Srirajaskanthan R, Watson RR, editors. *Nutrition, Diet Therapy and the Liver*. CRC Press; Boca Raton, FL. 2010: 22-46.
39. Alvares-da-Silva MR, Reverbel da Silveira T. Comparison between handgrip strength, subjective global assessment, and prognostic nutritional index in assessing malnutrition and predicting clinical outcome in cirrhotic outpatients. *Nutrition* 2005;21:113-117.

40. Lukaski HC, Johnson PE, Bolonchuk WW et al. Assessment of fat-free mass using bioelectrical impedance measurements of the human body. *Am J Clin Nutr* 1985;41:810-817.
41. Baumgartner RN, Chumlea WC et al. Bioelectric impedance phase angle and body composition. *Am J Clin Nutr* 1988;48:16-23.
42. Llames L, Balamero V, Iglesias ML et al. Valores de ángulo de fase por bioimpedancia eléctrica; estado nutricional y valor pronóstico. *Nutr Hosp*. 2013;28:286-295.
43. Selberg O, Selberg D. Norms and correlates of bioimpedance phase angle in healthy human subjects, hospitalized patients, and patients with liver cirrhosis. *Eur J Appl Physiol* 2002;86:509-16.
44. Peres W.A, Lento D.F, Baluz K et al. Phase angle as a nutritional evaluation tool stages of chronic liver disease. *Nutr Hosp* 2012;27:2072-2078.
45. Figueiredo FA, Perez RM, Freitas MM et al. Comparison of three methods of nutritional assessment in liver cirrhosis: Subjective global assessment, traditional nutritional parameters, and body composition analysis. *J Gastroenterol* 2006;41:476-482.
46. Montaña Loza AJ, Meza Junco J, Prado CMM et al. New cutoff values for sarcopenia for predicting 6 month-mortality in cirrhotic patients. Trabajo en cartel presentado en: EASLD 2013 April 24-28; Amsterdam, Netherlands. We221.
47. Fuhman P, Charney P, Mueller CM. Hepatic proteins and nutrition assessment. *J Am Diet Assoc* 2004;104:1258-1264.
48. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP y cols. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1987;11:8-13.
49. Plauth M, Cabré E, Riggio O et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: Liver disease. *Clin Nutr* 2006;25:285-294.
50. Delich PC, Siepler JK, Parker P. Liver disease. In: Gottschlich MM, ed. *The A.S.P.E.N. nutrition support core curriculum: A case based approach—the adult patient*. Silver Spring, MD: American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. 2007: 540-557.
51. Gupta A, Dhiman RK, Kumari S et al. Role of small intestinal bacterial overgrowth and delayed gastrointestinal transit time in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2010;53:849-855.
52. Malaguarnera M, Greco F, Barone G et al. Bifidobacterium longum with fructo-oligosaccharide (FOS) treatment in minimal hepatic encephalopathy: A randomized, double-blind, placebocontrolled study. *Dig Dis Sci* 2007;52:3259-3265.
53. Plank LD, Gane EJ, Peng S et al. Nocturnal nutritional supplementation improves total body protein status of patients with liver cirrhosis: A randomized 12-month trial. *Hepatology*. 2008;48:557-66.
54. Muto Y, Sato S, Watanabe A et al. Effects of oral branchedchain amino acid granules on event-free survival in patients with liver cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:705-13.
55. Les I, Doval E, Garcia-Martinez R et al. Effects of branchedchain amino acids supplementation in patients with cirrhosis and a previous episode of hepatic encephalopathy: A randomized study. *Am J Ga*

ASCITIS

Dr. Alberto Adrián Solís Ortega

Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático
Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”
Ciudad de México, México

PUNTOS CLAVE:

- De los casos de ascitis, 75% es secundario a cirrosis hepática, siendo ésta la complicación más frecuente en dichos pacientes, representando, cuando es refractaria, una indicación de trasplante hepático.
- La teoría de la vasodilatación esplácnica es la más aceptada en la fisiopatología de la ascitis cirrótica.
- En todo paciente con ascitis de reciente diagnóstico o de etiología cirrótica que requiere hospitalización, se debe realizar paracentesis diagnóstica.
- La paracentesis es infrutilizada en los pacientes ingresados en el hospital con ascitis, el procedimiento se asocia con un aumento de la supervivencia a corto plazo.
- El manejo de la ascitis no complicada es con ingesta baja en sodio y diuréticos, con el objetivo de lograr el peso seco del paciente.
- La ascitis refractaria se presenta en 10% de los pacientes con cirrosis, su manejo se basa en paracentesis evacuadoras a requerimiento, la realización de cortocircuitos portosistémicos (TIPS), más recientemente el uso de bomba de ascitis automatizada de bajo flujo (Alfapump®) y en última instancia trasplante hepático ortotópico.

INTRODUCCIÓN

La ascitis se define como la acumulación patológica de líquido en la cavidad peritoneal (>25 ml), es la complicación más común de la cirrosis, siendo un marcador de pobre pronóstico, con mortalidad de 50% a 3 años, aumento de riesgo de infecciones y falla renal (1).

Asimismo, 75% de las causas es secundaria a cirrosis hepática (CH), en estos pacientes se requiere el desarrollo de hipertensión portal para su formación, ocurriendo en más de 50% a 10 años del diagnóstico. El restante 20% de las etiologías es atribuido a procesos infecciosos (p. ej., tuberculosis), inflamatorios (p. ej., pancreatitis) o infiltrativos (p. ej., carcinomatosis peritoneal), entre otros, teniendo 5% de casos con más de una causa (2).

FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología de la ascitis varía de acuerdo con su etiología, aunque en todos los casos su formación obedece a alteraciones en las fuerzas de Starling (hidrostática/oncótica) que determinan el movimiento del líquido intravascular/intersticial.

En el paciente con CH, la hipótesis más aceptada para su formación es el de la vasodilatación esplácnica explicada a continuación:

El incremento de las resistencias hepáticas al flujo portal por la cirrosis conlleva al desarrollo de hipertensión portal, provocando la producción de vasodiladores, (principalmente óxido nítrico) con la consecuente vasodilatación esplácnica, distribución anómala de la irrigación sanguínea a los órganos, disminución del volumen arterial efectivo, activación de sistemas neurohormonales [simpático, sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y vasopresina], que producen vasoconstricción renal, con retención de sodio y agua a nivel del túbulo contorneado distal de la nefrona, así como agua libre en túbulo colector, en un intento de aumentar el volumen arterial (el cual es normal, pero se encuentra mal distribuido) con la consecuente extravasación a tercer espacio (cavidad peritoneal e intersticio del tejido celular subcutáneo) (3).

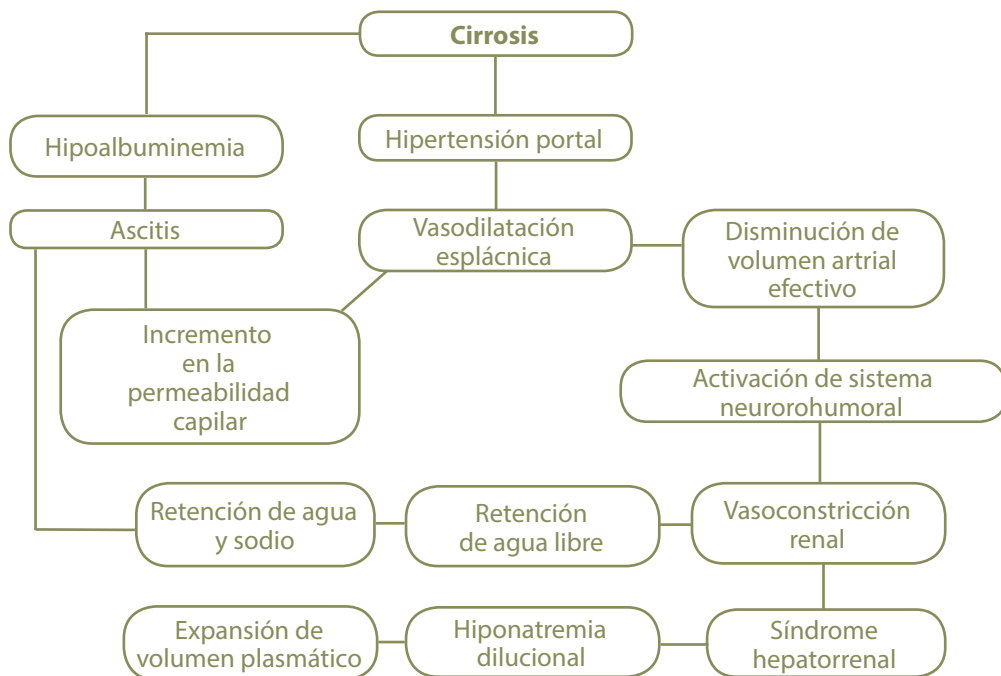
Otros factores que contribuyen a la génesis de la ascitis en CH son: aumento en la presión hidrostática a nivel portal y la disminución de la presión oncótica por hipoalbuminemia, sin que estos mecanismos sean indispensables para su desarrollo.

El aumento en la activación del SRAA reflejado en un paciente como: actividad plasmática de renina alta y retención de sodio elevada (sodio urinario <10 mmol/día) es un factor de mal pronóstico, asociándose a menor supervivencia a 40 meses (4).

A pesar de tener un balance de sodio positivo, estos pacientes presentan hiponatremia hipervolémica, secundaria a secreción apropiada de ADH en respuesta a la disminución de la presión de perfusión, por lo que aun en estos casos se recomienda la disminución de la ingesta de sal (5).

Además de la formación de ascitis, la vasodilatación esplácnica altera la permeabilidad capilar intestinal, facilitando la translocación bacteriana, que inducen una sobreproducción de óxido nítrico en macrófagos peritoneales contribuyendo a las alteraciones circulatorias que ocurren en esta población (6). Conforme avanza la enfermedad, la excreción renal de agua disminuye y se presenta una marcada vasoconstricción renal, lo que lleva a la presencia de hiponatremia dilucional y síndrome hepato-renal, respectivamente (7).

Figura 1.



DIAGNÓSTICO E INVESTIGACIÓN DE LA ASCITIS

La evaluación inicial de los pacientes con ascitis incluye historia clínica completa, estudios de laboratorio (destacando pruebas de funcionamiento hepático, biometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos y tiempos de coagulación), ultrasonido abdominal y análisis de líquido de ascitis.

Síntomas y signos

Los síntomas son atribuidos al aumento de líquido/presión intra-abdominal y referidos como incremento de perímetro abdominal, saciedad precoz, plenitud postprandial, ganancia de peso, ortopnea y en caso de peritonitis bacteriana espontánea (PBE), dolor abdominal, fiebre, así como encefalopatía hepática referida por los acompañantes.

En la exploración física de pacientes con distensión abdominal los datos que más apoyan y hacen menos probable el diagnóstico de ascitis son: el signo de la ola (especificidad 92%, sensibilidad 50%, razón de verosimilitud: 5) y la ausencia de matidez en flancos (especificidad 69%, sensibilidad de 94%, razón de verosimilitud: 0.3) aumen-

tando y disminuyendo la probabilidad pre-test en +30 y -25%, respectivamente (8). Se requieren al menos 1.5 L de líquido en cavidad peritoneal para la detección clínica de matidez en flancos y 2 L para matidez cambiante, disminuyendo el rendimiento de estos hallazgos en pacientes obesos (9).

Ultrasonido abdominal

El uso de ultrasonido (USG) es recomendado por la European Association for the Study of the Liver (EASL) en todo paciente con ascitis de reciente diagnóstico, su utilidad radica en la confirmación de ascitis, el diagnóstico diferencial con entidades similares (pseudoascitis) y en ocasiones para orientar el diagnóstico etiológico de ésta (datos de daño hepático crónico) (10). En función de los hallazgos clínicos e imagenológicos, la ascitis se clasifica en 3 grados, cada uno, con implicaciones terapéuticas (10).

Paracentesis

La herramienta diagnóstica más útil, rápida y costo efectiva, es el análisis de líquido peritoneal, mediante la realización de paracentesis diagnóstica y/o terapéutica.

Indicaciones:

1. Diagnóstica:

- a. Ascitis de reciente diagnóstico.
- b. Pacientes con cirrosis y ascitis que requieren hospitalización, ya que disminuye la mortalidad (11).
- c. Pacientes cirróticos con ascitis y fiebre, leucocitosis, dolor abdominal, encefalopatía, lesión renal aguda o acidosis metabólica.

En todos los casos se requiere una ascitis grado II a III.

2. Terapéutica:

- a. Pacientes con ascitis grado III con o sin criterios de refractariedad.

Las complicaciones se presentan con baja frecuencia (~1%), siendo la más común la fuga persistente de líquido de ascitis, y dentro de las más importantes está la disfunción circulatoria post-paracentesis que se asocia a hipotensión, hiponatremia y síndrome hepato-renal, lo cual se previene con la infusión de albúmina en paracentesis de gran volumen (>5 L).

Entre otras menos comunes están: infección localizada y hematoma de pared abdominal, lesión de órganos intra-abdominales, punción de arteria epigástrica inferior y hemorragia intra-abdominal, la cual ocurre en menos de 0.2% (12), esto último, a pesar de que aproximadamente 70% de los pacientes tiene algún grado de coagulopatía, por lo que no se recomienda la transfusión de hemoderivados previo al procedimiento, en pacientes con tiempos de protrombina y tromboplastina hasta dos veces el límite superior normal y plaquetas >50,000 (12). La única contraindicación absoluta para su realización es la presencia de coagulación intravascular diseminada o hiperfibrinólisis (<1 de cada 1,000 pacientes) (13).

El USG para guiar el procedimiento se asocia a mayores tasas de éxito, sin disminuir el riesgo de complicaciones, y con base en referencias anatómicas, el mejor sitio de punción es el cuadrante inferior izquierdo, ya que cuenta con un grosor de pared abdominal menor y una mayor cantidad de líquido (23).

ANÁLISIS DEL LÍQUIDO DE ASCITIS. ABORDAJE SISTEMATIZADO POR PASOS:

1^{er} paso: Aspecto macroscópico.

En población con CH, un aspecto transparente, discretamente amarillo correlaciona con cuentas $<250/\text{mm}^3$ de neutrófilos; opacidad con $>250 \text{ cel}/\text{mm}^3$. Los líquidos sanguinolentos pueden corresponder a etiología traumática, carcinoma hepatocelular, carcinomatosis peritoneal y a tuberculosis peritoneal, esta última en $<5\%$. Una apariencia lipídica se asocia a concentraciones de triglicéridos elevadas, haciendo sospechar de ascitis quilosa secundaria a afección del ducto torácico. Una apariencia café-oscuro del líquido con concentraciones altas de bilirrubinas usualmente indica perforación biliar, mientras que la ascitis negra sugiere carcinomatosis por melanoma maligno (15).

2^{do} paso: Determinación del GASA.

Se recomienda solicitar, de forma rutinaria, citoquímico (conteo celular con diferencial, albúmina, proteínas totales), así como cultivo en medio para aerobios, anaerobios y albúmina sérica para el cálculo del gradiente albúmina sérica-ascitis (16). Un valor $\geq 1.1 \text{ g/dl}$ posee una sensibilidad de 95% para el diagnóstico de hipertensión portal (HTP) debida a cirrosis hepática en 81% de los casos; por otro lado, un valor <1.1 correlaciona con causas no relacionadas a HTP (17).

Tabla 1. Grado de ascitis y tratamiento propuesto

Grado de ascitis	Definición	Tratamiento
I	Ascitis leve sólo detectable por USG	Restricción de la ingesta de sodio
II	Ascitis moderada evidente clínicamente	Restricción de la ingesta de sodio y diuréticos
III	Ascitis voluminosa o a tensión	Paracentesis de gran volumen con uso de albúmina o TIPS

En 5% de casos coexisten causas de ascitis relacionada y no relacionada a HTP, sin embargo, el GASA se mantiene ≥ 1.1 (ej. PBE). A diferencia de lo que sucede en el derrame pleural, el GASA no se modifica con el uso crónico de diuréticos o con reanimación hídrica intensiva. El rendimiento de esta prueba disminuye cuando las muestras de

ascitis y séricas no son tomadas en conjunto. Cuando se sospecha de ascitis de origen cardíaco (HTP post-sinusoidal), con GASA ≥ 1.1 , se emplean las proteínas totales (PT), utilizando un corte <2.5 g/dl y ≥ 2.5 g/dl para diferenciar etiología cirrótica de cardíaca, respectivamente (18).

3er paso: Conteo celular con diferencial y cultivos.

La determinación de neutrófilos y cultivos es útil para el diagnóstico de PBE en el contexto de CH. Se ha demostrado que un valor de corte de >250 polimorfonucleares/ mm^3 correlaciona con crecimiento bacteriano en 80% de los casos (19). Hay que tener en cuenta que la positividad de estas pruebas está presente también en peritonitis secundaria, en donde lo habitual es el aislamiento polimicrobiano. Así pues, se tienen las siguientes combinaciones de resultados y su interpretación.

Tabla 2. Etiologías de acuerdo con el GASA

Etiologías	
GASA > 1.1 (hipertensión portal)	GASA < 1.1 (No relacionada con hipertensión portal)
Obstrucción pre sinusoidal: - Trombosis portal o de vena esplénica, esquistosomiasis, sarcoidosis	Infección: - Tuberculosis, clamidia/gonorrea (síndrome de Fitz-Hugh-Curtis)
Obstrucción sinusoidal: - Cirrosis (incluida PBE), hepatitis aguda y malignidad (primaria o metastásica)	Malignidad: - Carcinomatosis peritoneal, ascitis quílosa (linfoma), Síndrome de Meigs (tumor ovárico)
Obstrucción pos sinusoidal: - Falla cardíaca derecha (pericarditis constrictiva), síndrome de Budd-Chiari, síndrome obstructivo sinusoidal	Inflamación no infecciosa: - Pancreatitis, obstrucción intestinal
	Estados de hipoalbuminemia: - Síndrome nefrótico, enteropatía perdedora de proteínas

4do paso. Análisis complementarios.

Los estudios complementarios en líquido de ascitis deben ser solicitados de acuerdo con la sospecha clínica (20).

Tabla 3. Interpretación del líquido de ascitis de acuerdo con el conteo celular y cultivos

Conteo celular con diferencial y cultivos de líquido de ascitis	Interpretación
PMN > 250 cel/mm ³ + cultivo positivo monomicrobiano	PBE
PMN > 250 cel/mm ³ + cultivo negativo	Ascitis neutrocítica
PMN < 250 cel/mm ³ + cultivo positivo monomicrobiano	Bacteriascitis
PMN > 250 cel/mm ³ + cultivo positivo polimicrobiano	Peritonitis secundaria

CLASIFICACIÓN DE ASCITIS EN EL PACIENTE CIRRÓTICO

Ascitis no complicada: aquella sin antecedentes de PBE, síndrome hepato-renal (SHR) o ascitis refractaria (AR). Para su manejo, se divide en los 3 grados previamente citados (tabla 1).

Ascitis complicada: aquella relacionada a PBE, SHR o ascitis refractaria.

Ascitis refractaria: está presente en 10% de los pacientes con cirrosis. Es la ascitis que no puede ser eliminada o cuya recurrencia (por ejemplo, tras paracentesis terapéutica) no puede ser evitada mediante tratamiento médico. El término ascitis refractaria incluye dos subtipos: ascitis resistente (a pesar de diuréticos a dosis máximas) y la ascitis intratable (complicaciones inducidas por diuréticos).

Ascitis resistente: es la ascitis que no puede ser eliminada o cuya recurrencia no puede ser evitada debido a una falta de respuesta a la restricción de la ingesta de sodio (<80 mmol/día) y dosis máxima de diuréticos (espironolactona 400 mg/día y furosemide 160 mg/día). Los pacientes deben ser tratados al menos durante una semana para poder ser clasificados dentro de este rubro.

Ascitis intratable: es la ascitis que no puede ser eliminada o cuya recurrencia no puede ser evitada debido al desarrollo de complicaciones inducidas por diuréticos (desarrollo de encefalopatía hepática, elevación de creatinina >2 mg/dL, sodio sérico menor de 120 mmol/L o potasio sérico >6 mmol/L) que impiden el uso de dosis efectivas de estos fármacos.

Recurrencia temprana: reaparición de ascitis grado 2 (moderada) o 3 (masiva o a tensión) dentro de las cuatro semanas después de su eliminación por paracentesis (10).

TRATAMIENTO DE LA ASCITIS NO COMPLICADA

El manejo de estos pacientes es fundamentalmente ambulatorio. El objetivo es lograr un balance de sodio negativo, disminuyendo la ingesta y aumentando la excreción renal mediante el uso de diuréticos.

El tratamiento debe ser escalonado, de acuerdo con el grado de ascitis encontrado:

Ascitis Grado I

Restricción del sodio de la dieta

Reducir la ingesta de sodio de la dieta a 80-120 mmol/día, lo cual equivale a 2 g de Na o entre 4.6 y 6.9 g de sal de mesa. Esto generalmente corresponde a la recomendación de no añadir más sal a los alimentos.

Restricción de agua en la dieta:

La restricción de agua no se recomienda y sólo debe considerarse en caso de hiponatremia <125 mmol/L, situación que se presenta en 5.7% de los pacientes (21).

Ascitis Grado II

Uso de diuréticos

Además de la restricción de sodio previamente mencionada, el tratamiento de primera línea en ascitis grado II son los diuréticos. Debido al hiperaldosteronismo secundario como principal mecanismo ascitígeno, se prefiere el uso de antagonistas de aldosterona en monoterapia, sobre los diuréticos de asa en ascitis de primera vez, titulando la dosis cada 7 días (100 mg por semana de espironolactona hasta dosis máxima de 400 mg). En caso de falta de respuesta (definida como reducción de peso <2 kg por semana) o desarrollo de hipercalcemia, se prefiere el uso combinado de antagonista de aldosterona con diurético de asa (furosemida 40 mg por semana hasta dosis máxima de 160 mg) manteniendo una relación 5:2 entre el antagonista de aldosterona y el diurético de asa para mantener la normocalemia. El objetivo es lograr el peso seco del paciente, con una pérdida de peso de 500 g al día en ausencia de edema periférico y 1 kg al día en presencia de éste. Una vez que el peso seco del paciente se ha logrado (no edema de miembros inferiores, no ascitis), la dosis del diurético se disminuye a la mínima eficaz para mantener dicha meta, reduciendo los efectos adversos asociados a su uso.

La posología se da en dosis única por las mañanas mejorando el apego terapéutico y reduciendo la nicturia asociada al uso dos veces al día (22).

Respuesta al tratamiento

En pacientes en donde no se obtiene la disminución de peso deseada a pesar del aumento de la dosis del diurético, se debe determinar el cociente Na/K en muestra de orina aislada o la concentración de Na en orina de 24 h, ambas determinaciones equivalentes; en donde valores >1 o >78 mmol/día, respectivamente, en pacientes que no

están perdiendo peso, traducen un mal apego a la dieta hiposódica, no debiendo considerar a estos pacientes como ascitis resistente a diuréticos. Por lo contrario, pacientes con cociente Na/K <1 o excreción de Na urinario <78 mmol/día que no pierden peso, deben intentar subir la dosis del diurético hasta dosis máximas, considerando ascitis resistente en aquellos que persisten con dichos valores en los índices urinarios a pesar de la dosis máxima de diurético.

Para valorar si se llevó a cabo una adecuada recolección de orina en 24 h, se debe medir la creatinina (Cr), en donde se espera que los hombres excreten >15 mg de Cr por kg/día y mujeres >10 mg de Cr por kg/día (23).

Complicaciones y contraindicaciones de los diuréticos

Las complicaciones asociadas son: lesión renal aguda, encefalopatía hepática, desequilibrio hidroelectrolítico, ginecomastia y calambres musculares. La lesión renal aguda está asociada a la depleción de volumen intravascular secundaria a una terapia excesiva con diurético, estando contraindicado su uso cuando la Cr es >2 mg/dl. El mecanismo por el cual el uso de diuréticos precipita encefalopatía hepática es aún desconocido, debiendo suspender su uso en presencia de ésta. La hipercalcemia ocurre habitualmente con el uso de antagonistas de aldosterona, contraindicándose su uso cuando el K sérico es >6 mmol/L. Por otro lado, la hipocalcemia se asocia al uso de diuréticos de asa, estando contraindicado su uso con valores <3 mmol/L. La hiponatremia es otra complicación frecuente, recomendándose el retiro de los diuréticos con niveles <125 mmol/L. La ginecomastia es común con el uso de espironolactona, aunque usualmente no se requiere la suspensión del fármaco, utilizándose eplerenona cuando los síntomas son muy molestos. Por último, el uso de diuréticos se asocia al desarrollo de calambres musculares, recomendándose disminuir la dosis o incluso suspenderlos cuando son graves (10).

Precauciones con el uso de otros medicamentos

La presión arterial media (PAM) en pacientes con cirrosis es un factor pronóstico independiente, con una supervivencia de 70% a un año en pacientes con PAM >82 mmHg en comparación con 40% en aquellos con PAM <82 mmHg.

Por dicho motivo, aquellos medicamentos que disminuyen la PAM se evitan en estos pacientes; estos fármacos incluyen a los inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los beta bloqueadores (BB), sobre todo los no selectivos (propranolol), los cuales deben ser evitados en ascitis refractaria (16).

El uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se asocia a lesión renal aguda, hiponatremia y resistencia a diuréticos, por lo que su administración debe ser evitada, a menos de que el beneficio supere el riesgo (uso de aspirina en prevención secundaria de cardiopatía isquémica) (10).

Ascitis Grado III

Paracentesis evacuadora

La paracentesis evacuadora es el tratamiento de elección para la ascitis grado III, debiendo continuar la terapia con diuréticos posterior a su realización, ya que su suspensión se ha asociado a recurrencia temprana en 93% de los casos vs. 18% de los que continúan. La paracentesis evacuadora <5 L puede ser realizada de forma segura, sin la necesidad de uso de albúmina IV para expansión intravascular, mientras que en extracciones >5 L se recomienda la expansión con albúmina a razón de 6-8 gr/L ascitis removido, para disminuir el riesgo de disfunción circulatoria post-paracentesis (20). Dado el costo de la albúmina, se realizó un estudio que comparó la expansión IV con albúmina de 8 gr/L vs. 4 gr/L, sin encontrar diferencias en la incidencia de disfunción circulatoria, porcentaje de supervivencia y recurrencia de la ascitis a 6 meses de seguimiento, lo cual podría ser útil en pacientes con escasos recursos económicos (24). La infusión se lleva a cabo durante o inmediatamente después de la paracentesis.

TRATAMIENTO DE ASCITIS REFRACTARIA

Paracentesis de gran volumen

El tratamiento de elección es la realización de paracentesis de gran volumen (>5 L) seriadas, asociada a la administración de albúmina, esto disminuye la hiponatremia, lesión renal aguda y encefalopatía hepática. La EASL recomienda continuar el uso de diuréticos sólo si existe una excreción de Na >30 mmol/día durante el uso de éstos. Pacientes que requieren paracentesis de aproximadamente 10 L en intervalos <2 semanas claramente no están siguiendo la dieta. Las consecuencias de paracentesis seriadas son la depleción de proteínas, que agrava la desnutrición y predispone a infecciones. Por otra parte, 21% de los pacientes con ascitis refractaria muere dentro de los 6 meses posteriores al diagnóstico, por lo que su referencia a un centro con capacidad de trasplante no debe ser retrasada (10).

Cortocircuitos peritoneo-venosos

Se trata de una válvula unidireccional que permite el paso de ascitis en sentido ascendente, pero impide el reflujo de sangre al interior del segmento intravenoso de la prótesis. A menudo se presenta obstrucción al flujo con una frecuencia de 40% durante los primeros 6-9 meses tras su colocación, teniendo un papel muy pequeño en el tratamiento de ascitis refractaria (16).

Cortocircuitos porto sistémicos transyugulares (TIPS)

Se trata de un cortocircuito creado entre la vena porta (alta presión) y vena hepática (baja presión), cuya principal indicación es el tratamiento de ascitis refractaria que requiere más de 3 paracentesis por mes o paracentesis fallida (ascitis loculada), siendo más eficaz en el control de la ascitis en comparación con paracentesis de gran volumen repetidas, sin diferencias en mortalidad (16).

Complicaciones y contraindicaciones del TIPS

Los TIPS se asocian con 30%-50% de desarrollo de encefalopatía hepática. La trombosis y estenosis del stent ocurre en 80% de los casos cuando no está cubierto con politetrafluoroetileno (10, 16). Otras complicaciones incluyen enfermedad cardiopulmonar o anemia hemolítica. Las contraindicaciones del TIPS incluyen: encefalopatía hepática > grado 2 o persistente, Child-Pugh >11 pts, INR >2, lesión renal, bilirrubinas totales >5 mg/dl, infección bacteriana e insuficiencia cardíaca y respiratoria (25).

TRATAMIENTOS FUTUROS

El agonista alfa 1 adrenérgico, midodrine, ha demostrado mejorar la función renal y circulatoria en pacientes con y sin ascitis refractaria en un estudio piloto y un ensayo clínico pequeño (26), sin embargo, estudios aleatorizados controlados más grandes aún no se han llevado a cabo para emitir alguna recomendación.

En estudios aleatorizados fase 3, controlados por placebo, de satavaptan combinado con diurético, fallaron en demostrar un beneficio en control de ascitis, asociándose a un incremento de la morbi-mortalidad (27).

El sistema Alfapump® ha sido desarrollado como una nueva opción para el tratamiento de ascitis refractaria, diseñado para movilizar la ascitis de la cavidad peritoneal a la vejiga urinaria, eliminándose por uresis. Un ensayo clínico, controlado, multicéntrico llevado a cabo en 2017, comparó el sistema Alfapump® con paracentesis de gran volumen como tratamiento estándar de ascitis refractaria, encontrando que el tiempo medio a la primera paracentesis evacuadora (objetivo primario) fue mayor en el sistema Alfapump comparado con el tratamiento estándar, así como mejor calidad de vida, mejoría en los parámetros nutricionales e índice de masa corporal (objetivos secundarios), aunque con más incidencia de efectos adversos como lesión renal aguda en el postoperatorio inmediato y reintervención asociados a problemas de la bomba, todos éstos tratables en la mayoría de los casos (28).

REFERENCIAS

1. Pedersen JS, Bendtsen F, Møller S. Management of cirrhotic ascites. *Ther Adv Chronic Dis* 2015;6:124-137.
2. Reynolds TB. Ascites. *Clin Liver Dis* 2000;4:151-168.
3. Schirer RW, Arroyo V, Bernardi M et al. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: A proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988;8:1151-7.
4. Arroyo V, Bosch J, Gaya- Beltrán J et al. Plasma renin activity and urinary sodium excretion as prognostic indicators in nonazotemic cirrhosis with ascites. *Ann Intern Med*. 1981;94:198-201.

5. Arroyo V, Clària J, Saló J, Jiménez W. Antidiuretic hormone and the pathogenesis of eater retention in cirrhosis with ascites. *Semin Liver Dis.* 1994;14:44-58.
6. Francés R, Muñoz C, Zapater P et al. Bacterial DNA activates cell mediated response and nitric oxide overproduction in peritoneal macrophages from patients with cirrhosis and ascites. *Gut.* 2004;53:860.
7. Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996;23:164-76.
8. Simel DL, Halvorsen RA, Feussner JR. Quantitating bedside diagnosis: Clinical evaluation of ascites. *J Gen Intern Med.* 1988;3:423-428.
9. Müller F. Einige Beobachtungen aus dem Percussionscurs. *Berl Klin Wochenschr* 1895;32:278-280.
10. Ginès P, Angeli P, Lenz K et al. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010;53:397-417.
11. Orman ES, Hayashi PH, Bataller R, Barritt AS 4th. Paracentesis is associated with reduced mortality in patients hospitalized with cirrhosis and ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:496.
12. McVay PA, Toy PTCY. Lack of increased bleeding after paracentesis and thoracentesis in patients with mild coagulation abnormalities. *Transfusion* 1991;13:164-171.
13. Runyon BA. Care of patients with ascites. *N Engl J Med* 1994;330:337-342.
14. Sakai H, Sheer TA, Mendler MH, Runyon BA. Choosing the location for non-image guided abdominal paracentesis. *Liver Int.* 2005;25:984-6
15. Runyon B, Hoefs JC, Morgan TA. Ascitic fluid analysis in malignancy-related ascites. *Hepatology* 1988;4:1104-1110.
16. Runyon BA. AASLD. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012. *Hepatology* 2013;57:1651-1653.
17. Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA et al. The serum ascites albumin gradient is superior to the exudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. *Ann Intern Med* 1992;117:215-220.
18. Dykes PW, Jones JH. Albumin exchange between plasma and ascitic fluid. *Clin Sci* 1968;34:185-197.
19. Runyon BA, Antillon MR, Akriviadis EA, McHutchinson JG. Bedside inoculation of blood culture bottles is superior to delayed inoculation in the detection of spontaneous bacterial peritonitis. *J Clin Microbiol.* 1990;28:2811-2812.
20. Thomsen TW, Shaffer RW, White B, Setnik GS. Paracentesis. *N Engl J Med* 2006;355:19.
21. Pericleous M, Sarnowski A, Moore A et al. The clinical management of abdominal ascites, spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome: A review of current guidelines and recommendations. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016;28:e10-e18.
22. Bernardi M. Optimum use of diuretics in managing ascites in patients with cirrhosis. *Gut* 2010;59:10-11.

23. El Bokl MA, Senousy BE, El Karmouty KZ et al. Spot urine sodium for assessing dietary sodium restriction in cirrhotic ascites. *World J Gastroenterol.* 2009;15:3631-3635.
24. Alessandria C, Elia C, Mezzbotta L et al. Prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhosis: Standard vs half albumin doses. A prospective, randomized, unblinded pilot study. *Dig Liver Dis.* 2011;43:881-6.
25. Salerno F, Merli M, Riggio O et al. Randomized controlled study of TIPS versus paracentesis plus albumin in cirrhosis with severe ascites. *Hepatology* 2004;40:629-635.
26. Angeli P, Volpin R, Piovan D et al. Acute effects of the oral administration of midodrine, an alpha-adrenergic agonist, on renal hemodynamics and renal function in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 1998;28:937-943.
27. Wong F, Bernardi M, Horsmans Y, Cabrijan Z, Watson H, Ginès P. Effects of satavapтан, an oral vasopressin V2 receptor antagonist, on management of ascites and morbidity in liver cirrhosis in a long-term, placebo-controlled study. *J Hepatol* 2009;50:S42-S43.
28. Bureau C, Adebayo D, Charlet de Rieu M et al. Alfapump system vs. Large volume paracentesis for refractory ascites: A multicenter randomized controlled study. *J Hepatol.* 2017;67:940-949.

ABORDAJE DE LAS ALTERACIONES COGNITIVAS EN HEPATOPATÍA: ¿ES TODO ENCEFALOPATÍA?

Dr. Sergio Iván Valdés Ferrer
Dr. David Aguirre Villareal

Departamento de Neurología e Infectología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”
Ciudad de México, México

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con enfermedad hepática pueden desarrollar disfunción neurológica por múltiples mecanismos, tanto directamente imputables a la hepatopatía, así como a infecciones, inflamación, hemorragia de tubo digestivo u otras comorbilidades. A pesar de que en las últimas tres décadas hemos visto una serie de avances en el entendimiento y manejo de la encefalopatía hepática, los pacientes con disfunción hepatocelular son más susceptibles a desarrollar disfunción neurológica por causas no relacionadas a la hepatopatía que aquellos sin daño hepático subyacente. Es decir, los pacientes con hepatopatía pueden presentar alteraciones metabólicas, vasculares, hidroelectrolíticas, infecciosas, tumorales o inflamatorias que desencadenen alteraciones neuro-psiquiátricas de manera independiente a la falla hepática. Este capítulo se enfoca en hacer una revisión concisa de encefalopatía hepática y su diagnóstico diferencial.

ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA

La encefalopatía hepática (EH), una alteración neurológica asociada a daño hepático tanto agudo como crónico, es una de las complicaciones más frecuentes –y temidas– de las enfermedades hepáticas crónicas, dado que tiene implicaciones directas sobre la calidad de vida y sobrevivencia del paciente, además de afectar directamente su círculo de familiares y cuidadores. A pesar de no haber consenso sobre su clasificación, la EH es el patrón de disfunción cerebral más reconocido en hepatopatías. Se calcula que hasta 80% de los pacientes con cirrosis puede tener EH mínima, es decir, alteraciones cognitivas subclínicas en ausencia de un patrón franco de encefalopatía. En el mismo sentido, a pesar de que un paciente puede desarrollar EH de manera independiente al grado de disfunción hepática, la severidad de la hepatopatía se correlaciona con la prevalencia de EH abierta (clínicamente manifiesta) (1).

La EH comprende un espectro amplio de manifestaciones neurológicas y psiquiátricas una vez excluidas otras causas potenciales de falla neurológica. La EH se divide en tres tipos de acuerdo con la hepatopatía asociada: tipo A (*Aguda*, asociada a falla hepática aguda); tipo B (*Bypass*, asociada a derivación porto-sistémica sin enfermedad hepatocelular intrínseca); y tipo C (*Cirrosis*, asociada a hipertensión portal y de-

rivaciones porto-sistémicas). Con respecto a la gravedad, existen dos clasificaciones de EH usadas comúnmente: la clasificación de West Haven (CWH) y la de la Sociedad Internacional de Encefalopatías Hepáticas y Metabolismo de Nitrógeno (ISHEN, por sus siglas en inglés). Ambas clasificaciones son semi-cualitativas y, por ende, imperfectas, pero ayudan a homogeneizar la evaluación de EH.

Tabla 1. Escalas y manifestaciones clínicas de EH

Clasificación de EH		Cuadro clínico
West Haven	ISHEN	
Grado 0	Sin alteración	• Paciente con evaluación normal
EH mínima	Encubierta	• Sin alteración clínica, pero con pruebas neuropsicológicas alteradas
Grado 1		• El paciente se encuentra orientado, pero tiene alteraciones cognitivas respecto a su estado basal
Grado 2	Abierta	• Hay desorientación en tiempo • Letargo, dispraxias, asterixis
Grado 3		• Hay desorientación espacial • Somnolencia y alteraciones conductuales manifestas
Grado 4		• Paciente en coma; no hay respuesta a estímulos

Fisiopatogenia

Aunque la fisiopatogenia de la EH no se comprende del todo, se han identificado algunos factores que además sirven como blancos terapéuticos.

Hiperamonemia: la disfunción hepática altera la capacidad de depuración de productos de degradación proteica; ante un exceso de nitrógeno ureico y amonio en circulación, los astrocitos (al ser las únicas células cerebrales con capacidad de degradación de amonio y glutamato mediante la enzima sintetaza de glutamina) capturan y metabolizan parte del amonio, generando glutamina. La glutamina retenida dentro del astrocito tiene un alto poder osmótico, lo que genera edema celular y eventualmente edema citotóxico cerebral. Además, el aumento de amonio y glutamina en el cerebro

puede disparar otros fenómenos, incluyendo alteraciones en la función mitocondrial, estrés oxidativo, o magnificación de señales GABA-érgicas (inhibitorias).

Inflamación: los pacientes con hepatopatías crónicas tienen una mayor susceptibilidad a infecciones graves y sepsis. Sin embargo, en ausencia de una respuesta inflamatoria generalizada aparente, la translocación bacteriana intestinal puede dar como resultado el incremento en circulación de citocinas inflamatorias tales como factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e interleucina (IL)-6. La inflamación persistente en conjunto con otras alteraciones inflamatorias y osmóticas puede aumentar la permeabilidad de la barrera hemato-encefálica, permitir el paso de TNF- α e IL-6 al sistema nervioso central (SNC), alterar la homeostasis de la microglía y otras células inflamatorias cerebrales, generando disfunción neurológica.

Alteraciones de sodio: como se comentó anteriormente, el exceso de amonio resulta en acumulación celular de glutamina, lo que genera edema de astrocitos. Sin embargo, los pacientes con daño hepático crónico pueden tener hiponatremia debida tanto al uso de diuréticos como a alteraciones en el osmostato. El aumento de agua libre puede aumentar el edema astrocítico disparado por el aumento en glutamina.

Tratamiento

Un punto clave es identificar y tratar con prontitud cualquier desencadenante aparente. Los desencadenantes más comunes son infecciones y sepsis, hemorragia digestiva, constipación y alteraciones hidroelectrolíticas. Sin embargo, en la mayoría de los casos, no hay un desencadenante aparente.

La terapia dirigida se enfoca en aumentar el tránsito intestinal mediante el uso de lactulosa, un disacárido no absorbible que aumenta la velocidad de tránsito intestinal por mecanismos osmóticos. Por otra parte, la adición de rifaximina, un antibiótico no absorbible, reduce la sobrepoblación intestinal que genera parte de la sobrecarga de amonio (2). Su uso ha demostrado no sólo reducir la incidencia de nuevos episodios de EH, sino además reducir el riesgo de hospitalización debida a EH. Otro brazo terapéutico es la administración de L-ornitina L-aspartato (LOLA), que es útil en pacientes que no han respondido a las medidas terapéuticas antes mencionadas (1, 3). Por otra parte, es importante no restringir el consumo proteico, pues la restricción de proteína en la dieta no tiene ninguna ventaja real, pero sí desventajas, incluyendo un mayor catabolismo muscular que genera sarcopenia y un incremento paradójico de amonio.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE SÍNTOMAS NEUROLÓGICOS EN HEPATOPATÍAS

La falla hepática y la cirrosis tienen repercusiones sistémicas complejas, en particular aquellas que atañen al sistema nervioso, independientemente de que el daño hepático se pueda deber a una plétora de causas. En el contexto de disfunción del

sistema nervioso en un paciente con falla hepática, debemos considerar los potenciales efectos de la enfermedad de base que lesionó al hígado como causantes de daño neurológico de manera independiente a la hepatopatía. El abuso de alcohol es uno de los ejemplos más claros a este respecto, aunque los diferentes virus hepatótrofos, o alteraciones metabólicas (por ejemplo, la enfermedad de Wilson) tienen el potencial de dañar al sistema nervioso de manera independiente a la falla hepática. Consecuentemente, es imprescindible un abordaje diagnóstico meticuloso que permita al clínico establecer el diagnóstico etiológico de manera certera y, por ende, brindar el tratamiento más adecuado (4, 5).

Enfermedad de Wilson

La enfermedad de Wilson es un trastorno autosómico recesivo, caracterizado por una mutación en el gen *ATP7B*. Este último es una parte fundamental del metabolismo de cobre. Específicamente, este gen codifica la proteína ATP-asa 2 transportadora de cobre, encargada de mediar la excreción de cobre. Hay al menos 250 mutaciones identificadas que dan como resultado la acumulación de cobre en el hepatocito, provocando daño mitocondrial y, de manera secundaria, daño oxidativo y muerte de los hepatocitos. Esto incrementa el cobre circulante, que se deposita en los núcleos basales. El cobre liberado también puede sobrecargar al túbulo proximal del riñón, la córnea, la membrana de Descemet (dando el característico anillo de Kayser-Fleischer), así como a los eritrocitos (generando hemólisis). Asimismo, la producción de la ceruloplasmina se verá disminuida.

Las manifestaciones clínicas suelen iniciar en la adolescencia con afección hepática variable (desde hepatomegalia asintomática y transaminasemia, hasta falla hepática fulminante), hipertensión portal o sangrado de tubo digestivo. Los síntomas neurológicos aparecen más tardíamente, en la segunda y tercera décadas de la vida. El cuadro neurológico también es variable, con presencia común de disartria, disfagia y sialorrea debido a distonía en los músculos bulbares. Adicionalmente, puede haber fenómenos distónicos de las extremidades, temblor y parkinsonismo, ataxia de la marcha y del lenguaje, e incluso alteraciones autonómicas. Por último, puede haber alteraciones en los movimientos oculares con sacadas horizontales y restricción a la supraducción de la mirada. Además de la afección neurológica, suele haber trastornos psiquiátricos tales como depresión, trastorno por déficit de atención, o conducta obsesiva e impulsiva.

En la imagen de resonancia magnética (IRM) se pueden observar hipo intensidad y atrofia de los núcleos basales de manera bilateral, aunado a afección en el tallo, el cerebelo y la corteza en T1. En T2, se puede ver hiper intensidad en los núcleos, el tálamo y el tallo cerebral, así como la imagen de “cara de panda gigante” en el mesencéfalo.

El diagnóstico de la enfermedad de Wilson debe ser considerado ante cualquier enfermedad hepática sin causa aparente, con alteración neurológica atípica (temblor, parkinsonismo) y antecedentes familiares de fenómenos similares. Los niveles de ceruloplasmina inferiores a 200 mg/L se consideran anormales. No obstante, al ser un reactante de fase aguda, pueden estar falsamente elevados en trastornos inflamatorios o ante el uso de anticonceptivos orales. Asimismo, se puede medir el cobre libre sérico, que en enfermedad de Wilson suele ser mayor a 25 µg/dl. El cobre en orina de 24 horas también es útil, y su sensibilidad aumenta ante una prueba terapéutica con D-penicilamina. Ante la duda, se puede realizar una biopsia con tinciones de rodamina, o un estudio de captación de Cu-64. La identificación de mutaciones es una herramienta útil dado que permite tanto confirmar el diagnóstico como dar orientación familiar (5).

El tratamiento consiste en la disminución de los depósitos tóxicos de cobre mediante restricción en el consumo dietético, la suplementación con zinc que compite por la absorción de cobre, así como con el uso de quelantes. Para reducir el aporte de cobre dietético se recomienda la abstención de chocolate, nueces e hígado y no usar utensilios de cobre. La D-penicilamina fue el primer quelante utilizado, siendo útil, pero a expensas de efectos adversos como hipersensibilidad y empeoramiento inicial de los síntomas neurológicos. Éstos pueden disminuirse usando incrementos graduales en la dosis, además de suplementar con piridoxina. Una alternativa más segura es la trientina, aunque no se consigue en México con facilidad. Dada la variedad de manifestaciones neurológicas, el manejo específico debe ser ajustado a las necesidades del paciente: por ejemplo, el manejo puede requerir de anticolinérgicos, benzodiacepinas, otros antiepilépticos, toxina botulínica, así como una combinación de dichos agentes.

Como último recurso, el trasplante hepático está indicado en falla hepática fulminante o progresiva, o un deterioro neurológico refractario a quelantes. Con un tratamiento oportuno, estos pacientes pueden tener una expectativa de vida normal.

Degeneración hepato-lenticular no wilsoniana

Este problema puede presentarse en cualquier paciente con daño hepático crónico. La sintomatología es compleja, por lo que se necesita tener presente a esta condición en cualquier paciente con falla hepática y manifestaciones neuro-psiquiátricas. Las manifestaciones más frecuentes incluyen parkinsonismo –particularmente temblor, movimientos coreicos y distonía, inestabilidad postural, ataxia, o una combinación de tales manifestaciones–, apatía, somnolencia o deterioro cognitivo.

La degeneración hepato-lenticular no wilsoniana suele diferenciarse de la enfermedad de Wilson, ya que la sintomatología neurológica comienza a una mayor edad, no hay antecedentes heredo-familiares sugerentes de una enfermedad genética, los estudios de laboratorio no muestran alteraciones en el metabolismo de cobre, además

de que no hay anillo de Kayser-Fleischer. Además, aunque no contamos con datos epidemiológicos claros, se estima que en México es mucho más común la degeneración no wilsoniana que la enfermedad de Wilson. La IRM muestra hiperintensidades en fase T1 en los ganglios basales. Las pruebas de laboratorio, además de alteraciones en la función hepática, pueden mostrar niveles séricos elevados de manganeso, policitemia, niveles bajos de ferritina y elevación de la captación de hierro.

A diferencia de la enfermedad de Wilson, en donde el defecto se debe a la acumulación de cobre, en la degeneración hepato-lenticular no wilsoniana se piensa que las alteraciones cerebrales son debidas a acumulación de manganeso. Independientemente de la causa de daño hepático, en pacientes con cirrosis aumentan los niveles de manganeso, en particular en sujetos con cortocircuitos porto-sistémicos tanto espontáneos como terapéuticos.

La respuesta a levodopa suele ser poca o nula. La D-penicilamina suele ser inútil para disminuir la sintomatología neurológica; la quelación con ácido etilén-diamino-tetra acético (EDTA) puede aumentar la excreción urinaria de manganeso, mejorando transitoriamente la sintomatología neurológica. Aunque se trata de un problema neurológico progresivo e irreversible que puede ocurrir en presencia de grados diversos de alteración hepática, la progresión de la sintomatología puede detenerse y las manifestaciones ya instaladas revertirse –al menos parcialmente– después de un trasplante hepático. Es decir, en estos pacientes, el trasplante hepático es una estrategia terapéutica crucial, sobre todo si la afección neurológica progresa con rapidez, independientemente de la necesidad de trasplante por causas hepáticas.

Degeneración hepatocerebral adquirida (DHA)

Se trata de un trastorno que se puede ver en el contexto de una enfermedad hepática avanzada, en particular ante la existencia de una derivación porto-sistémica. A pesar de que se desconoce su prevalencia exacta, se calcula que afecta alrededor de 2% de los pacientes con cirrosis, lo que indica que se encuentra subdiagnosticada en la actualidad (6).

La DHA tiene un cuadro heterogéneo, en el que típicamente se observa parkinsonismo, ataxia y otros trastornos del movimiento como el temblor de intención. Es un trastorno insidioso o subagudo que puede tardar hasta décadas en desarrollarse posterior a la disfunción hepática. Mientras que es comúnmente progresivo, en algunos casos puede haber una estabilidad clínica prolongada. Además, suele acompañarse de cambios en la cognición y el comportamiento. Es común la alteración en funciones ejecutivas, la apatía y el déficit de atención, sobre todo en el ámbito visual-especial. El trastorno de movimiento más característico de la DHA es la discinesia craneal, que incluye espasmos distónicos en los músculos faciales y oculares, así como disartria (7). En contraste con la encefalopatía hepática, la DHA no suele cursar con cambios en el estado de consciencia. El parkinsonismo de la DHA es característicamente bilateral

y simétrico, con una evolución más rápida comparada con la enfermedad de Parkinson clásica, y con una mala respuesta a levodopa.

Se desconoce de manera puntual la patogenia, mas resulta imprescindible recalcar que la DHA se da principalmente en el contexto de una derivación porto-sistémica, por lo que se cree que se debe a la evasión hepática de sustancias neuroactivas. Los candidatos más prominentes son el amonio, los aminoácidos aromáticos y el manganeso (4).

El diagnóstico de la DHA es difícil de establecer y el diagnóstico diferencial es muy extenso. Además, no existen pruebas diagnósticas definitivas. El hallazgo más específico de la DHA es un aumento de la señal en los globos pálidos en IRM en fase T1, con imágenes típicamente normales en T2 y sin captación anormal de contraste. La oclusión de las derivaciones portosistémicas es una opción a considerar, aunque puede empeorar el riesgo de hipertensión portal y sangrado variceal. Dado que no se han hecho ensayos clínicos controlados, no hay evidencia para recomendar un tratamiento en particular. Sin embargo, empíricamente, se han utilizado antagonistas dopaminérgicos para los síntomas discinéticos. Los pacientes con síntomas principalmente parkinsonianos suelen responder a agonistas dopaminérgicos y levodopa. El tratamiento dirigido a la reducción de amonio no mejora los trastornos del movimiento. Algunos quelantes del manganeso como el EDTA y la trientina han sido utilizados, aunque sin un beneficio claro. Por último, aunque la DHA se consideraba una condición irreversible, se ha visto una mejoría sintomática posterior a un trasplante hepático (7, 8).

Mielopatía hepática

La mielopatía hepática está caracterizada por paraparesia espástica que suele respetar las vías sensitivas. En los cortes histológicos se observa una pérdida de mielina en los cordones laterales de la médula espinal. La IRM medular suele ser completamente normal al momento del diagnóstico, aunque ocasionalmente pueden verse imágenes sugerentes de desmielinización simétrica de los cordones laterales. Además, se puede encontrar un aumento de señal de T1 en ganglios basales –en particular el globo pálido– (9).

A pesar de que el mecanismo es aún desconocido, la mielopatía hepática ocurre primordialmente en pacientes con derivaciones porto-sistémicas, por lo que es factible que se deba a la evasión hepática de algunos metabolitos como el amonio y el manganeso. Una teoría alternativa establece que el daño medular puede estar mediado por isquemia, en el contexto de una disminución de flujo sanguíneo, mas esto es improbable por la evolución con afección generalmente motora pura, como por los hallazgos histopatológicos reportados.

La reducción de niveles de amonio no ha mostrado ningún beneficio y, hasta el momento, la mejor alternativa es el trasplante hepático. En algunos casos, inclusive se ha revertido la paraparesia con un trasplante oportuno.

CONDICIONES ESPECIALES EN QUE UN AGENTE DE DAÑO HEPÁTICO PUEDE CAUSAR DISFUNCIÓN CEREBRAL DE FORMA INDEPENDIENTE

Virus de la Hepatitis C (VHC)

Debido a su tendencia extrahepática, la infección por VHC es una enfermedad sistémica con un gran potencial de afectar al sistema nervioso, tanto central como periférico (10). El VHC puede infectar al sistema nervioso a través del endotelio vascular, al que ingresa mediante receptores virales, y se ha detectado RNA viral en las células gliales. Esto puede condicionar encefalomielitis, inflamación meníngea, mielitis transversa y deterioro cognitivo. El mecanismo del daño es multifactorial, pudiendo deberse a crioglobulinemia, inflamación sistémica, aterosclerosis, resistencia a la insulina o a toxicidad viral directa (11).

Alrededor de 50% de los pacientes con infección por VHC padece crioglobulinemia con formación y depósito de complejos inmunes en las paredes vasculares. Estos depósitos pueden causar oclusión directa, vasculitis, o una combinación que resulta en daño isquémico e incluso infartos cerebrales en el SNC o mononeuritis múltiple en el sistema nervioso periférico (SNP).

Debemos recordar que la afección cerebral del VHC no se limita a alteraciones neurológicas, ya que la mitad de los pacientes tienen síntomas psiquiátricos, incluyendo alteraciones en la concentración, acortamiento del periodo de atención, depresión y otros síntomas somáticos inespecíficos como cefalea o mialgia.

El tratamiento de las complicaciones neurológicas del VHC va dirigido a la infección en sí, y desde que existe un tratamiento antiviral efectivo (y curativo para la mayoría de las personas infectadas) se espera que la incidencia de crioglobulinemia y alteraciones neurológicas disminuya de manera rápida. Sin embargo, en aquellos pacientes con erradicación viral efectiva en quienes ya existe daño neurológico, la posibilidad de recuperación funcional es limitada. Además, en pacientes con crioglobulinemia, puede ser útil el uso de anticuerpos monoclonales anti-CD20 (como Rituximab) de manera independiente al manejo antiviral (12).

Encefalopatía alcohólica

En México, el abuso del alcohol representa la causa más importante de cirrosis (39.5%). El daño cerebral mediado por alcohol puede coexistir con la encefalopatía hepática. Una descripción completa de los síndromes neurológicos asociados a alcohol va más allá de los objetivos de este capítulo. No obstante, es prudente recordar la encefalopatía de Wernicke, el síndrome de Korsakoff y la enfermedad de Marchiafava-Bignami. Adicionalmente, debemos recordar que el uso crónico de alcohol puede causar demencia, degeneración cerebelosa y la mielopatía (13).

Enfermedad vascular cerebral en pacientes con daño hepático

La enfermedad vascular cerebral (EVC) es más común en pacientes con daño hepático que en poblaciones no hepatópatas. En una cohorte de pacientes con cirrosis hepática en Estados Unidos, se observó que la incidencia de infartos cerebrales fue de 2.17%, comparada con 1.11% de pacientes no cirróticos. A pesar de que la EVC más común fue de causa isquémica, el daño hepático aumenta también la EVC hemorrágica (13). Adicionalmente, se ha observado que los pacientes cirróticos tienen mayores tasas de mortalidad en el caso de enfermedad vascular cerebral (14).

El incremento en la incidencia de EVC en cirróticos puede deberse a alteraciones en la homeostasis inmunológica inherente a la cirrosis, alteraciones en la coagulación, o directamente a los factores que dieron lugar a la cirrosis en primera instancia, como el etilismo y la infección por el virus de la hepatitis C (15).

Trastornos metabólicos en la falla hepática

La falla hepática es caracterizada por una vulnerabilidad aumentada a trastornos electrolíticos y metabólicos que pueden verse reflejados en el sistema nervioso central. Verbigracia, tanto la hiponatremia como la hipoglicemia pueden debutar con síntomas neurológicos y es imperativa su consideración en el diferencial.

La disminución en el volumen arterial efectivo circulante secundario a vasodilatación sistémica que puede verse en la falla hepática se compensa con un aumento en el sistema renina-angiotensina-aldosterona y aumento en la secreción hipofisiaria de vasopresina. Al disminuir la capacidad para excretar agua en el túbulo colector, ésta se retiene y diluye el sodio sérico, dando lugar a una hiponatremia (16). Las manifestaciones neurológicas de la hiponatremia varían en función de su velocidad de instauración, de manera que una hiponatremia crónica será menos aparatosa que una aguda. En la hiponatremia crónica los síntomas neurológicos son más insidiosos. En contraste, en el caso de una instauración aguda, suele haber manifestaciones neurológicas graves, como crisis convulsivas o pérdida del estado de alerta.

Los trastornos en la regulación de la glucosa sanguínea frecuentemente coinciden con la falla hepática. Conforme avanza la disfunción hepática, la capacidad para realizar gluconeogénesis se altera. Esto resulta problemático, en particular en pacientes con diabetes mellitus concomitante, ya que los requerimientos de insulina e hipoglucemiantes pueden ser menores, junto con su metabolismo. Esto predispone al hepatópata a episodios de hipoglucemia, por lo que en el paciente hepatópata con cambios en el estado de alerta o crisis convulsivas de novo, el primer paso es descartar hipoglucemia (17). Finalmente, consideramos relevante recalcar que el manejo de crisis convulsivas en un paciente con falla hepática es complejo y el fármaco a usar tiene que ser elegido cuidadosamente, ya que algunas benzodiacepinas como el diazepam y el clordiazepóxido y algunos antiepilépticos como el valproato, el felbamato y la fenitoína son de metabolismo hepático.

REFERENCIAS

1. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology* 2014;60:715-735.
2. Frederick T, Teperman L, Hillebrand D et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2010;362:1071-1081.
3. Jiang Q, Jiang XH, Zheng MH, Chen YP. L-Ornithine-l-aspartate in the management of hepatic encephalopathy: A meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:9-14.
4. White H. Neurologic manifestations of acute and chronic liver disease. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2014;20 (3, Neurology of Systemic Disease):670-80.
5. Schwendimann RN, Alireza M. Liver disease and neurology. *Continuum (Minneapolis Minn)* 2017;23(3, Neurology of Systemic Disease):762-777.
6. Piloni A, Luculano F, Saetti C et al. Acquired hepatocerebral degeneration (AHD): A peculiar neurological impairment in advanced chronic liver disease. *Metab Brain Dis* 2018;33:347-352.
7. Ferrara J, Jankovic J. Acquired hepatocerebral degeneration. *J Neurol* 2009;256:320-32.
8. Shin HW, Park HK. Recent updates on acquired hepatocerebral degeneration. *Tremor Other Hyperkinet Mov (NY)* 2017;7:463.
9. Schwendimann RN. Metabolic, nutritional, and toxic myelopathies. *Neurol Clin*. 2013;31:207-18.
10. Monaco S, Mariotto S, Ferrari S et al. Hepatitis C virus-associated neurocognitive and neuropsychiatric disorders: Advances in 2015. *World J Gastroenterol* 2015;21:11974-83.
11. Sankowski R, Mader S, Valdés-Ferrer SI. Systemic inflammation and the brain: Novel roles of genetic, molecular, and environmental cues as drivers of neurodegeneration. *Front Cell Neurosci* 2015;9:28.
12. Mathew S, Faheem M, Ibrahim SM et al. Hepatitis C virus and neurological damage. *World J Hepatol* 2016;8:545-56.
13. Noble JM, Weimer LH. Neurologic complications of alcoholism. *Continuum (Minneapolis Minn)* 2014;20(3 Neurology of Systemic Disease):624-41.
14. Parikh NS, Navi BB, Schneider Y, Jesudian A, Kamel H. Association between cirrhosis and stroke in a nationally representative cohort. *JAMA Neurol* 2017;7:927-932.
15. Zhang X, Qi X, Yoshida EM et al. Ischemic stroke in liver cirrhosis: Epidemiology, risk factors, and in-hospital outcomes. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018;30:233-240.
16. García-Compeán D, González-González JA, Lavalle-González FJ et al. The treatment of diabetes mellitus of patients with chronic liver disease. *Ann Hepatol*. 2015;14:780-8.
17. John S, Thuluvath PJ. Hyponatremia in cirrhosis: Pathophysiology and management. *World J Gastroenterol* 2015;21:3197-205.

INFECCIONES EN CIRROSIS HEPÁTICA: RESISTENCIA Y MULTIRRESISTENCIA

Dr. Godolfino Miranda Zazueta
Dr. Aldo Torre Delgadillo

Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”
Ciudad de México, México

INTRODUCCIÓN

La cirrosis hepática (CH) se ubica dentro de las primeras causas de mortalidad en el mundo, presentando un aumento en el número de muertes de 676,000 en 1980 a 1,029,042 muertes en 2010 (1). En su etapa compensada, la CH puede permanecer asintomática durante años hasta que surge un evento de descompensación, una vez ocurrido esto, la supervivencia disminuye dramáticamente, siendo menor a 16% en 5 años (2). La causa de muerte más común en estos pacientes es el desarrollo del síndrome conocido como “falla hepática aguda sobre crónica” (ACLF, por sus siglas en inglés), una entidad de la que recientemente se han establecido escalas para su diagnóstico y que frecuentemente es precipitada por infecciones bacterianas (3). Los pacientes con cirrosis tienen un riesgo elevado para el desarrollo de infecciones bacterianas, siendo especialmente susceptibles aquellos con cirrosis avanzada, ascitis, sangrado variceal, disminución de la concentración de proteínas en ascitis y antecedente de peritonitis bacteriana espontánea (PBE) (4). En las últimas dos décadas, al igual que en otras poblaciones, la prevalencia de infecciones provocadas por microorganismos multidrogasresistentes (MDR) han aumentado (5), éstos se definen como aquellos microorganismos resistentes a tres o más familias diferentes de antibióticos incluyendo betalactámicos. La importancia de conocer la prevalencia de infecciones ocasionadas por microorganismos MDR radica en la elección de la antibioticoterapia empírica efectiva, ya que las recomendaciones actuales de las sociedades más importantes del estudio del hígado se basan en la alta susceptibilidad al tratamiento con cefalosporinas de tercera generación que presentaban las enterobacterias y estreptococos no enterococos (6-8); sin embargo, esta susceptibilidad ha cambiado y, por tanto, las recomendaciones de tratamiento empírico –uno de los factores cruciales en la disminución de mortalidad asociada a sepsis– deben cambiar (9).

PATOGÉNESIS DE LAS INFECCIONES BACTERIANAS EN PACIENTES CON CIRROSIS

Muchos factores se ven involucrados en el desarrollo de infecciones bacterianas en los pacientes con cirrosis. Dentro de éstas se incluyen: inmunodeficiencia del paciente crónico, cambios en la microbiota intestinal y el aumento en la permeabilidad intestinal.

Estos factores en conjunto crean un escenario donde existe una mayor predisposición a la aparición de infecciones “comunes” a otros problemas médicos e infecciones espontáneas.

Incremento en la permeabilidad intestinal. La mucosa intestinal impide la translocación bacteriana al funcionar como una barrera física con actividad biológica al producir inmunoglobulina A, lisozimas, defensinas, entre otros elementos. En los pacientes con cirrosis se ha observado un aumento en la permeabilidad de la mucosa debido a cambios en su estructura que provocan ensanchamiento de los espacios intercelulares, congestión vascular, edema de la lámina propia, por ejemplo, así como cambios producidos por el estrés oxidativo, inflamación local e hiperactividad del sistema nervioso autónomo (4).

Translocación bacteriana. Consiste en la migración de bacterias o productos bacterianos del lumen intestinal a los ganglios linfáticos mesentéricos. La translocación bacteriana es común en pacientes con cirrosis y está implicada en la patogénesis de peritonitis bacteriana espontánea (PBE). Diversos estudios clínicos han sugerido que el sobrecrecimiento bacteriano incrementa la permeabilidad intestinal y disminuye la motilidad intestinal, este sobrecrecimiento bacteriano, en conjunto con la presencia de cortocircuitos porto-sistémicos, pueden favorecer la aparición de bacteriemia espontánea (10, 11).

Inmunodeficiencia en cirrosis. El hígado posee 90% de las células reticuloendoteliales, claves en el aclaramiento bacteriano. Los pacientes con cirrosis presentan una disminución en el número de células reticuloendoteliales, lo que disminuye el aclaramiento de endotoxinas y bacterias, la existencia de cortocircuitos porto-sistémicos disminuye la efectividad de dicho sistema y contribuye a la presencia de un estado pro-inflamatorio con activación excesiva de citocinas (10). Se ha encontrado que los pacientes con CH tienen disminución en la quimiotaxis, fagocitosis, migración de monocitos y neutrófilos, hipocomplementemia, disminución en las concentraciones de inmunoglobulinas y un estado de neutropenia provocado por hiperesplenismo y aumento de la apoptosis de neutrófilos. Además de estas características inherentes a los pacientes con CH, existen otros factores frecuentemente relacionados que pueden contribuir a la inmunodeficiencia como un pobre estado nutricional, uso de fármacos inmunosupresores, autoinmunidad y consumo de alcohol (4, 10, 11).

IMPLICACIONES DE LAS INFECCIONES EN LA CIRROSIS

Una vez que los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) son reconocidos por el sistema inmunológico, inicia una cascada que culmina con la liberación de citocinas proinflamatorias y óxido nítrico causando vasodilatación, hipoperfusión, falla multiorgánica y muerte. Algunos autores consideran que la inflamación es el desencadenante principal de la ACLF. Existe evidencia de que los PAMP empeoran la vasodila-

tación esplácica, reducen la contractilidad cardíaca, inducen a la lesión renal aguda y edema cerebral. Así pues, las infecciones son el precipitante más común del síndrome hepato-renal y son frecuentemente ligadas a la encefalopatía hepática. En conjunto, estas alteraciones forman los componentes del ACLF (4). Sabiendo lo anterior, no es sorprendente encontrar que las infecciones bacterianas en pacientes con cirrosis aumenten la mortalidad hasta 4 veces, falleciendo 30% de los pacientes cirróticos con sepsis en el primer mes y otro 30% en el primer año (11, 12).

DIAGNÓSTICO DE INFECCIONES BACTERIANAS EN CIRROSIS

Los datos clínicos y bioquímicos de infección en los pacientes con cirrosis pueden ser más sutiles y alrededor de 50% de las infecciones tienen presentaciones atípicas, haciendo que la identificación de éstas sea más difícil en esta población. En general, se recomienda la búsqueda de infección bacteriana en todos los pacientes cirróticos con descompensación hepática aguda. La proteína C reactiva y la procalcitonina han mostrado ser biomarcadores auxiliares útiles en el diagnóstico de infecciones bacterianas en pacientes con cirrosis, teniendo una mayor sensibilidad diagnóstica y mejor valor predictivo negativo cuando se usan en conjunto, asimismo, niveles séricos de PCR más elevados correlacionan con una progresión más rápida hacia infecciones más graves (13).

EPIDEMIOLOGÍA, TIPOS DE INFECCIONES Y RESISTENCIA BACTERIANA EN CIRROSIS

Las infecciones bacterianas se presentan en 32%-34% de los pacientes cirróticos hospitalizados, lo cual es 4-5 veces más frecuente comparado con los hospitalizados en general, son más frecuentes en aquellos hospitalizados por sangrado de tubo digestivo y están relacionadas con 30%-50% de las defunciones en pacientes con cirrosis (11). De acuerdo con estudios prospectivos, las infecciones más frecuentes son: bacteriemia espontánea (37%-47%), infección de vías urinarias (32%-39%), neumonía (24%-29%), infección de tejidos blandos (5%-11%) y peritonitis bacteriana espontánea (8%-24%). Así como en otras poblaciones, en pacientes con cirrosis se ha encontrado un aumento en la frecuencia de infecciones ocasionadas por enterobacterias productoras de betalactamasa de espectro extendido (BLES), *Staphylococcus aureus* metilicilino resistente (SAMR) y *Enterococcus faecium* (4, 5, 14). Los factores de riesgo identificados para el desarrollo de éstas se engloban en la tabla 1. La importancia en el aumento de la prevalencia de estas infecciones radica en la elección del tratamiento empírico y las consecuencias de la instauración de un tratamiento inadecuado. En un estudio de un solo centro se compararon los desenlaces de las infecciones ocasionadas por organismos MDR frente a bacterias susceptibles a tratamiento empírico, encontrando una menor resolución de la infección [70% contra 92% ($p = <0.0001$)], mayor probabilidad de sepsis [26% frente a 10% ($p = <0.0001$)] y mayor mortalidad [25% frente a 12% ($p = <0.001$)] en aquellos pacientes con infecciones ocasionadas por microorganismos MDR, siendo particularmente elevada en pacientes con PBE, neumonía y bacteriemia (5).

TRATAMIENTO DE INFECCIONES EN PACIENTES CON CIRROSIS

Medidas generales

Los pacientes con cirrosis en los que se ha identificado o se sospecha de sepsis usualmente son pacientes que requieren una vigilancia estrecha, monitorización tanto clínica como auxiliada por estudios de laboratorio, a menudo plantean escenarios clínicos demandantes para los médicos experimentados y requieren medidas puedan evaluar el deterioro sistémico, que mitiguen el daño y que conlleven a una convalecencia. Se deberá evaluar la presencia de pruebas de funcionamiento hepático y determinación de creatinina y cuantificación de orina para evaluar la presencia de falla hepática aguda sobre crónica y lesión renal aguda, de acuerdo con CLIF-SOFA y criterios del Club de Ascitis, respectivamente (4, 15-17). La valoración del estado hemodinámico en el paciente con cirrosis constituye un reto, las variables hemodinámicas usualmente utilizadas (lactato, presiones de llenado ventricular, SvcO₂, entre otras) no correlacionan adecuadamente en el paciente con cirrosis. La presión arterial media usualmente es menor en pacientes con cirrosis e incluso no correlaciona con un estado de hipoperfusión en pacientes con o sin cirrosis. La interpretación de los niveles de lactato debe ser dinámica y realizada con precaución, ya que el lactato tiene una disminución en el aclaramiento hepático y un solo valor elevado e incluso elevaciones discretas en pacientes con terapia de reanimación adecuada pueden no ser proporcionales a un empeoramiento. En cuanto al manejo con soluciones, las de cristaloides son las más recomendadas para reanimación y mantenimiento (10-20 mL/kg/hra), puede emplearse albúmina humana en pacientes con PBE con alto riesgo de lesión renal aguda (1.5 g/kg en el día 1 y 1 g/kg el día 3). En caso de ser necesario el uso de vasopresor, se recomienda iniciar con norepinefrina por tener menores efectos adversos, como fármacos de segunda línea, pueden utilizarse terlipresina y vasopresina. En caso de hipotensión persistente puede utilizarse hidrocortisona 200 mg-300 mg/día como ensayo terapéutico en aquellos pacientes con hipotensión persistente. El uso de antiinflamatorios no esteroideos, aminoglucósidos y beta-bloqueadores debe evitarse (4, 16). Se debe recabar en la historia de inicio si el paciente ingiere algún tratamiento profiláctico, ya que el consumo de éstos se ha relacionado con infecciones por microorganismos MDR, así como de los otros factores enlistados en la tabla 1 (20).

Tabla 1.

Factores de riesgo asociados al desarrollo de infecciones ocasionadas por microorganismos MDR de acuerdo con un análisis multivariado en un solo centro. MDR: multidrogoresistente	
Infección nosocomial	HR 4.43; 95% IC: 2.29- 8.59; p < 0.0001
Profilaxis para PBE	HR, 2.69; 95% CI: 1.36-5.30; P = 0.004
Uso de betalactámicos en los últimos 3 meses	HR, 2.39; 95% CI: 1.18-4.85; p = 0.02
Infección por microorganismos MDR en los últimos 6 meses	HR, 2.45; 95% CI: 1.04-5.81; p = 0.04)

Tratamiento antibiótico

Deberán obtenerse cultivos previo al inicio de antibióticos y se deberá de iniciar un tratamiento empírico adecuado en cuanto se sospeche de una infección bacteriana, el retraso en la administración de un tratamiento empírico efectivo es el mejor predictor de mortalidad a corto plazo (4, 18, 19). Es por eso por lo que la elección del tratamiento antibiótico empírico efectivo es la maniobra más importante y una de las que el clínico debe dominar por completo, para la elección del tratamiento bastan 4 puntos imprescindibles: *a)* tipo de infección, *b)* riesgo de infección por bacterias MDR, *c)* gravedad de la infección, y *d)* epidemiología local. En la tabla 2 se presentan las recomendaciones de tratamiento empírico de acuerdo con las infecciones más comunes en pacientes cirróticos.

Tabla 2. Recomendaciones de tratamiento empírico de las infecciones más comunes de pacientes cirróticos en México. SARM, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina

Tipo de infección	Adquirida en la comunidad	Infección nosocomial
Peritonitis bacteriana espontánea	Ertapenem +/- albúmina humana ^a	Ertapenem +/- albúmina humana ^a
Empiema bacteriano espontáneo	Pacientes con hipoalbuminemia ^b : Meropenem +/- albúmina humana ^a	Graves: Meropenem + Vancomicina o Linezolid ^c +/- albúmina humana ^a
Bacteriemia espontánea		
Cistitis	Fosfomicina	Fosfomicina
Infección de vías urinarias complicada	Ertapenem Graves o con hipoalbuminemia ^b : Meropenem	Ertapenem Graves: Meropenem
Neumonía	Ceftriaxona + Claritromicina Amoxicilina/ácido clavulánico Levofloxacino o Moxifloxacino	Piperacilina / Tazobactam + vancomicina o Linezolid ^c . Graves: Meropenem + Vancomicina o Linezolid ^c .
Infección de tejidos blandos	Amoxicilina/ácido clavulánico Ceftriaxona + Doxiciclina ^d Clindamicina ^e Graves: Piperacilina / Tazobactam + Vancomicina. +/- Clindamicina ^c Imipenem + Doxiciclina ^d	Piperacilina Tazobactam + Vancomicina. +/- Clindamicina ^c

^a En pacientes con peritonitis bacteriana espontánea con alto riesgo de desarrollar lesión renal aguda (Creatinina sérica >1mg/dL, BUN > 30mg/dL o Bilirrubinas totales > 4mg/dL) administrar albúmina humana a 1.5 gr/kg en día 1 y 1gr/kg en el día 3. ^b Se considera una albúmina menor a 2.5mg/dL. ^c De acuerdo con prevalencia local de *Staphylococcus aureus* resistente a vancomicina. ^d En pacientes con sospecha de *Vibrio vulnificus* o *aeromonas*. ^e En caso de aislamiento de *C. perfringens*. No se recomienda como primera línea en pacientes con antecedentes de *C. difficile*.

Prevención de infecciones bacterianas

Actualmente, la profilaxis de infecciones bacterianas se recomienda bajo tres escenarios posibles: *a)* pacientes con sangrado de tubo digestivo de origen variceal, *b)* profilaxis primaria de PBE, y *c)* profilaxis secundaria de PBE. Los esquemas de profilaxis se enlistan en la tabla 3. Todos los esquemas descritos han demostrado ser efectivos en disminuir la incidencia de infecciones bacterianas y las implicaciones que esto conlleva. En el caso de México, de acuerdo con reportes del estudio SMART, en el caso de infecciones intraabdominales, las enterobacterias fueron las más fre-

Tabla 3. Indicaciones y esquemas de tratamientos profilácticos

Indicación	Esquema de antibiótico profiláctico
Profilaxis primaria de PBE ^a	Ciprofloxacino 500mg/día (1ra línea) ^b Norfloxacino 400mg / día (1ra línea) TMP/SMX 160/800mg / día (2da línea)
Profilaxis secundaria de PBE	Ciprofloxacino 500mg/día (1ra línea) ^b Norfloxacino 400mg / día (1ra línea) TMP/SMX 160/800mg / d (2da línea)
Pacientes con sangrado gastrointestinal	Ceftriaxona 1 g/día por 7 d. (1ra línea) Norfloxacino 400 mg / 12 horas / 7d (2da línea)
Otras indicaciones	
Mordedura de animales (Perro y gatos)	Amoxicilina/Clavulanato 875/125 mg/ 12 horas / 5 días.

^a Proteínas totales en ascitis <1.5g/dL y al menos 2 de los siguientes: Creatinina sérica >1.2 mg/dL, nitrógeno ureico >25mg/dL, sodio sérico <130mEq/L o Child-Pugh >9 puntos con bilirrubinas totales >3mg/dL. ^b Se coloca como primera línea por mayor disponibilidad y costos, aunque con menor evidencia comparado con norfloxacino.

cuentemente aisladas, incluso en las infecciones adquiridas en la comunidad la prevalencia de bacterias BLEE fue de 21% en comparación con 27% de las infecciones nosocomiales (21, 22). En los casos de profilaxis para prevenir eventos de PBE, la duración del tratamiento se debe extender hasta el trasplante, evento de PBE o defunción. En los casos de sangrado de tubo digestivo, la profilaxis con ceftriaxona o norfloxacino han demostrado disminuir las tasas de resangrado, sepsis y mortalidad hospitalaria (23). Además de dichas recomendaciones, la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas en sus guías de infecciones en tejidos blandos recomiendan el tratamiento profiláctico de 3-5 días con amoxicilina/ácido clavulánico en pacientes con cirrosis con mordeduras de animales (13). Se debe tener alta sospecha de infección por *Vibrio vulnificus*, ya que el tratamiento empírico convencional no es suficiente (13, 24).

REFERENCIAS

1. Mokdad AA, Lopez AD, Shahraz S et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: A systematic analysis. *BMC Medicine* 2014;12(1):1-24.
2. Ginés P, Quintero E, Arroyo V et al. Compensated cirrhosis: Natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987;7:122-128.
3. Fernández J, Acevedo J, Weist R et al. Bacterial and fungal infections in acute-on-chronic liver failure: Prevalence, characteristics and impact on prognosis. *Gut*. 2017;gutjnl-2017-314240. doi:10.1136/gutjnl-2017-314240
4. Piano S, Brocca A, Mareso S, Angeli P. Infections complicating cirrhosis. *Liver Int*. 2018; 38 (Suppl 1):126-133.
5. Fernández J, Acevedo J, Castro M et al. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: A prospective study. *Hepatology* 2012;55:1551-1561.
6. Rimola A, García-Tsao G, Navasa M et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: A consensus document. *J Hepatol*. 2000;32:142-153.
7. Ginès P, Angeli P, Lenz K et al. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010;53:397-417.
8. Runyon B a. AASLD PRACTICE GUIDELINE Management of Adult Patients with Ascites Due to Cirrhosis: Update 2012. *Hepatology* 2013;57:1651-1653.
9. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: Results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med* 2014;42:1749-1755.
10. Bonnel AR, Bunchorntavakul C, Reddy KR. Immune dysfunction and infections in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:727-738.
11. Bunchorntavakul C, Chamroonkul N, Chavalitdharmong D. Bacterial infections in cirrhosis: A critical review and practical guidance. *World J Hepatol* 2016;8:307-321.
12. Arvaniti V, D'Amico G, Fede G et al. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology* 2010;139:1246-1256.
13. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2014;59:e10-e52.
14. Tandon P, Delisle A, Topal JE TG. High prevalence of antibiotic-resistant bacterial infections among patients with cirrhosis at a US liver center. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:1291-8.
15. Angeli P, Ginès P, Wong F et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: Revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *J Hepatol* 2015;62:968-974.
16. Nadim MK, Durand F, Kellum JA et al. Management of the critically ill patient with cirrhosis: A multidisciplinary perspective. *J Hepatol* 2016;64:717-735.

17. Piano S, Romano A, Di Pascoli M, Angeli P. Why and how to measure renal function in patients with liver disease. *Liver Int* 2017;37:116-122.
18. Arabi YM, Dara SI, Memish Z et al. Antimicrobial therapeutic determinants of outcomes from septic shock among patients with cirrhosis. *Hepatology* 2012;56:2305-2315.
19. Piano S, Fasolato S, Salinas F et al. The empirical antibiotic treatment of nosocomial spontaneous bacterial peritonitis: Results of a randomized, controlled clinical trial. *Hepatology* 2016;63:1299-1309.
20. Liou IW. Management of end-stage liver disease. *Med Clin North Am* 2014;98:119-152.
21. Ponce-de-Leon A, Rodríguez-Noriega E, Morfín-Otero R et al. Antimicrobial susceptibility of gram-negative bacilli isolated from intra-abdominal and urinary-tract infections in Mexico from 2009 to 2015: Results from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends. *PLoS One*. 2018;13:e019862122.
22. Loomba R, Wesley R, Bain A, Csako G, Pucino F. Role of Fluoroquinolones in the Primary Prophylaxis of Spontaneous Bacterial Peritonitis: Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:487-493.
23. Chavez-Tapia NC, Barrientos-Gutierrez T, Tellez-Avila F et al. Meta-analysis: Antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding - An updated Cochrane review. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:509-518.
24. Dechet AM, Yu PA, Koram N, Painter J. Nonfoodborne *Vibrio* Infections: An Important Cause of Morbidity and Mortality in the United States, 1997–2006. *Clin Infect Dis*. 2008;46:970-976.

HISTORIA NATURAL DE LA ESTEATOSIS HEPÁTICA ¿LA PROGRESIÓN ES IGUAL?

Dr. Alex Arturo de la Cruz Guillén
Dr. Aldo Torre Delgadillo

Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático
Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”
Ciudad de México, México

INTRODUCCIÓN

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) es la causa más común de enfermedad hepática en los países occidentales y afecta aproximadamente 20 a 30% de los individuos en Estados Unidos de América (). Es una condición clínica que comprende un amplio espectro de daño hepático que se extiende desde esteatosis simple a esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), fibrosis-cirrosis y carcinoma hepatocelular (CHC). Su prevalencia está fuertemente asociada con mayor edad, obesidad y el síndrome metabólico con el incremento de la mortalidad por complicaciones cardiovasculares y enfermedades malignas como el CHC (2).

INCIDENCIA Y PREVALENCIA

La incidencia varía entre 18.5 y 86 casos por 1,000 personas al año, es diferente según la población estudiada, criterios de exclusión por consumo de alcohol y el diagnóstico empleado. La prevalencia se encuentra entre 6.3 y 33% con una mediana de 20% en la población general, que actualmente está en aumento (). La prevalencia estimada de esteatohepatitis no alcohólica es más baja, se sitúa entre 3 y 5%. En grupos de riesgo, la prevalencia es más alta. Algunos estudios en pacientes obesos sometidos a cirugía bariátrica mostraron una prevalencia de hasta 97% de EHGNA. En estudios en diabéticos se ha visto una prevalencia de 50-69% de esteatosis por pruebas de imagen (4).

PATOGENIA Y FACTORES DE RIESGO

La EHGNA es más prevalente en personas mayores y es un factor de riesgo para fibrosis avanzada, aunque no se sabe si se debe a una mayor duración de la enfermedad en esta población. El ser hombre o mujer ha sido contradictorio, ya que varios estudios han demostrado una prevalencia similar en ambos sexos. La obesidad se ha descrito con una prevalencia de hasta 80% y su asociación con diabetes y síndrome metabólico va de 34.8 a 69%. La etnia es un factor importante en la progresión de la EHGNA, ya que varía ampliamente en diferentes regiones del mundo, siendo más frecuente en

hispanos, una media en americanos de ascendencia europea y menos frecuente en americanos de ascendencia africana (2). Esto puede deberse a causas genéticas, con una mayor prevalencia del alelo PNPLA3 en hispanos, sin embargo, recientemente, han sido publicados estudios japoneses y en población coreana donde se asocia este gen a la presencia y severidad de la EHNA (3).

SÍNDROME METABÓLICO Y SU ASOCIACIÓN CON EHNA

El síndrome metabólico se define por la presencia de por lo menos 3 de las siguientes características: obesidad central, que se define con el aumento de la circunferencia en hombres de >94 cm y en mujeres de >80 cm, glicemia en ayuno >100 mg/dl o tratamiento, hipertrigliceridemia >150 mg/dl o tratamiento, colesterol HDL en hombres <40 mg/dl o tratamiento, y en mujeres <50 mg/dl o tratamiento, o hipertensión >135/85 o tratamiento.

Así, 90% de los pacientes con EHNA presenta un criterio de síndrome metabólico, lo que confiere un mayor riesgo de progresión hacia fibrosis hepática avanzada (5, 18).

Pero ¿cuál es la asociación del polimorfismo PNPLA3 con EHNA en la población mexicana? Basado en el estudio de Torre et al. (9) en población mexicana donde se incluyeron 211 pacientes de la Ciudad de México de entre 18 y 70 años de edad, realizado de diciembre de 2013 a enero de 2015, estudio caso-control transversal y observacional, sobre la presencia del alelo PNPLA3 (G) usando pruebas Taq Man para determinación del alelo y determinación en tiempo real mediante PCR. Todos los pacientes pertenecientes al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". Dentro de los factores clínicos y demográficos analizados en los pacientes de este estudio estuvieron síndrome metabólico, parámetros bioquímicos que incluyeron 5 muestras basales de sangre venosa periférica, colesterol total, triglicéridos, lipoproteína de baja densidad (LDL), PFH, glucosa, índice de resistencia a la insulina (HOMA), y se midió el grado de esteatosis por ultrasonografía. En cuanto a los resultados obtenidos en el estudio, se observó que de los 211 pacientes, 80 (40%) presentaron diabetes mellitus tipo 2; de la evaluación de esteatosis por ultrasonido, 78 pacientes presentaron esteatosis grado 1 (37%), 72 pacientes (34.1%) esteatosis grado 2 y 61 pacientes (28.9%) esteatosis grado 3. En 95 pacientes se realizó biopsia hepática, de éstos, 61 (64.2%) tuvieron EHNA y 41 de las 95 biopsias (43.1%) descubrieron algún grado de fibrosis. En cuanto al genotipo, 23 pacientes (11%) fueron cc, 73 (34.5%) fueron GC y 115 (54.5%) fueron GG. Con ello se pudo confirmar que la mayoría de los pacientes presentó el alelo G, 188 pacientes en total, representando 89.55% ($p=0.039$, OR4.34, CI 95%, 1.43-5.2). Con ello se pudo corroborar que la frecuencia del alelo G para el riesgo de desarrollar hígado graso fue de 80.4%, 71.87% para desarrollar NASH y 73.1% para la presencia de fibrosis. En conclusión, este estudio pudo demostrar que la expresión de PNPLA3 en hispanos, sobre todo en población mexicana, podría ser decisivo en la patogénesis de la EHNA, ya que es altamente prevalente.

EL PAPEL DE LOS MARCADORES GENÉTICOS EN LA PREDICCIÓN DE RIESGO DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO Y LA GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD

Aunque la patogénesis de la EHGNA no se entiende plenamente, la evidencia científica indica que la enfermedad se desarrolla a partir de un proceso complejo que implica muchos factores, incluyendo la susceptibilidad genética y las agresiones ambientales.

Recientes estudios han demostrado la relación que existe entre el primer genoma en asociación con EHGNA rs738409 C/G variante no sinónima del polimorfismo nucleótido simple (SNP, por sus siglas en inglés), derivado del PNPLA3 (patatin like phospholipase domain containing 3, también conocido como adiponutrina o fosfolipasa calcio independiente A2 epsilon), los cuales tienen una significativa contribución en el componente genético de la EHGNA. Estos hallazgos fueron posteriormente replicados alrededor del mundo confirmando que el alelo G de la cadena de avance está asociada significativamente no sólo con el incremento de riesgo de hígado graso, sino también con la severidad de daño histológico (6).

El gen PNPLA3 o adiponutrina situado en el cromosoma 22, forma parte de la familia de fosfolipasas similares a patatina. El polimorfismo rs738409 C-G que codifica una variante de esta proteína es un determinante genético bien estudiado en la esteatosis hepática.

Un metaanálisis reciente de 23 estudios mostró una asociación significativa entre el riesgo de EHGNA y EHNA con este polimorfismo, asimismo con mayor riesgo de fibrosis avanzada en pacientes con hepatopatías de diversas etiologías, y es un factor independiente de riesgo de hepatocarcinoma, EHNA y cirrosis hepática por alcohol. La evidencia actual sugiere que los efectos de PNPLA3 se producen por una mayor sensibilidad del hígado al estrés metabólico por exceso de calorías y adiposidad.

Otro de los genes implicados en el riesgo de EHGNA y EHNA es el TM6SF2 (por las siglas en inglés de transmembrane 6 superfamily member 2). Este gen se asocia con un aumento de la esteatosis radiológica (variante rs58542926 o E167K). Dos estudios en cohortes europeas caucásicas han mostrado que ser portador de cada copia de la variante E167K aumenta por dos el riesgo de fibrosis avanzada, parece ser que este gen codifica una proteína de membrana que puede estar implicada en el transporte de lípidos. Esta variante se asocia a disminución del colesterol LDL y de los triglicéridos circulantes, a un menor riesgo cardiovascular, pero a un mayor riesgo de hepatopatía (6).

PAPEL DE LA MICROBIOTA EN LA PROGRESIÓN DE LA EHGNA

En los últimos años, se ha sugerido que la microbiota intestinal desempeña un papel importante en la patogenia o progresión de ciertas hepatopatías, entre ellas la EHGNA. En este caso particular, varios estudios han demostrado la relación de la microbiota en la patogénesis de la enfermedad. Experimentos en ratones han realizado transferencia de microbiota fecal entre los animales, observando cambios en la grasa corporal y en el peso cuando se trasplantaba microbiota de ratones obesos a ratones con peso corporal normal o sin microbiota. Se sabe que hay tres factores de la microbiota intestinal relacionados o implicados en la EHGNA: la microbiota y sus metabolitos (etanol, ácidos biliares no conjugados), la barrera intestinal y la respuesta inmune en el hígado donde los receptores toll-like (TLR) parecen ejercer un papel fundamental (7, 8).

MICROBIOTA INTESTINAL Y OBESIDAD

Recientes investigaciones acerca de la microbiota intestinal en obesidad han proporcionado información valiosa en el desarrollo de síndrome metabólico-obesidad y su interrelación con la microbiota intestinal, lo que de manera indirecta demuestra el papel de ésta en la patogénesis de la EHGNA (10).

El flujo venoso del intestino llega al hígado a través de la vena porta, de esta manera, transporta hacia dicho órgano productos de la microbiota intestinal y factores asociados con la respuesta inmunológica del huésped a dichos microorganismos. Se han propuesto mecanismos fisiopatológicos en la interacción del intestino-hígado que incluyen: alteración en la composición de la microbiota intestinal, sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado y alteraciones inmunológicas, obviamente, también se involucran factores como la dieta, ambientales, exposición a toxinas y la predisposición genética de cada individuo (11). Se han demostrado diferencias entre la microbiota intestinal de los individuos obesos y los individuos de peso normal; por ejemplo, se ha demostrado que en obesos hay un exceso de microbiota *firmicutes* y una reducción de *bacteroidetes* (12). Se ha vinculado a la obesidad con estado de endotoxemia metabólica generado por la traslocación de lipopolisacáridos (LPS) desde la luz del intestino, esto debido a alteraciones en la permeabilidad del epitelio intestinal asociado a una dieta con alto contenido en grasas (13).

MICROBIOTA INTESTINAL – DIABETES MELLITUS Y RESISTENCIA A LA INSULINA

La disbiosis a nivel intestinal se asocia con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y la prevalencia es mayor en pacientes con EHGNA-DM2. Tal como sucede en pacientes obesos, se ha encontrado menor cantidad de *bacteroidetes* y mayor proporción de especies de *prevotella* y *porphyromonas*. Los pacientes con EHGNA tienen un incremento de bacterias productoras de etanol y se ha encontrado en heces disminución de *bacte-*

roidetes e incremento de *cocoides*. Sin embargo, se ha observado que en pacientes con fibrosis hepática la proporción de *bacteroides* y *ruminococcus* aumenta de acuerdo con el grado de fibrosis, así también en pacientes con EHNA y cirrosis existe una mayor proporción de *bacteroidaceae* que en aquellos sin cirrosis (14, 15), con ello se ha demostrado que la microbiota intestinal contribuye en el grado de gravedad y progresión de la EHNA, ya que incrementa la producción de etanol y activan la señalización de los TLR4 (por las siglas en inglés de toll-like-receptor 4) con la consecuente progresión de la enfermedad (16).

En cuanto a la resistencia a la insulina, la EHGNA puede desarrollarse en ausencia de ésta, sin embargo, en el paso a la progresión hacia EHNA es importante que esté presente; en condiciones fisiológicas, la insulina promueve la glucólisis y glucogénesis, inhibe la gluconeogénesis y glucogenólisis, y regula el flujo de ácidos grasos y de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL) en el hígado (17).

CONCLUSIONES

Se espera que para 2030 la cirrosis hepática por EHGNA y EHNA sea la principal causa de trasplante hepático. De acuerdo con las últimas investigaciones en EHGNA, los factores genéticos y la microbiota intestinal tienen un peso importante, sobre todo en hispanos, aunque esto no signifique que por sí mismo sea un riesgo para fibrosis, pero sí tiene un papel importante en la evolución de esteatosis hepática y EHNA en aquellos que presentan el gen PNPLA3.

Sin duda alguna, es importante conocer e identificar pacientes con predisposición genética, pacientes que con base en su fenotipo metabólico progresen más rápido a fibrosis cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular para así poder evitar las complicaciones cardiovasculares o de carcinogénesis que se pudieran presentar en un futuro, la progresión de la fibrosis y la terapéutica individualizada en cada paciente es un reto importante que deberemos tomar en cuenta en la población susceptible de nuestro medio; tomar medidas preventivas desde el primer nivel de atención.

REFERENCIAS

1. Alkhouri N, Scott A. An update on the pharmacological treatment of nonalcoholic fatty liver disease: Beyond lifestyle modifications. Clin Liv Dis 2018;11:82-86.
2. Blond E, Disse E, Cuerq C et al. ESAL-EASD-EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease in severely obese people: Do they lead to over-referral? Diabetología 2017;60:1218-1222.
3. Chung GE, Lee Y, Yim JY et al. Genetic polymorphisms of PNPLA3 and SAMM50 are associated with nonalcoholic fatty liver disease in a Korean population. Gut Liver 2018;12:316-323.

4. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Hepatology* 2012;55:2005-2023.
5. Graffigna M, Catoira N, Soutelo J et al. Diagnóstico de esteatosis hepática por métodos clínicos, bioquímicos y por imágenes. *Rev Argent Endocrinol Metabol.* 2017;54:37-46.
6. Pirola CJ, Sookoian S. Multiomics biomarkers for the prediction of nonalcoholic fatty liver disease severity. *World J Gastroenterol* 2018;24:1601-1615.
7. Angulo P, Bugianesi E, Bjornsson ES et al. Simple noninvasive system predict long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2013;145:782-789.
8. Quigley EM, Monsour HP. The gut microbiota and nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2015;35:262-269.
9. Martinez LA, Larrieta E, Calva JJ, Kershenobich D, Torre A. The expresión of PNPLA3 polymorphism could be the key for severe liver disease in NAFLD in hispanic population. *Ann Hepatol* 2017;16:909-915.
10. Mouzaki M, Comelli EM, Arendt BM et al. Intestinal microbiota in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2013;58:120-7.
11. Goel A, Gupta M, Aggarwal R. Gut microbiota and liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:1139-48.
12. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S et al. Microbial ecology: Human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006;444:1022-23.
13. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat-diet- induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes* 2008;57:1470-81.
14. Tilg H. Obesity, metabolic syndrome, and microbiota: multiple interactions. *J Clin Gastroenterol* 2010;44 (suppl 1):s16-s18.
15. Zhu L, Baker SS, Gill C et al. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: A connection between endogenous alcohol and NASH. *Hepatology.* 2013;57:601-9.
16. Betrapally NS, Gillevet PM, Bajaj JS. Changes in the intestinal Microbiome and alcoholic and nonalcoholic Liver disease: Causes or effects? *Gastroenterology* 2016;150:1745-55.
17. Vacca M, Allison M, Griffin JL. And cols fatty acid and glucose sensors in hepatic lipid metabolisms: Implicatios in NAFLD. *Semin Liver Dis* 2015;35:250-61.
18. Dyson JK, Anstee QM, McPherson S and cols. Non alcoholic fatty liver disease: A practical approach to diagnosis and staging. *Frontline Gastroenterology* 2014;5:211-18.

SÍNDROME METABÓLICO: MÁS ALLÁ DE LA AFECCIÓN HEPÁTICA

Dr. Pedro Valdez Hernández

Dr. Sergio Muñoz Martínez

Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático
Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”
Ciudad de México, México

La enfermedad de hígado graso de origen no alcohólico (EHGNA) es un trastorno con muy alta prevalencia a nivel mundial. Su causa es multifactorial y se puede dividir a su vez en diferentes entidades, que abarca desde esteatosis simple, la cual tiene un curso benigno para el hígado, hasta cirrosis hepática y hepatocarcinoma. La incidencia de EHGNA va en incremento conforme aumenta la epidemia de obesidad a nivel mundial (1). Gran parte de la población con EHGNA, además de obesidad y sobrepeso, tiene otras complicaciones metabólicas como dislipidemia y diabetes mellitus (DM) (2). De hecho, los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de EHGNA son la obesidad central, DM2, hipertensión arterial y dislipidemia; todos éstos son componentes del síndrome metabólico y llega a ser tan común encontrarlo en este contexto que incluso algunos autores consideran a la EHGNA como otro componente del síndrome metabólico y es posible que tengan un origen fisiopatológico en común (3, 4). En la tabla 1 se exponen los criterios para el diagnóstico de síndrome metabólico (5). La incidencia de síndrome metabólico ha ido en aumento, en Estados Unidos de América, la prevalencia en 2011 fue de 34.7% (6). Además, parece existir una relación proporcional entre la gravedad del síndrome metabólico y la esteatosis hepática. La circunferencia abdominal, la tensión diastólica, el colesterol HDL, la DM se asocian de manera proporcional con la cantidad de grasa en el hígado (7). La prevalencia de síndrome metabólico en EHGNA es de 18% en pacientes con peso normal y de 67% en pacientes obesos (8). En México, 8 de cada 10 pacientes con síndrome metabólico tienen EHGNA (9). Los pacientes con EHGNA tienen una mortalidad incrementada con respecto a la población general y la causa más frecuente de muerte es de origen cardiovascular, siendo la de origen hepático la tercera (10). En un estudio de seguimiento a largo plazo, la tasa por muerte cardiovascular en pacientes con EHGNA fue de 48%, sólo 7% falleció por causas de origen hepático (11, 12). Puede que exista una estrecha relación entre el grado de daño hepático y el cardiovascular. En algunos estudios no se han encontrado diferencias en cuanto a la mortalidad cardiovascular entre aquellos con esteatosis simple y esteatohepatitis (13), pero en otros sí se ha encontrado una relación entre el grado de inflamación y de gravedad histológica con el perfil aterogénico y el riesgo cardiovascular, sin llegarse a encontrar diferencias en cuanto a la mortalidad en pacientes con esteatosis

Tabla 1. Criterios clínicos para el diagnóstico de síndrome metabólico

Criterios	Puntos de corte
Circunferencia abdominal elevada	Específicos por país y población
Triglicéridos elevados	≥ 150 mg/dL
HDL disminuido	< 140 mg dL
Tensión arterial elevada	Sistólica > 130 y/o diastólica ≥ 85 mmHg
Glucosa en ayuno alterada	≥ 100 mg/dL

HDL: lipoproteínas de alta densidad

simple y sujetos control (14, 15). El incremento de mortalidad cardiovascular parece que sólo se encuentra en pacientes con EHGNA y síndrome metabólico, ya que en un estudio no se encontró este incremento en pacientes con EHGNA “metabólicamente normales” (16). Cuando se compara con la esteatosis hepática por alcohol, la mortalidad cardiovascular es mucho menor en ésta que en la EHGNA (32% vs. 48%) (11). Estudios en México reportan que 17% de los pacientes con hígado graso tiene un riesgo cardiovascular elevado, siendo el índice de masa corporal alto uno de los factores de riesgo más importantes (17). La prevalencia de EHGNA es directamente proporcional al índice de masa corporal, encontrándose hasta en 67% en población con sobrepeso y hasta en 94% en población obesa (7). Después de la obesidad, la DM es uno de los factores de riesgo que más se asocian a EHGNA. En pacientes con DM2, la prevalencia de EHGNA puede ser de hasta de 70%, y su presencia acelera la progresión de esta enfermedad hacia esteatohepatitis y cirrosis hepática, incluso en pacientes con enzimas hepáticas normales, por lo que debe considerarse biopsia hepática con base en el riesgo calculado de acuerdo con otros métodos para estimar fibrosis (18, 7). Otra peculiaridad en pacientes con EHGNA y DM2 es que la prevalencia de complicaciones microvasculares como retinopatía y enfermedad renal crónica se encuentra incrementada en comparación con los pacientes que sólo padecen DM2 (19). La prevalencia de esteatohepatitis es mayor a medida que se agregan más componentes del síndrome metabólico, es de aproximadamente 25-30% en aquellos que sólo tienen obesidad o DM, y es mayor a 35% cuando se presentan ambos componentes (7). Si estos pacientes además tienen nefropatía, se incrementa aún más el riesgo cardiovascular (20). La presencia de hiperuricemia, la cual se asocia a alteraciones metabólicas, incrementa todavía más el riesgo cardiovascular (21). Se ha encontrado que la presencia de esteatosis hepática incrementa el riesgo de desarrollar diabetes y en aquellos pacientes que ya padecen DM2 se ha asociado a un control glucémico más difícil, con mayores requerimientos de insulina (7).

La acumulación de grasa intrahepática y visceral se asocia con la resistencia a la insulina y a otros componentes del síndrome metabólico de manera lineal, así como el del riesgo cardiovascular (22, 4). Esta asociación se ha encontrado en otras hepatopatías que cursan igualmente con algún grado de resistencia a la insulina y esteatosis (23). La resistencia a la insulina se observa a nivel muscular, de tejido adiposo y hepático (24). A pesar de esta estrecha relación, la presencia de esteatosis hepática no es el determinante primario para que se establezca la resistencia a la insulina, ya que en individuos con predisposición genética para la formación de esteatosis hepática (ej. gen PNPLA3, hipobetalipoproteinemia familiar, mutación DGAT) la resistencia a la insulina es similar a aquellos sin dicha predisposición (8).

La EHGNA confiere un perfil aterogénico muy fuerte a quienes la padecen. La prevalencia de dislipidemia en EHGNA es de aproximadamente 50%. Estos pacientes frecuentemente tienen hipertrigliceridemia y niveles séricos de colesterol LDL elevados con niveles de HDL disminuidos (2). La dislipidemia se explica por el aumento de la producción de partículas VLDL debido a un incremento en la formación de triglicéridos y a una depuración alterada de lipoproteínas en la circulación. Este aumento de lipogénesis hepática se debe en parte al estado de hiperinsulinismo (23). Además, la acumulación de grasa intrahepática incrementa el estrés oxidativo y la peroxidación lipídica (8).

Más que un epifenómeno, es posible que la EHGNA participe en la fisiopatología de diversas enfermedades cardiovasculares, ya que contribuye a la inflamación sistémica, a la resistencia de la insulina, y a un incremento en la producción de mediadores patogénicos de origen hepático (25). La cantidad de grasa en el hígado se relaciona directamente con la enfermedad vascular subclínica. Se ha encontrado que la EHGNA es un factor independiente predictor para la progresión de rigidez arterial medida por velocidad de onda de pulso, y esto es aún mayor en pacientes con fibrosis avanzada (26). Al parecer, esta relación es debida a la inflamación sistémica ocasionada por EHGNA, al aumento de producción de citosinas proinflamatorias y de marcadores de inflamación aguda (ej. proteína C reactiva) y al aumento de viscosidad de la sangre, ya que se incrementan los factores de la coagulación (20). También se ha relacionado con mayores puntuaciones del score de calcio de las arterias coronarias medido por tomografía computarizada, el cual es un indicador de aterosclerosis coronaria temprana (25). Se ha encontrado, además, que el flujo de reserva coronaria medida por PET se encuentra disminuida, y que esto es independiente de otros factores de riesgo cardiovascular (27). En estudios de angiografía coronaria se han encontrado lesiones de mayor gravedad en pacientes con EHGNA, aun cuando se ajusta a otros factores de riesgo cardiovasculares conocidos, sin que esto pudiera predecir mortalidad cardiovascular en pacientes con cardiopatía isquémica establecida (28). Por si fuera poco, se han encontrado alteraciones cardíacas a otros niveles en estos pacientes. Se ha encontrado que el metabolismo cardíaco se encuentra alterado en estudios de espectroscopia con resonancia magnética de protones, se ha asociado a mayor prevalencia de al-

teraciones estructurales como esclerosis valvular aórtica, de disfunción diastólica y de hipertrofia del ventrículo izquierdo, además de un riesgo incrementado de episodios de falla cardíaca (25). En algunos estudios, incluso, se ha asociado a un mayor riesgo del desarrollo de arritmias, especialmente de fibrilación auricular (29).

Por todo lo comentado anteriormente, el manejo de EHGNA no sólo debe dirigirse a mejorar el grado de inflamación y fibrosis hepática, sino que también se busca prevenir complicaciones cardiovasculares. Perder peso mediante dieta y ejercicio tiene efectos benéficos sobre EHGNA y el riesgo cardiovascular, por lo que los cambios en el estilo de vida deben ser implementados en todos estos pacientes. El tabaquismo no sólo tiene repercusiones a nivel cardiovascular, también se ha encontrado una posible asociación con el desarrollo y gravedad de la esteatohepatitis, por lo que debe insistirse en su suspensión (30). Cuando estas medidas fallan o de inicio se prevé que serán insuficientes, debe considerarse manejo farmacológico. Hay que tener en cuenta que es posible que algunos tratamientos como el de la vitamina E puedan empeorar la resistencia a la insulina, y que las glitazonas sólo pudieran mejorar marginalmente el riesgo cardiovascular, ya que se asocian con ganancia de peso (30). Es posible que los análogos de GLP-1 y los ácidos grasos poliinsaturados omega 3 tengan efectos benéficos a nivel cardiovascular, sin embargo, hacen falta más estudios para comprobarlo (25). Se debe considerar el uso de estatinas en pacientes con dislipidemia, ya que su seguridad y eficacia en EHGNA ya ha sido ampliamente demostrada (31). También existe evidencia de que las estatinas reducen la mortalidad de origen cardiovascular en estos pacientes (20). En los pacientes a los que incidentalmente se les encuentra hígado graso, no sólo es importante el establecer el riesgo de fibrosis hepática, sino que también es fundamental establecer el riesgo cardiovascular mediante puntajes ya conocidos (ej. score de Framingham o el algoritmo de la ACC/AHA) (32). En pacientes con alto riesgo de fibrosis y de alto riesgo cardiovascular, por lo general será necesario implementar medidas farmacológicas y cambios en el estilo de vida contra el sobrepeso y obesidad. Es importante que a pacientes con EHGNA considerados a trasplante hepático se les realice una evaluación de riesgo cardiovascular metódica y que se lleve a cabo un adecuado control de los componentes del síndrome metabólico.

Como conclusión, la EHGNA es una enfermedad que se presenta más frecuentemente en pacientes con uno o más de los componentes del síndrome metabólico, su presencia se asocia por lo general a una mayor gravedad de dicho síndrome y con mayores complicaciones y mortalidad de origen cardiovascular, además de la mortalidad específica del hígado. La reducción de peso y la pioglitazonas mejoran los desenlaces hepáticos y cardiovasculares, otras medidas ameritan más estudios.

REFERENCIAS

1. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease meta-analytic assessment of prevalence, incidence and outcomes. *Hepatology* 2016;64:73-84.
2. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018;67:328-357.
3. Souza MR, Diniz Mde F, Medeiros-Filho JE et al. Metabolic syndrome and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease. *Arq Gastroenterol* 2012;49:89-96.
4. Kotronen A, Yki-Järvinen H. Fatty liver: A novel component of the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:27-38.
5. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM et al. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120(120):1640-5.
6. Aguilar M, Bhuket T, Torres S, Liu B, Wong RJ. Prevalence of the metabolic syndrome in the United States, 2003-2012. *JAMA* 2015;313:1973-4.
7. Anstee QM, Targher G, Day CP et al. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:330-44.
8. Gaggini M, Morelli M, Buzzigoli E, DeFronzo RA, Bugianesi E, Gastaldelli A. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease. *Nutrients* 2013;10:1544-60.
9. Castro Martínez MG, Banderas Lares DZ, Ramírez Martínez JC, Escobedo de la Peña J. Prevalencia de hígado graso no alcohólico en individuos con síndrome metabólico. *Cir Cir* 2012;80:128-33.
10. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: A population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005;129:113-21.
11. Hafliðadóttir S, Jonasson JG, Norland H et al. Long-term follow-up and liver-related death rate in patients with non-alcoholic and alcoholic related fatty liver disease. *BMC Gastroenterology* 2014;14:166.
12. Gómez-Domínguez E, Gisbert JP, Moreno-Monteagudo JA, García-Buey L, Moreno-Otero R. A pilot study of atorvastatin treatment in dyslipemid, non-alcoholic fatty liver patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1643-7.
13. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: Natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med* 2011;43:617-49.
14. Alkhoury N, Tamimi TA, Yerian L, Lopez R, Zein NN, Feldstein AE. The inflamed liver and atherosclerosis: A link between histologic severity of nonalcoholic fatty liver disease and increased cardiovascular risk. *Dig Dis Sci* 2010;55:2644-50.

15. Kim D, Kim WR, Kim HJ, Therneau TM. Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States. *Hepatology* 2013;57:1357-65.
16. Younossi ZM, Otgonsuren M, Venkatesan C, Mishra A. In patients with non-alcoholic fatty liver disease, metabolically abnormal individuals are at a higher risk for mortality while metabolically normal individuals are not. *Metabolism* 2013;62:352-60.
17. Sánchez-Jiménez BA, Brizuela-Alcántara D, Ramos-Ostos MH, Alva-López LF, Uribe-Esquivel M, Chávez-Tapia NC. Both alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis association with cardiovascular risk and liver fibrosis. *Alcohol* 2018;69:63-67.
18. Leite NC, Salles GF, Araujo AL, Villela-Nogueira CA, Cardoso CR. Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus. *Liver Int* 2009;29:113-9.
19. Targher G, Bertolini L, Rodella S, Zoppini G, Lippi G, Day C et al. Non-alcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased prevalence of chronic kidney disease and proliferative/laser-treated retinopathy in type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 2008;51:444-50.
20. Athyros, VG, Tziomalos K, Katsiki N, Doumas M, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Cardiovascular risk across the histological spectrum and the clinical manifestations of non-alcoholic fatty liver disease: An update. *World J Gastroenterol* 2015;14:6820-6834.
21. Katsiki N, Doumas M, Athyros VG, Karagiannis A. Hyperuricemia as a risk factor for cardiovascular disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2015;13:19-20.
22. Gastaldelli A, Cusi K, Pettiti M, Hardies J, Miyazaki Y, Berria R et al. Relationship between hepatic/visceral fat and hepatic insulin resistance in nondiabetic and type 2 diabetic subjects. *Gastroenterology* 2007;133:496-506.
23. Loria P, Marchesini G, Nascimbeni F et al. Cardiovascular risk, lipidemic phenotype and steatosis. A comparative analysis of cirrhotic and non-cirrhotic liver disease due to varying. *Atherosclerosis* 2014;232:99-109.
24. Korenblat KM, Fabbri E, Mohammed BS, Klein S. Liver, muscle, and adipose tissue insulin action is directly related to intrahepatic triglyceride content in obese subjects. *Gastroenterology* 2008;134:1369-75.
25. Ballestri S, Lonardo A, Bonapace S, Byrne CD, Loria P, Targher G. Risk of cardiovascular, cardiac and arrhythmic complications in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014;20:1724-45.
26. Yu XY, Zhao Y, Song XX, Song ZY. Association between non-alcoholic fatty liver disease and arterial stiffness in the nonobese, non-hypertensive, and non-diabetic young and middleaged Chinese population. *J Zhejiang Univ Sci B* 2014;15:879-87.
27. Chen CH, Nien CK, Yang CC, Yeh YH. Association between nonalcoholic fatty liver disease and coronary artery calcification. *Dig Dis Sci* 2010;55:1752-60.
28. Wong VW, Wong GL, Yip GW, Lo AO, Limquiaco J, Chu WC et al. Coronary artery disease and cardiovascular outcomes in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2011;60:1721-7.

29. Targher G, Mantovani A, Pichiri I, Rigolon R, Dauriz M, Zoppini G et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with an increased prevalence of atrial fibrillation in hospitalized patients with type 2 diabetes. *Clin Sci (Lond)* 2013;125:301-9.
30. Musso G, Cassader M, Rosina F, Gambino R. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Diabetologia* 2012;55:885-904.
31. Gómez-Domínguez E, Gisbert JP, Moreno-Monteagudo JA, García-Buey L, Moreno-Otero R. A pilot study of atorvastatin treatment in dyslipemid, non-alcoholic fatty liver patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1643-7.
32. Méndez-Sánchez N, Chavez-Tapia NC, Almeda-Valdes P, Uribe M. The management of incidental fatty liver found on imaging. What do we need to do? *Am J Gastroenterol* 2018 (in press).

ENFERMEDAD DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO: OPCIONES ACTUALES DE TRATAMIENTO

Dr. Juan M. Mayorquín Aguilar
Dr. Misael Uribe
Dr. Norberto Chávez Tapia

Unidad de Investigación Traslacional, Departamento de Gastroenterología
Fundación Clínica Médica Sur, Ciudad de México, México

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA) es un problema de salud pública debido a su alta prevalencia a nivel mundial, en un metaanálisis reciente se reportó una incidencia de 25%, siendo incluso mayor en Europa del Este y Sudamérica (1). En México, en 2014, reportamos una prevalencia de 26%, lo que lo sitúa como el cuarto país con mayor prevalencia en América sólo detrás de Estados Unidos, Belice y Barbados (2). Estos hallazgos colocan a la EHGNA, en la actualidad, como la primera causa de enfermedad hepática crónica y una de las principales indicaciones de trasplante hepático. Sumado a lo anterior, varios autores concuerdan en que la EHGNA es un factor de riesgo independiente para presentar eventos cardiovasculares con una relación directa con la gravedad del daño hepático (3, 4).

DEFINICIONES E HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD

La enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA) se define como la acumulación anormal de ácidos grasos libres en el parénquima hepático, también denominada como esteatosis hepática, demostrada por estudios de imagen o histología, siempre y cuando se descarten causas secundarias que favorezca el depósito de tejido graso, como son algunos medicamentos, trastornos hereditarios y/o el abuso de alcohol que se define como el consumo de más de 2 bebidas estándar al día para mujeres y más de 3 bebidas al día para hombres, que equivalen a 28 y 42 gramos al día de alcohol puro, respectivamente, durante al menos 2 años, esto de acuerdo con las últimas guías de la Asociación Americana para el Estudio del Hígado (5).

A su vez, la EHGNA se divide por histología en hígado graso no alcohólico (HGNA) y esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). El HGNA se define como la presencia de esteatosis hepática igual o mayor a 5% del total del parénquima hepático, sin evidencia histológica de lesión en los hepatocitos ni fibrosis hepática. Mientras que la EHNA se caracteriza por la presencia de esteatosis hepática, células inflamatorias y lesión de los hepatocitos.

Los pacientes con HGNA, por lo general, tienen un curso benigno, con regresión de la enfermedad en la mayoría de los casos. Sin embargo, alrededor de 10 a 20% de estos pacientes desarrollan EHNA, donde se encuentran células inflamatorias activadas que condicionan daño crónico a los hepatocitos, provocando fibrosis del parénquima hepático. Se sabe que el grado de progresión anual a fibrosis en pacientes con EHNA es de 0.09%, por lo que es bien reconocido que la enfermedad puede progresar a cirrosis hepática y en algunos casos a carcinoma hepatocelular (6).

DIAGNÓSTICO

En general, los pacientes con EHGNA son asintomáticos, por lo que en la mayoría de los casos se diagnostica la enfermedad de manera incidental, ya sea por alteración en las pruebas de función hepática o por observación de esteatosis hepática en estudios de imagen. Por lo que una vez que se identifica al paciente con esteatosis hepática, el siguiente paso crucial es clasificarlo como HGNA o EHNA, debido a que la esteatohepatitis puede progresar a cirrosis hepática con todas sus complicaciones, lo que disminuye la sobrevida en estos sujetos.

Aunque la biopsia hepática es el estudio de elección para diferenciar entre estas dos entidades, no se recomienda de rutina en todos los pacientes con EHGNA debido a su poca disponibilidad, alto costo y morbi-mortalidad periprocedimiento. En la actualidad, la biopsia se encuentra reservada para pacientes con fibrosis avanzada observada por Fibroscan o resonancia magnética con espectroscopia, o bien, que tengan un riesgo alto para esteatohepatitis calculado por herramientas clínicas como el FIB-4 o NAFLD fibrosis score (<http://naflscore.com>) que tienen alta correlación con los hallazgos histológicos (7-10).

TRATAMIENTO

Los pacientes con hígado graso no alcohólico tienen un excelente pronóstico desde el punto de vista hepático, por lo que se debe limitar a tratar las comorbilidades metabólicas asociadas en ellos. En cambio, en pacientes que desarrollan esteatohepatitis no alcohólica, se debe iniciar tratamiento tanto para las comorbilidades como para la enfermedad hepática, con el objetivo de prevenir el desarrollo de cirrosis y carcinoma hepatocelular.

La efectividad de cada uno de los tratamientos en la EHNA se mide en 3 objetivos principales: *a)* disminución del porcentaje de esteatosis hepática, *b)* disminución de la inflamación hepática medida a través del puntaje de actividad de esteatohepatitis (NAS, por sus siglas en inglés), y *c)* disminución o remisión de la fibrosis hepática, este último objetivo se correlaciona de mejor manera con el pronóstico hepático y es considerado el objetivo principal en el tratamiento.

El tratamiento en la EHNA se puede dividir en 2 grandes grupos: farmacológico y no farmacológico. El tratamiento no farmacológico incluye modificaciones en el estilo de vida que consiste principalmente en dieta, ejercicio y pérdida de peso.

Dentro de la dieta, se han descrito varios modelos hipocalóricos con resultados variables, pero sin duda, la dieta mediterránea es la que tiene un número mayor de estudios, debido a que en otros escenarios clínicos ha demostrado disminuir desenlaces cardiovasculares y complicaciones de diabetes mellitus tipo 2, por lo que se cree que puede modificar el curso de la enfermedad y mejorar el pronóstico en pacientes con EHNA. Sin embargo, hasta el momento, la dieta mediterránea como monoterapia no ha demostrado modificar el curso de la enfermedad, por lo que no es una recomendación fuerte en la actualidad (11).

El ejercicio también se ha estudiado en EHNA, en una revisión sistemática publicada en 2016 que incluyó 20 estudios (13 con ejercicio aeróbico y 7 con ejercicio de resistencia) se reportó que el ejercicio logró disminuir la esteatosis hepática en 90% de los pacientes, incluso sin tener pérdida peso, así como los niveles séricos de enzimas hepáticas en un promedio de 10 UI/l (12). Por lo contrario, cuando se analizó el efecto del ejercicio sobre la fibrosis hepática, ésta no tuvo ninguna modificación, por lo que, aunque se recomienda el ejercicio en todos los casos, queda en duda si mejora el pronóstico en estos pacientes (5).

La pérdida de peso es la tercera maniobra no farmacológica que sumada a las anteriores se ha utilizado en el tratamiento de esta condición. El estudio más significativo fue publicado en 2015, un estudio de cohorte prospectivo con 293 pacientes con diagnóstico de EHNA confirmado por biopsia, que se sometieron a ejercicio y dieta con la intención de reducir su peso inicial, con un seguimiento durante 52 semanas, con biopsia al final de la observación. Se reportó que los pacientes que lograron disminuir su peso corporal al menos 5% tuvieron una resolución de la esteatohepatitis en 58% de los casos y una reducción en el puntaje de actividad de esteatohepatitis de 82%, comparado contra 10% y 32%, respectivamente, en pacientes que no lograron disminuir al menos 5% de su peso a pesar de dieta y ejercicio. Con respecto a la fibrosis, en este grupo no se presentó progresión ni regresión de ésta. Cuando analizaron a los pacientes que *lograron una reducción mayor a 10% de su peso corporal, se observó una resolución de la esteatohepatitis en 90% de los casos, e incluso una regresión de la fibrosis en 45%* (13), por lo que las guías de 2018 de la Asociación Americana para el Estudio del Hígado recomiendan en todos los pacientes con EHNA una reducción de peso de menos 5% e idealmente una reducción mayor a 10% (5). Infortunadamente, en este estudio el porcentaje de pacientes que logró una reducción de 5% y 10% de su peso corporal sólo fue de 30% y 10%, respectivamente. Debido a que la disminución de peso no es posible de lograr en todos los pacientes, existe la necesidad de agregar al manejo tratamiento farmacológico que contribuye a disminuir la fibrosis hepática.

En años previos, los fármacos que se han estudiado en el tratamiento de la EHNA son medicamentos que en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 han demostrado disminuir la resistencia a la insulina y mejorar el metabolismo de lípidos, como son la metformina, tiazolidinedionas y análogos del péptido similar a glucagón tipo 1 (GLP1, por sus siglas en inglés).

HIPOGLUCEMIANTES

La metformina es una biguanida que actúa a nivel del adenosín monofosfato (AMP) cíclico mitocondrial, incrementando su actividad, lo que genera glucólisis anaerobia, reduciendo la resistencia a la insulina a nivel hepático y en tejidos periféricos, aumenta la captura y utilización de glucosa, lo que contribuye a disminuir la lipogénesis y gluconeogénesis. Por lo que, teóricamente, podría disminuir la esteatosis a nivel hepático, paso que se considera fundamental en la fisiopatología de esta enfermedad.

Hasta el momento, se han realizado 10 ensayos clínicos con metformina en pacientes con EHNA que fueron incluidos en un metaanálisis en 2013 por Li y colaboradores, donde la metformina versus placebo no demostró mejorar por histología la esteatosis hepática 1.30 (IC 95% 0.41-4.0, I² 47%, p= 0.66), la inflamación hepática 1.08 (IC 95% 0.29-3.99, I²= 39%, p= 0.91) ni la fibrosis hepática 0.93 (IC 95% 0.31-2.83, I²= 0%, p= 0.9). Por lo que en la actualidad, no se recomienda en el tratamiento de la esteatohepatitis no alcohólica (14).

Las tiazolidinedionas es otro grupo de medicamentos hipoglucemiantes que actúan a nivel del receptor proliferador activado de peroxisomas (PPAR) gamma que se localiza en el núcleo celular. Este receptor tiene un papel importante en el metabolismo de los lípidos, en la sensibilidad a la insulina, y, recientemente, se ha relacionado con vías de inflamación y aterosclerosis.

En un metaanálisis publicado en 2017 que incluyó 8 ensayos clínicos donde utilizaron tiazolidinedionas (cinco estudios con pioglitazona y tres estudios con rosiglitazona) con un total de 516 pacientes con diagnóstico histológico de EHNA, la terapia con tiazolidinedionas mejoró la fibrosis avanzada y resolución de la esteatohepatitis tanto en pacientes diabéticos como en no diabéticos (15). En este estudio, por el poco tiempo de seguimiento, no fue posible analizar la incidencia de efectos adversos graves relacionados con las tiazolidinedionas, como son la descompensación de insuficiencia cardíaca, carcinoma de vejiga y osteoporosis reportados en otras series, por lo que se debe analizar el riesgo beneficio al momento de seleccionar este grupo de fármacos como tratamiento a largo plazo (16, 17).

Otro grupo de medicamentos hipoglucemiantes que se han utilizado en pacientes con EHNA son los análogos de GLP1 que tienen como mecanismo de acción estimular a la célula beta pancreática en la secreción de insulina y al mismo tiempo

disminuye la resistencia a la insulina en los tejidos periféricos. En el estudio LEAN se comparó el uso de liraglutide a dosis subcutánea de 1.8 mg al día *versus* placebo, que tenía como objetivo primario la resolución de la esteatohepatitis sin empeoramiento de la fibrosis. Los resultados fueron los siguientes: la resolución de la esteatohepatitis fue mayor en el grupo del liraglutide con un riesgo relativo (RR) de 4.3 (IC 95% 1.0-17.7, $p=0.019$), y menor progresión de fibrosis hepática (RR 0.2, IC 95% 0.1-1.0, $p=0.04$). Estos resultados son atractivos, pero se necesitan más estudios para poder recomendar a los análogos de GLP1 en pacientes con EHNA (18).

ANTIOXIDANTES

El estrés oxidativo se considera un mecanismo clave en la lesión de los hepatocitos y en la progresión a fibrosis de la EHNA. La vitamina E es un antioxidante y se ha investigado como tratamiento para esta enfermedad. Infortunadamente, los estudios que incluyen vitamina E son muy heterogéneos tanto en dosis, criterios de ingreso, uso de otros medicamentos y datos histológicos limitados; a pesar de esto, parece que el uso de vitamina E disminuye los niveles de transaminasas, el grado de esteatosis e inflamación en los hepatocitos.

Un metaanálisis reciente que incluyó 3 ensayos clínicos donde utilizaron vitamina E en pacientes con EHNA demostró que el tratamiento mejoró la esteatosis hepática e inflamación, sin presentar efecto en la fibrosis hepática, por lo que no se puede llegar a una conclusión sobre sus beneficios a largo plazo (19).

NUEVAS TERAPIAS

Agonistas del receptor Farnenoide X (FXR)

Los FXR son receptores nucleares de factores de transcripción, expresados en el hígado, que regulan la sensibilidad a la insulina y participan en el metabolismo de los lípidos. Los ácidos biliares son ligandos naturales de los FXR, se sintetizan en el hígado y aumentan la sensibilidad a la insulina, disminuyen la gluconeogénesis y a los triglicéridos circulantes que se unen a los FXR (20). El ácido obeticólico (AOC) es un ácido biliar sintético que activa al FXR. En un estudio fase IIb se evaluó al AOC con una dosis de 25 mg al día *versus* placebo durante 72 semanas en pacientes EHNA, donde el objetivo primario fue la mejoría histológica sin empeorar la fibrosis, el cual se logró en 45% de los pacientes con ácido obeticólico en comparación con 21% en el grupo placebo, además, se observó una mejoría en la fibrosis en 35% de los pacientes con AOC contra 19% del grupo placebo ($p=0.004$). Sin embargo, la resolución de la EHNA no fue diferente en ambos grupos: 22% vs. 13% ($p=0.08$) (21). Actualmente, se está realizando un ensayo clínico fase III (NCT02548351) en pacientes con EHNA comprobada por biopsia para evaluar el efecto del AOC durante 72 semanas contra placebo, e incluso se planea seguir 6 años más para evaluar la progresión a cirrosis, la necesidad de trasplante hepático y muerte.

Agonistas del receptor activado proliferador de peroxisomas

Los PPAR son factores de transcripción activados por ligandos que regulan varios procesos metabólicos de los lípidos y la homeostasia energética. El PPAR delta se expresa en el hígado donde interviene en la oxidación lipídica. El Elafibranor es una agonista dual del PPAR alfa y delta que mejora la homeostasis de la glucosa y la resistencia a la insulina. En un ensayo clínico fase IIb se evaluaron los efectos del elafibranor a dosis de 80 y 120 mg versus placebo durante 52 semanas. El objetivo final fue la remisión de la EHNA sin empeoramiento de la fibrosis. Sin embargo, los resultados no fueron significativos para la dosis de 80 mg y en la dosis de 120 mg fue significativo en un análisis post hoc cuando se cambió definición de la remisión de la EHNA (22). Actualmente, el estudio RESOLVE-IT (fase III, NCT02704403) se encuentra en desarrollo y se esperan resultados de este estudio multicéntrico para el año 2021.

Antagonista del receptor de quimiocina C-C tipos 2 y 5

La respuesta inflamatoria que se produce ante la lesión de los hepatocitos produce fibrogenesis hepática. Esta respuesta se perpetúa por medio de las células inflamatorias como células de Kupffer, monocitos y macrófagos que activan a las células estelares, las cuales producen fibrosis hepática y expresan receptores de quimiocina C-C tipos 2 y 5.

El cenicriviroc (CVC, por sus siglas en inglés) es un antagonista dual del CCR2 y CCR5 con efectos anti-fibróticos. En un ensayo clínico fase IIb se evaluó los efectos del CVC a dosis de 150 mg versus placebo en el tratamiento de EHNA con fibrosis. El objetivo primario fue la mejoría histológica en la escala NAS en más de 2 puntos sin empeoramiento de la fibrosis; después de 1 año de tratamiento, el CVC no fue superior a placebo en el objetivo primario, pero sí se observó una disminución en el grado de fibrosis hepática versus placebo (23). Por lo que se encuentra en fase de reclutamiento un ensayo clínico fase III (NCT03028740) con este nuevo medicamento.

Inhibidor de la cinasa reguladora de la señal de apoptosis tipo 1

La cinasa reguladora de la señal de apoptosis tipo 1 (ASK 1, por sus siglas en inglés) es un miembro de la familia de las proteínas cinasa. La ASK1 conduce a inflamación hepática, apoptosis de hepatocitos y fibrosis por estrés oxidativo. El selonsertib es un inhibidor selectivo de ASK1, por lo que se realizó un ensayo clínico fase II para evaluar sus efectos a dosis de 6 o 18 mg al día, solo o en combinación con simtuzumab en pacientes con EHNA y fibrosis grado II o III, durante 24 semanas. Simtuzumab, un anticuerpo monoclonal humanizado, fue ineficaz en el tratamiento de la fibrosis. Los pacientes tratados con selonsertib tuvieron mejoría de la fibrosis en 43% en el grupo de 18 mg, de 30% en el grupo de 6 mg y de 20% en el grupo de simtuzumab (24). Por lo que dos estudios fase III están actualmente reclutando pacientes con EHNA y fibrosis fase III (NCT03053050) y cirrosis compensada (NCT03053063) para evaluar los efectos de selonsertib a dosis de 6 y 18 miligramos.

Por el momento, estos nuevos medicamentos no están recomendados por las guías internacionales para el manejo de pacientes con EHNA, por lo que se plantea la duda sobre qué pacientes se beneficiarían de estas terapias. Recientemente, reportamos una clasificación práctica para el manejo de esta enfermedad, la cual se encuentra basada en riesgos y donde establecimos 4 grupos: *a)* pacientes con alto riesgo tanto cardiovascular como de fibrosis hepática, *b)* alto riesgo cardiovascular y bajo riesgo de fibrosis, *c)* bajo riesgo cardiovascular y alto riesgo de fibrosis, *d)* bajo riesgo tanto cardiovascular como de fibrosis hepática (25). Consideramos que los pacientes del grupo C, aunque es el menos prevalente, son quienes se beneficiarían de ser incluidos en ensayos clínicos que utilicen estos nuevos fármacos. Los pacientes del grupo A deben recibir tratamiento farmacológico para sus comorbilidades cardiovasculares y posteriormente revalorar la fibrosis hepática y establecer el procedimiento más apropiado. Los del grupo B deben recibir tratamiento sólo para sus comorbilidades y los del grupo D deben recibir medidas preventivas basadas en cambios en el estilo de vida.

CONCLUSIÓN

La enfermedad de hígado graso no alcohólico ha cobrado importancia en los últimos años debido a que, en la actualidad, es la primera causa de enfermedad hepática crónica y un factor de riesgo independiente de mortalidad. Considerando que la EHNA se encuentra estrechamente relacionada con la obesidad y el síndrome metabólico, se espera que esta enfermedad sea más prevalente en los próximos años favorecida por el sedentarismo a nivel global. El principal desafío en esta enfermedad es la identificación del paciente con riesgo de fibrosis hepática que se beneficiaría de una evaluación completa y un plan de tratamiento con el objetivo de prevenir complicaciones hepáticas y cardiovasculares.

Aunque existen varias opciones terapéuticas, ninguna ha logrado modificar el curso de la enfermedad hasta el momento, por lo que el tratamiento se basa principalmente en modificación del estilo de vida a través de dieta, ejercicio y pérdida de peso y, en algunos casos, se puede considerar agregar tratamiento farmacológico con tiazolidinedionas o vitamina E.

Las nuevas terapéuticas, aunque parecen ser prometedoras, continúan en fases de investigación y por el momento se desconoce si cambiarán la historia natural de la enfermedad.

REFERENCIAS

1. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016;64:73-84.
2. López-Velázquez JA, Silva-Vidal KV, Ponciano-Rodríguez G et al. The prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the Americas. *Ann Hepatol* 2014;13:166-78.
3. Sung KC, Ryan MC, Wilson AM. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with increased cardiovascular risk in a large cohort of non-obese Asian subjects. *Atherosclerosis* 2009;203:581-6.
4. Sánchez-Jiménez BA, Brizuela-Alcántara D, Ramos-Ostos MH. Both alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis association with cardiovascular risk and liver fibrosis. *Alcohol* 2018;69:63-67.
5. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018;67:328-357.
6. Diehl AM, Day C. Cause, Pathogenesis, and treatment of nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med* 2017;377:2063-2072.
7. Musso G, Gambino R, Cassader M et al. Meta-analysis: Natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med* 2011;43:617-649.
8. Imajo K, Kessoku T, Honda Y et al. Magnetic resonance imaging more accurately classifies steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease than transient elastography. *Gastroenterology* 2016;150:626-637.
9. Pérez-Gutiérrez OZ, Hernández-Rocha C, Candia-Balboa RA et al. Validation study of systems for noninvasive diagnosis of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease in Latin population. *Ann Hepatol* 2013;12:416-424.
10. Vuppalanchi R, Siddiqui MS, Hallinan EK et al. Transient elastography is feasible with high success rate for evaluation of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in a multicenter setting. *Hepatology* 2015;62:1290.
11. Anania C, Perla FM, Olivero F et al. Mediterranean diet and nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2018;24:2083-2094.
12. Hashida R, Kawaguchi T, Bekki M. Aerobic versus Resistance Exercise in Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review. *J Hepatol* 2017;66:142-152.
13. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L et al. Weight loss via lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015;149:367-378.
14. Li Y, Liu L, Wang B et al. Metformin in nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Biomed Rep* 2013;1:57-64.
15. Musso G, Cassader M, Paschetta E et al. Thiazolidinediones and Advanced Liver Fibrosis in Nonalcoholic Steatohepatitis. A Meta-analysis. *JAMA* 2017;177:633-640.
16. Soccio RE, Chen ER, Lazar MA. Thiazolidinediones and the promise of insulin sensitization in type 2 diabetes. *Cell Metab.* 2014;20:573-91.

17. Lewis JD, Habel LA, Quesenberry CP et al. Pioglitazone use and risk of bladder cancer and other common cancers in persons with diabetes. *JAMA* 2015;314:265-77.
18. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): A multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2016;387:679-690.
19. Lombardi R, Onali S, Thorburn D et al. Pharmacological interventions for non-alcohol related fatty liver disease (NAFLD): An attempted network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;30(3):CD011640.
20. Juárez-Hernández E, Chávez-Tapia NC, Uribe M et al. Role of bioactive fatty acids in nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr J* 2016;15:72.
21. Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): A multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385:956-965.
22. Ratziu V, Harrison SA, Francque S et al. Elafibranor, an agonist of the peroxisome proliferator-activated receptor-alpha and -delta, induces resolution of nonalcoholic steatohepatitis without fibrosis worsening. *Gastroenterology* 2016;150:1147-1159.
23. Friedman SL, Ratziu V, Harrison SA et al. A randomized, placebo-controlled trial of cenicriviroc for treatment of nonalcoholic steatohepatitis with fibrosis. *Hepatology* 2018;67:1754-1767.
24. Loomba R, Lawitz E, Mantry PS et al. The ASK1 inhibitor selonsertib in patients with nonalcoholic steatohepatitis: A randomized, phase 2 trial. *Hepatology* 2018;67:549-559.
25. Méndez-Sánchez N, Chavez-Tapia NC, Almeda-Valdes P. The management of incidental fatty liver found on imaging. What do we need to do? *Am J Gastroenterol.* 2018;16. <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0047-2>

EL FUTURO DEL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD POR HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

Dr. José Alberto González Regueiro

Dr. Aldo Torre Delgadillo

Departamento de Gastroenterología
Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”
Ciudad de México, México

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) es hoy en día la forma más frecuente de enfermedad hepática, se estima que afecta aproximadamente a 30% de la población y se prevé que para el año 2030 superará a la infección crónica por virus de hepatitis C como la principal indicación de trasplante hepático (1, 2).

Esta enfermedad se caracteriza por la acumulación excesiva de grasa a nivel hepático (esteatosis en >5% de los hepatocitos), se asocia con la presencia de resistencia a la insulina y otras comorbilidades como obesidad, dislipidemia, hipertensión, diabetes mellitus y síndrome metabólico. La patogenia de la EHGNA incluye el estrés metabólico asociado a la resistencia a la insulina que desencadena estrés celular por las especies reactivas de oxígeno y la respuesta de las proteínas mal plegadas que conlleva a la activación de las vías inflamatorias y fibróticas a nivel hepático.

La EHGNA comprende dos fenotipos distintos: el hígado graso no alcohólico (HGNA) y la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), que tienen pronósticos diferentes en relación con el desarrollo de fibrosis, cirrosis y carcinoma hepatocelular. La HGNA y la EHNA progresan a la cirrosis en 2-3% y 15-20% de los pacientes, respectivamente, en un periodo de 10 a 20 años (3). Esta condición también se asocia con una mayor mortalidad relacionada con enfermedades cardiovasculares, cáncer y la propia enfermedad hepática.

El desafío en el diagnóstico se debe a que la mayoría de los pacientes son asintomáticos y generalmente se identifican mediante estudios de laboratorio de rutina que muestran enzimas hepáticas elevadas o por estudios de imagen donde se evidencia la presencia de esteatosis. Es importante considerar que un porcentaje de pacientes puede tener enzimas hepáticas normales y permanecer sin diagnosticarse. Por tanto, la identificación de pacientes que podrían estar en mayor riesgo de resultados adversos es fundamental y deben ser priorizados para recibir tratamiento.

El objetivo del tratamiento es detener la progresión de la inflamación y necrosis hepática, que producen subsecuentemente fibrosis, cirrosis y carcinoma hepatocelular. Las intervenciones en el estilo de vida, como la restricción calórica de la dieta y el ejercicio, son la piedra angular del tratamiento, pero pueden ser difíciles de lograr y mantener a lo largo del tiempo, lo que destaca la necesidad de utilizar terapias farmacológicas, sobre todo en pacientes que tienen más probabilidades de obtener un beneficio. La eficacia de la vitamina E y la pioglitazona se ha demostrado en la EHNA; sin embargo, hoy en día, no existe un fármaco aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento (4, 5). Por tanto, es una prioridad de salud pública desarrollar medidas efectivas para la identificación y el tratamiento de esta enfermedad.

En un futuro cercano, las terapias innovadoras estarán dirigidas a mejorar cuatro vías principales de la enfermedad, como son: *a)* el estado metabólico o la acumulación de grasa, *b)* el estrés oxidativo, la inflamación y la apoptosis, *c)* los microbiomas intestinales y la endotoxemia metabólica, y *d)* la fibrosis hepática. Actualmente, existen múltiples ensayos clínicos sobre diversos agentes farmacológicos donde se está valorando su eficacia en el tratamiento de la EHGNA y se espera en los próximos años la aprobación de las primeras terapias. Hay cuatro medicamentos (ácido obeticólico, elafibranor, cenicriviroc y selonsertib) que ya se encuentran en estudios fase 3. La aprobación de estos nuevos fármacos acarreará grandes cambios en el manejo de la enfermedad, provocando un giro hacia una terapia personalizada de la EHGNA, donde el clínico deberá determinar cuál de estas vías es el objetivo terapéutico más oportuno para cada uno de sus pacientes y así podrá elegir el fármaco más apropiado.

¿A QUIÉN DEBEMOS TRATAR?

La pregunta más difícil de responder es cuál será la población objetivo del tratamiento farmacológico para la EHGNA. La complicación más temida de la enfermedad es la progresión de la fibrosis que conduce a la cirrosis. La balonización de los hepatocitos y un mayor grado de fibrosis en la biopsia hepática se asocian con un mayor riesgo de progresión a cirrosis (6, 7). Infortunadamente, no existen métodos no invasivos para la identificación de estos hallazgos, sin embargo, la presencia de algunas características clínicas y la utilización de métodos no invasivos (FIB-4, NFS, APRI, FibroTest, FibroMeter, Hepascore, ELF, VCTE, MRE) pueden identificar a aquellos pacientes con fibrosis avanzada con relativa exactitud y clasificarlos en una categoría de bajo riesgo, riesgo intermedio y alto riesgo en relación con la probabilidad de desarrollar resultados clínicos adversos por la enfermedad hepática (8).

Actualmente, la estrategia terapéutica consiste en tratar la esteatohepatitis, en especial si existe fibrosis concomitante, y las comorbilidades metabólicas asociadas. La guía de la EASL considera que los fármacos deben considerarse para pacientes con EHNA con fibrosis en estadio 2 o superior y con fibrosis en estadio temprano con alto riesgo

de progresión de la fibrosis (edad avanzada, diabetes, síndrome metabólico, aumento de ALT y alta actividad necroinflamatoria) (9). La guía de la AASLD también sugiere que la terapia farmacológica debe limitarse a los pacientes con EHNA y fibrosis (10).

EL ESTADO METABÓLICO O LA ACUMULACIÓN DE GRASA

La progresión de la EHGNA depende de una serie de procesos metabólicos en el hígado. Los medicamentos en esta categoría tienen como objetivo reducir la acumulación de grasa hepática y el estrés metabólico resultante.

Los receptores activadores del proliferador de peroxisomas (PPAR) son receptores nucleares que unen a ácidos grasos y derivados de ácidos grasos para regular una serie de procesos metabólicos. Los tres PPARs α , δ , y γ difieren en su distribución tisular y la selectividad de su ligando. PPAR- α , expresado en el hígado, el tejido adiposo y el corazón, regula positivamente la expresión de los genes implicados en la gluconeogénesis, la β -oxidación y el transporte de lípidos. PPAR- δ , también ampliamente expresado en muchos tejidos, disminuye la gluconeogénesis hepática, la oxidación de los ácidos grasos, mejora la sensibilidad a la insulina e inhibe la activación de los macrófagos y células de Kupffer. PPAR- γ se expresa principalmente en el tejido adiposo y regula el metabolismo de la glucosa, la lipogénesis y la diferenciación del tejido adiposo.

Las tiazolidinedionas, agonistas selectivos del PPAR- γ , actúan mejorando la resistencia a la insulina. Estos agentes promueven la redistribución de la grasa hacia el tejido adiposo y aumentan los niveles de adiponectina, que tiene propiedades sensibilizantes a la insulina. Múltiples ensayos clínicos han evaluado su utilidad para el tratamiento de la EHNA y han demostrado una mejoría en la esteatosis, en la balonización de los hepatocitos y la inflamación; sin embargo, no reportan una mejoría en la fibrosis. Posteriormente, un metaanálisis reciente reveló que las tiazolidinedionas sí mejoran la fibrosis en cualquier estadio, la fibrosis avanzada y la esteatohepatitis (5). Las principales limitaciones de estos agentes son su seguridad a largo plazo, debido a que se han asociado a un mayor riesgo de cáncer de vejiga, el aumento de peso, mayor edema de miembros inferiores y el desarrollo de insuficiencia cardíaca congestiva. La necesidad de una terapia a largo plazo en pacientes con EHNA limita la utilidad de estos fármacos por la gran cantidad de efectos adversos, sin embargo, las guías internacionales los recomiendan como agentes farmacológicos de primera línea para el tratamiento de la esteatohepatitis no alcohólica.

El elafibranor, un agonista dual del PPAR- α/δ , es un prometedor agente antiinflamatorio y antifibrótico. Un análisis *post hoc* de un estudio fase 2 (GOLDEN-505) sugirió que es efectivo en pacientes con EHNA y fibrosis avanzada (11). Actualmente, un ensayo clínico fase 3 está evaluando su eficacia en pacientes con EHNA y fibrosis. Los primeros estudios de saroglitazar, un agonista dual del PPAR- α/γ , también indican que puede

ser potencialmente beneficioso, pero hace falta conocer los resultados de los ensayos clínicos fase 2 y fase 3 que se están llevando a cabo en la actualidad.

El ácido obeticolico, un agonista sintético del receptor farnesoide X de ácidos biliares, puede regular negativamente su síntesis, disminuir la gluconeogénesis hepática y la lipogénesis a través del receptor farnesoide X (FXR). En un ensayo clínico fase 2 (estudio FLINT) en el que participaron pacientes con EHNA sin cirrosis, se demostró que el ácido obeticolico logró una disminución del índice de masa corporal y en la fibrosis hepática, así como una mejoría a nivel histológico (12). Un ensayo clínico fase 3 para valorar la eficacia del ácido obeticolico en pacientes con EHNA sin cirrosis se ha iniciado recientemente.

La metformina también ha evidenciado mejorar la resistencia a la insulina y revertir la hepatomegalia, la esteatosis y las alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático. En el estudio TONIC, los pacientes que recibieron metformina no tuvieron efectos benéficos sobre ninguno de los parámetros histológicos de la EHNA; por ende, la evidencia actual no respalda su uso para el tratamiento de ésta (13).

Los análogos del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1), una nueva clase de agentes para el tratamiento de la diabetes, mejoran la sensibilidad a la insulina y aumenta la captación de glucosa hepática y la producción de glucógeno. Un ensayo clínico fase 2 (estudio LEAN) ha investigado a la liraglutida en pacientes con EHNA y ha demostrado ser mejor que el placebo para lograr la resolución histológica (14). La actividad de GLP-1 también se puede aumentar mediante la inhibición de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), una enzima que degrada el GLP-1. Un estudio con sitagliptina en pacientes con EHNA y prediabetes o diabetes no mostró ninguna mejora en la esteatosis hepática, las enzimas hepáticas o la fibrosis, por lo que parece no ser beneficiosa en el tratamiento de la EHNA (15).

Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2, la clase más nueva de medicamentos para la diabetes, en un estudio retrospectivo demostraron que la ipraglifozina en pacientes con EHNA y diabetes lograron una disminución en el peso corporal, las cifras de ALT y el índice FIB-4 (16). Sin embargo, se necesitan más estudios para valorar la utilidad de los inhibidores de SGLT-2 en el tratamiento de la enfermedad por hígado graso no alcohólico.

Se han estudiado también múltiples agentes reductores de lípidos en pacientes con EHNA basándose en la creencia de que la lesión hepática es causada en gran medida por una acumulación inadecuada de lípidos y por la lipotoxicidad. Sin embargo, faltan mejores estudios para apoyar su uso en el tratamiento de la esteatohepatitis no alcohólica.

EL ESTRÉS OXIDATIVO, LA INFLAMACIÓN Y LA APOPTOSIS

La esteatosis hepática se caracteriza por un aumento en la β -oxidación de los ácidos grasos y el estrés oxidativo, que conduce a la generación de especies reactivas de oxígeno, disfunciones mitocondriales, alteración en la regulación del ciclo celular y disminución de la viabilidad celular. Las terapias con el objetivo de detener las vías del estrés oxidativo y de la respuesta inflamatoria han demostrado su utilidad como terapia para la esteatohepatitis no alcohólica.

La vitamina E, un potente antioxidante eliminador de radicales libres, ha demostrado en grandes ensayos clínicos aleatorizados, como el TONIC, el FLINT y el PIVENS, sus efectos benéficos en pacientes con EHNA (17). Esta vitamina liposoluble mejora las cifras séricas de enzimas hepáticas, la esteatosis, la inflamación y la balonización de los hepatocitos; sin embargo, no tiene efecto sobre la fibrosis. En lo que respecta a la seguridad, existen datos contradictorios y algunos estudios sugieren un aumento en la mortalidad y mayor riesgo de cáncer de próstata (18, 19). Actualmente, la vitamina E se recomienda por las guías internacionales como una terapia farmacológica de primera línea para la esteatohepatitis no alcohólica.

El cenicriviroc (CVC), un antagonista del receptor de quimiocina CCR2 y CCR5, se ha desarrollado para atacar principalmente a la inflamación. Este agente también tiene efectos antifibróticos y mejora la sensibilidad a la insulina. Se ha visto previamente que las citocinas CCL2 y CCL5 están implicadas en la resistencia a la insulina y la migración, activación y proliferación de las células estrelladas hepáticas productoras de colágeno. El ensayo clínico fase 2b (CENTAUR) en su primer análisis interino a un año de seguimiento, demostró una mejoría significativa en el estadio de fibrosis en pacientes con EHNA en el grupo de tratamiento con cenicriviroc (20). Un ensayo clínico fase 3 denominado AURORA está actualmente en curso evaluando la eficacia y seguridad de este fármaco en el tratamiento de la EHNA con fibrosis.

El emricasan, un inhibidor irreversible de la proteasa de la caspasa, se ha desarrollado para acometer la apoptosis, esto debido a que la EHNA se caracteriza por una mayor activación de las caspasas y citocinas proinflamatorias que conducen a la apoptosis y propagación de la lesión hepática. En un estudio fase 2 de personas con EHNA se vio que el emricasan logró una disminución de las enzimas hepáticas y de los fragmentos de citoqueratina 18, un marcador de apoptosis de los hepatocitos (21). En este momento se están llevando a cabo dos ensayos clínicos fase 2 llamados ENCORE-NF y ENCORE-PH, de emricasan contra placebo, para evaluar su eficacia en pacientes con EHNA con fibrosis y cirrosis, respectivamente.

El selonsertib (GS-4997), un inhibidor de la cinasa 1 (ASK1) y regulador de la señal de apoptosis se activa por TNF- α extracelular, estrés oxidativo intracelular o estrés del retículo endoplásmico e inicia la vía p38/JNK, que resulta en apoptosis y fibrosis. Se

ha demostrado previamente en un ensayo clínico fase 2 que el selonsertib puede reducir el estadio de fibrosis, la rigidez hepática y la probabilidad de progresar a cirrosis en pacientes con EHNA (22). Actualmente, existen dos ensayos clínicos fase 3 que evalúan la eficacia de selonsertib en revertir la fibrosis. El estudio STELLAR-3 evalúa pacientes con EHNA y fibrosis avanzada, y el ensayo clínico STELLAR-4 a pacientes con EHNA y cirrosis.

LOS MICROBIOMAS INTESTINALES Y LA ENDOTOXEMIA METABÓLICA

Varios estudios indican que el microbioma intestinal desempeña un papel importante en la patogénesis de la resistencia a la insulina y la EHGNA. Esta última se ha visto asociada con una mayor permeabilidad intestinal, que permite el transporte de metabolitos intestinales y productos bacterianos a la circulación portal. También parece que se activa una serie de vías dentro del eje hígado-intestino, que incluyen la producción de lipopolisacáridos, la producción de alcohol endógeno y la conversión de fosfatidilcolina dietética en colina y trimetilamina hepatotóxica. Por lo anterior, se ha asumido que cambiar la composición del microbioma intestinal podría ser beneficioso.

La obesidad se asocia con una disminución de *firmicutes* y un aumento de los *bacteroides*. Los estudios con probióticos sugieren una mejora en las enzimas hepáticas, pero no hay suficientes estudios sobre su utilidad en la EHGNA (23). Un pequeño estudio con Orlistat demostró que la pérdida de peso está asociada con una reducción de la esteatosis hepática, sin embargo, el impacto en la esteatohepatitis y su capacidad para retrasar la progresión a cirrosis se desconoce (24).

El IMM-124e y el IMM-24e, un extracto de calostro bovino enriquecido con IgG contra los lipopolisacáridos, se ha visto que mejora la sensibilidad a la insulina, el control glucémico y las enzimas hepáticas en pacientes con EHNA (25). Actualmente, se lleva a cabo un ensayo clínico fase 2 para confirmar estos resultados y evaluar su utilidad en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica.

La solitromicina, un antibiótico macrólido de nueva generación con propiedades antiinflamatorias, ha mostrado mejoría en la EHNA en estudios en animales y en la actualidad se estudia en humanos en un ensayo clínico fase 2 (26).

El JKB-121, un antagonista débil del receptor tipo Toll 4 (TLR4), ha demostrado que previene la inflamación hepática inducida por lipopolisacáridos en un modelo murino de EHGNA. La inhibición de la vía de señalización del TLR4 puede proporcionar una terapia eficaz en la prevención de la inflamación y la fibrosis hepática en pacientes con EHNA (27). Está en curso también un ensayo clínico fase 2 de JKB-121 para el tratamiento de la esteatohepatitis no alcohólica.

FIBROSIS HEPÁTICA

La lesión hepática en curso y la inflamación crónica del hígado causada por diferentes vías generalmente conducen a la fibrosis hepática, el determinante más importante de mortalidad en pacientes con EHNA. Los antifibróticos en la EHNA pretenden contrarrestar la fibrosis progresiva y las complicaciones resultantes a través del bloqueo de las vías fibróticas o mediante la promoción de la reversión de la fibrosis.

El simtuzumab, un anticuerpo monoclonal contra la proteína tipo lisil oxidasa 2 (LOXL 2) relacionada con la deposición de colágeno y elastina de tipo 1 en la matriz extracelular y que está regulada al alza en los hepatocitos, fue evaluado en ensayos clínicos fase 2, infortunadamente, se vio que no aporta un beneficio adicional sobre el inhibidor de ASK1 (selonsertib) para mejorar la fibrosis hepática. Por tanto, fue retirado como uno de los candidatos para el tratamiento de la EHNA (22).

Un antagonista de la galectina-3, el GR-MD-02, ha demostrado efectos positivos sobre la mejora de la fibrosis en modelos animales con EHNA (28). La expresión de la galectina-3 se encuentra aumentada en pacientes con EHNA y se ha visto que es un participante esencial en el desarrollo de fibrosis hepática. Ahora se está evaluando su eficacia en dos ensayos clínicos fase 2 de pacientes con EHNA con fibrosis avanzada y cirrosis, respectivamente.

REFERENCIAS

1. Younossi Zm, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence and outcomes. *Hepatology* 2016;64:73-84.
2. Goldberg D, Ditah IC, Saeian K, Lalehzari M, Aronsohn A, Gorospe EC, Charlton M. Changes in the prevalences of hepatitis C virus infection, nonalcoholic steatohepatitis, and alcoholic liver disease among patients with cirrhosis or liver failure on the waitlist for liver transplantation. *Gastroenterology* 2017;152:1090-1099.
3. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Non-alcoholic fatty liver disease: A spectrum of clinical a pathological severity. *Gastroenterology* 1999;116:1413-1419.
4. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010;262:1675-1685.
5. Musso G, Cassader M, Paschetta E, Gambino R. Thiazolidinediones and advanced liver fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis: A meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2017;177:633-640.
6. Younossi ZM, Stepanova M, Rafiq N et al. Pathologic criteria for nonalcoholic steatohepatitis: Interprotocol agreement and ability to predict liver-related mortality. *Hepatology* 2011;53:1874-1882.

7. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Belt P, Neuschwander-Tetri BA, NASH CRN. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: Distinct clinicopathologic meanings. *Hepatology* 2011;53:810-820.
8. Vilar-Gomez E, Chalasani N. Non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease: Clinical prediction rules and blood-based biomarkers. *J Hepatol* 2018;68:305-315.
9. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical practice guideline for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016;64:1388-1402.
10. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018;67:328-357.
11. Ratzu V, Harrison SA, Francque S et al. Elafibrinor, an agonist of the peroxisome proliferator-activated receptor- α and - δ , induces resolution of nonalcoholic steatohepatitis without fibrosis worsening. *Gastroenterology* 2016;150:1147-1159.
12. Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): A multicentre, randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385:956-965.
13. Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: The TONIC randomized controlled trials. *JAMA* 2011;305:1659-1668.
14. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2016;387:679-690.
15. Cui J, Philo L, Nguyen P et al. Sitagliptin vs. placebo for non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. *J Hepatol* 2016;65:369-376.
16. Ohki T, Akihiro I, Kondo M. SGLT-2 inhibitors improved liver inflammation and fibrosis of NAFLD patients with type 2 diabetes mellitus with a favorable effect of weight reduction. *Hepatology* 2016;64:582A.
17. Kowdley KV, Wilson LA, Van Natta ML, Pai RK, Sanyal AJ, NASH CRN. Efficacy and safety of vitamin E for nonalcoholic steatohepatitis: Combined analysis of three controlled trials. *J Hepatol* 2015;62:S268.
18. Miller ER, Pastor-Barriuso R, Dalai D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: High-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2005;142:37-46.
19. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: The selenium and vitamin E cancer prevention trial (SELECT). *JAMA* 2009;301:39-51.
20. Friedman SL, Ratzu V, Harrison SA et al. A randomized, placebo-controlled trial of cenicriviroc for treatment of nonalcoholic steatohepatitis with fibrosis. *Hepatology* 2018;67:1754-1767.

21. Shiffman M, Freilich B, Vuppalanchi R et al. A placebo-controlled, multicenter, double-blind, randomised trial of emricasan in subjects with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and raised transaminases. *J Hepatol* 2015;62:S282.
22. Loomba R, Lawitz E, Mantry PS et al. The ASK1 inhibitor selonsertib in patients with nonalcoholic steatohepatitis: A randomized, phase 2 trial. *Hepatology* 2018;67:549-559.
23. Abenavoli L, Scarpellini E, Rouabhia S, Balsano C, Lizza F. Probiotics in non-alcoholic fatty liver disease: Which and when. *Ann Hepatol* 2013;12:357-363.
24. Harrison SA, Fecht W, Brunt EM, Neuschwander-Tetri BA. Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: A randomized, prospective trial. *Hepatology* 2009;49:80-86.
25. Mizrahi M, Shabat Y, Ben Ya'acov A et al. Alleviation of insulin resistance and liver damage by oral administration on Imm123-E is mediated by increased Tregs and associated with increased serum GLP-1 and adiponectin: results of a phase I/II clinical trial in NASH. *J Inflamm Res* 2012;5:141-150.
26. Fernandes P. Mechanism of anti-NASH effects of Solithromycin in a predictive NASH HCC mouse model. *Hepatology* 2015;62:1301A-A.
27. Rivera CA, Adegboyega P, van Rooijen N, Tagalicud A, Allman M, Wallace M. Toll-like receptor-4 signaling and Kupffer cells play pivotal roles in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2007;47:571-579.
28. Traber PG, Zomer E. Therapy of experimental NASH and fibrosis with galectin inhibitors. *PLoS One* 2013;8:e83481.

TERAPIAS A FUTURO EN INFECCIÓN CRÓNICA POR VIRUS DE HEPATITIS B

Dra. Juanita Pérez Escobar

Dr. Daniel A. Calle Rodas

Departamento de Gastroenterología
Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”
Ciudad de México, México

INTRODUCCIÓN

El Virus de la Hepatitis B (VHB) es un importante problema de salud pública y de las principales causas de hepatitis crónicas, cirrosis y carcinoma hepatocelular (CHC) alrededor del mundo.

La prevalencia de antígeno de superficie de virus de hepatitis B (HBsAg) en la población en general se encuentra en un rango de 2-20% (1). El riesgo estimado para desarrollar cirrosis, falla hepática o CHC en pacientes con VHB es tan alto como 15-40% (2).

A pesar de que la amplia implementación universal de la vacunación neonatal ha disminuido la incidencia de la infección por VHB, actualmente, más de 350 millones de adultos están viviendo con el VHB crónico, de los cuales 25% morirá por complicaciones relacionadas con el hígado: cáncer o falla hepática.

Actualmente, se dispone de Interferón α y análogos de nucleótidos para el manejo de VHB, sin embargo, los pacientes a menudo requieren terapias a lo largo de la vida y la cura todavía sigue siendo un reto (3). Muchos programas de investigación se están realizando para desarrollar nuevos conceptos de tratamiento que se concentre en el aclaramiento de HBsAg en una proporción significativa de pacientes.

Muchas definiciones de cura han sido propuestas en varios grupos de trabajo internacional. Una verdadera cura podría no ser factible porque el ADN del VHB está integrado en el genoma del huésped.

Las nuevas opciones de tratamiento que se encuentran en evaluaciones pre-clínicas y clínicas tempranas pueden ser categorizadas en antivirales directos y agentes inmunoterapéuticos (4).

Tabla 1. Nuevos agentes para la terapia para Hepatitis B crónica*

Objetivo	Modo de acción	Componente	Ensayo Clínico
AAD			
NTPC VHB polimerasa	Inhibidor de entrada Inhibidor de Polimerasa	Myrcludex-B Alafenamida de Tenofovir (GS-7340)	Fase IIa Fase III
cccDNA	Sitio específico de enclavage de DNA Inhibición de conversión DNA circular a cccDNA Inhibición de ensamblaje de nucleocápside Inhibidor de la cápside	ZFN, TALEN, CRISPR /Cas	Preclínico
		CCC-0975, CCC-0346	Preclínico
		AT-61, AT130, Bay 41-4109	Preclínico
		NVR-1221	Fase Ia
RNA VHB	Disminuir el RNA VHB, proteínas virales y el DNA de VHB	ARC-520	Fase IIa
HBsAg	Bloqueo de secreción HBsAg	REP 9 AC	Fase II
HTA			
Inmunidad innata	Induce APOBEC3A y APOBEC3B	Receptor agonista de Linfotóxina-β	Preclínico
	Estimulación de interferón exógeno	Agonista receptor Toll-Like (TLR) (GS-9620)	Fase II
Inmunidad adaptativa	Vacunas terapéuticas	GS-4774 DV601 TG1050	Fase II Fase Ib Fase I
	Inhibidor del punto de control para activar las células T CD8+	Inhibidor de muerte programada -1 (PD-1)	Preclínico

APOBEC, enzima editora apolipoproteína B mRNA, catalítica polipéptido 3A y 3B; cccDNA, DNA covalente, cerrado, circular; repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente interespaciadas (CRISPR) y CRISPR asociado a sistemas (Cas), AAD antivirales de acción directa; VHB, virus de hepatitis B; HTA, agentes dirigidos a objetivos del huésped; NTPC contransportador polipéptido sodio-taurocolato; TALEN, efector tipo activador transcripción de nucleasas; ZFN zinc-finger nucleasas. *Tomado de Lin, C. et al. Review article: novel therapies for hepatitis B virus cure- advances and perspectives. 2016. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. /Volume 44, Issue 3.

ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA (AAD)

Potentes inhibidores de la polimerasa

Alafenamida de Tenofovir (GS-7340 o TAF) es una prodroga de segunda generación del Tenofovir y es predominantemente metabolizada intracelularmente a Difosfato de Tenofovir. No tiene transporte renal, lo que puede reducir el riesgo de afectación de la función renal. En estudios recientes randomizados fase 3, la eficacia de TAF a la semana 48 en la respuesta virológica fue no inferior a Tenofovir (TDF), tanto para pacientes HBeAg positivos como negativos. Pacientes con TAF tuvieron mejoría tanto en la función renal como seguridad en el metabolismo óseo en comparación con el TDF (5, 6).

Besifovir (LB80380) es un novedoso y potente análogo de guanosina con rápida fosforilación intracelular para inhibir la replicación del VHB. También tiene actividad potente contra la actividad de VHB resistente a los análogos de nucleótidos aprobados. En un ensayo multicéntrico randomizado, no hubo diferencias en la eficacia de supresión viral y seroconversión de HBeAg entre la terapia con Besifovir y Entecavir (7, 8).

A pesar de que TAF y Besifovir proveen tratamiento efectivo y seguro, no actúan directamente afectando el cccDNA intrahepático.

Inhibidores de la entrada de VHB

El contrantransportador polipéptido de sodio-taurocolato (NTPC) ha sido recientemente reconocido como el receptor de entrada tanto de VHB como el virus de la Hepatitis D (VHD). Sales biliares conjugadas (ejemplo: taurocolato, ezetimiba) y otras moléculas son sustratos de NTPC (9).

Myrcludex-B, un polipéptido sintético derivado del dominio pre-S1 de la proteína de la envoltura del VHB dirigida a NTPC, ha sido desarrollado y se ha demostrado que inhibe la entrada del VHB. En ratones inmunodeficientes infectados con VHB, el tratamiento con Myrcludex-B redujo la carga viral del suero y las concentraciones de HBsAg. Aunque los resultados del ensayo clínico fase IIa están pendientes, el efecto combinado de Myrcludex-B y el de los agentes antivirales serían complementarios en el control de la infección por VHB (10).

Inhibidores de cccDNA

Las nucleasas de sitio específico de diseño cambian con precisión el genoma con el consecuente potencial de inhibir la replicación de VHB. Los tres diseños más comúnmente usados son: las proteínas de unión de ADN dirigidas a cccDNA, el Zinc-finger nucleasa (ZFN), el efector de tipo transcriptor de nucleasas (TALEN) y el grupo guiado por ARN en repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente interespaciadas (CRISPR) y el CRISPR asociado a proteínas endonucleasas (Cas).

La ZFN específica para VHB ha demostrado ser efectiva en la escisión del ADN dentro de las células cultivadas (11). TALEN también usa dominios de unión de ADN personalizables que reconocen los sitios específicos del VHB para introducir mutaciones de cambio en genes del virus. En un estudio *in vitro*, TALEN redujo la producción de proteína viral pregenómica (12).

El sistema CRISPR/Cas también es un genoma programable que se guía hacia la secuencia de ADN a través de un único ARN guía quimérico (13).

Inhibidores del ensamblaje de nucleocápside

Varios componentes potencialmente efectivos en la inhibición de la nucleocápside han sido identificados. Derivados de fenilpropenamida (AT-61, AT30) (14) y derivados de sulfamoylbenzamida (15) previenen la encapsidación del ARN pregenómico en la nucleocápside. Heteroaryldihydropyrimidinas (Bay 41-4109) pueden inducir un ensamblaje inapropiado (16). Como la inhibición del ensamblaje de la nucleocápside ocurre en el paso previo a la síntesis del ADN viral, estos inhibidores son efectivos contra el VHB tipo salvaje, así como resistente a los análogos de nucleótidos (15).

Interferencia del ARN (ARNi) dirigida a la expresión de los genes del VHB

Los altos niveles de antígenos virales pueden contribuir al agotamiento y disfunción de las células T específicas del VHB. La reducción o interrupción de la expresión de los genes del VHB puede conducir a la restauración de la inmunidad.

El ARNi es un proceso mediante el cual pequeñas moléculas 21-25 nucleótidos inducen el silenciamiento génico en el nivel postranscripcional para destruir eficazmente la expresión de genes de interés (3).

Tanto en modelos de cultivos y en ratones, los estudios han mostrado que el ARNi liberado como una expresión plásmido, es capaz de inhibir todos los pasos de la replicación de VHB.

Actualmente, un estudio fase 2, placebo controlado, dosis escalada con la formulación DPC-NACG-ARC-520 fue iniciado en hepatitis crónica B HBeAg negativo, cuya viremia fue controlada con entecavir y mostró disminución en 50% de los niveles de HBsAg, comparado con pacientes placebo.

Inhibidores de liberación de HBsAg

REP 2055 (REP9AC) es un polímero de ácido nucleico. En un estudio *in vivo* de patos con persistente infección con VHB, REP 2055 condujo a una reducción rápida inicial de HBsAg en suero. Este efecto puede estar relacionado con la habilidad de REP 2055 para bloquear la liberación de HBsAg desde los hepatocitos infectados (18).

AGENTES DIRECTOS CONTRA OBJETIVOS DEL HUESPED

Potenciadores inmunes

Las terapias inmunomoduladoras ejercen un rol crítico en el aclaramiento del VHB en las células infectadas (19). Lucifora et al. reportaron recientemente que los agonistas del receptor de linfotóxina- β activan la enzima editora apolipoproteína B de mRNA, polipéptido 3A (APOBEC3A) catalítica y APOBEC3B deaminasa citidina en células infectadas con VHB, induciendo degradación no citolítica del cccDNA (20). Los agonistas de receptores de linfotóxina- β , en combinación con los análogos nucleótidos y otros agentes antivirales, podrían ser usados como una potencial estrategia anti-VHB.

Los receptores Toll-like (TLR) pertenecen a la clase de receptores conocidos como receptores de patrón de reconocimiento (PRR), un componente importante de las defensas inmune innata. Estos receptores sensan la presencia de patógenos externos y son el disparador de liberación de las citosinas inflamatorias para inducir el estado antimicrobial y facilitar la respuesta de inmunidad adaptativa subsecuente (21).

Muchos estudios han reportado que la expresión de los receptores Toll-like en los hepatocitos reducen la presencia de varios productos del VHB. GS-9620, es un agonista oral, selectivo, de receptor toll like 7 (TLR7), podría inducir la supresión de ADN de VHB en chimpancés infectados crónicamente. Muchos ensayos clínicos evaluarán la eficacia de los agonistas de receptor toll like-7 en la eliminación de la infección por VHB (22).

Vacunas terapéuticas

Inducir una respuesta inmune efectiva mediante la vacunación ha sido considerada una estrategia prometedora en el control de la infección por VHB. Martin et al. desarrollaron un novedoso adenovirus basado en vacuna terapéutica, TG1050, que codifica 3 antígenos o dominios de VHB, incluyendo el core, polimerasa y proteínas de cobertura. Células T CD8+ específicas de memoria, de vida larga, podrían ser inducidas por TG1050 en modelos de ratones. GS-4774 es una vacuna terapéutica que expresa regiones de proteínas del VHB. En un estudio preclínico en ratones, mostró que GS-4774 puede estimular células CD8+ específicas (23).

Aunque la vacunación lleva a la reducción en los niveles de HBsAg y ADN de VHB en modelos de ratones, la habilidad para aumentar la respuesta de células T para controlar la replicación del VHB en humanos necesita confirmación en futuros estudios (19).

Inhibidores de puntos de control inmune

El sistema inmune depende de moléculas de puntos de control, tales como muerte celular programada-1 y antígenos 4 de linfocitos T- citotóxicos, para evitar la sobre-activación de la respuesta inmune. En pacientes con infección crónica por VHB, la alta carga viral conlleva a la disfunción de las células T por la inducción de moléculas inhibitorias de puntos de control inmune. El bloqueo de programación de muerte

celular-1 incrementa la proliferación de células T CD8+ y potencia la producción de interferón γ en los linfocitos intrahepáticos (24). Estos resultados indican que el bloqueo de moléculas de punto de control inmune podría restaurar la citotoxicidad de células T y potenciar la inmunidad antiviral. Además, la terapia con los nuevos agentes de modulación inmune combinados con análogos de nucleótidos podría ser explorada en ensayos clínicos para alcanzar la inmunidad protectora contra el VHB con su consecuente cura (19).

CONCLUSIONES

A pesar de la terapia actual disponible, la cura del VHB aún no se ha alcanzado, por el persistente cccDNA, células T disfuncionales y la respuesta inadecuada de células B. Investigaciones preclínicas y ensayos clínicos ofrecen muchas estrategias para superar estas barreras para alcanzar la cura. Los agentes depletores o silenciadores de cccDNA y activadores de la inmunidad antiviral del huésped están siendo desarrollados. Combinando estos nuevos abordajes terapéuticos se espera que se logre alcanzar el objetivo del control global del VHB en la mitad de este siglo.

REFERENCIAS

1. Kao JH, Chen DS. Global control of hepatitis B virus infection. *Lancet Infect Dis* 2002;2:395-403.
2. Lok AS. Chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2002;346:1682-3.
3. Liang TJ, Block TM, McMahon BJ et al. Present and future therapies of hepatitis B: From discovery to cure. *Hepatology* 2015;62:1893-1908.
4. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017;67:370-398.
5. Chan HLY, Fung S, Seto WK et al. A phase 3 study of tenofovir alafenamide compared with tenofovir disoproxil fumarate in patients with HBeAg positive chronic HBV: Week 48 efficacy and safety results. *J Hepatol* 2016;64:S161.
6. Buti M, Gane E, Seto WK et al. A phase 3 study of tenofovir alafenamide compared with tenofovir disoproxilfumarate in patients with HBeAg negative, chronic hepatitis B: Week 48 efficacy and safety results. *J Hepatol* 2016;64:S135.
7. Lai CL, Ahn SH, Lee KS et al. Phase IIb multicentred randomised trial of besifovir (LB80380) versus entecavir in Asian patients with chronic hepatitis B. *Gut* 2014;63:996-1004.
8. Yuen MF, Ahn SH, Lee KS et al. Two-year treatment outcome of chronic hepatitis B infection treated with besifovir vs. entecavir: Results from a multicentre study. *J Hepatol* 2015;62:526-32.
9. Dusheiko G. Current and future directions of management of hepatitis B: Steps toward a cure. *Future Virol* 2018;13:189-209.

10. Volz T, Allweiss L, Ben MM et al. The entry inhibitor Myrcludex-B efficiently blocks intrahepatic virus spreading in humanized mice previously infected with hepatitis B virus. *J Hepatol* 2013;58:861-7.
11. Cradick TJ, Keck K, Bradshaw S, Jamieson AC, McCaffrey AP. Zincfinger nucleases as a novel therapeutic strategy for targeting hepatitis B virus DNAs. *Mol Ther* 2010;18:947-54.
12. Chen J, Zhang W, Lin J et al. An efficient antiviral strategy for targeting hepatitis B virus genome using transcription activator-like effector nucleases. *Mol Ther* 2014;22:303-11.
13. Makarova KS, Haft DH, Barrangou R et al. Evolution and classification of the CRISPR-Cas systems. *Nat Rev Microbiol* 2011;9:467-77.
14. Wang P, Naduthambi D, Mosley RT et al. Phenylpropenamide derivatives: Anti-hepatitis B virus activity of the Z isomer, SAR and the search for novel analogs. *Bioorg Med Chem Lett* 2011;21:4642-7.
15. Campagna MR, Liu F, Mao R et al. Sulfamoylbenzamide derivatives inhibit the assembly of hepatitis B virus nucleocapsids. *J Virol* 2013;87:6931-42.82.
16. Stray SJ, Zlotnick A. BAY 41-4109 has multiple effects on Hepatitis B virus capsid assembly. *J Mol Recognit* 2006;19:542-8. 83.
17. Yuen M-F, Chan HL-Y, Given B, Hamilton J, Schluep T, Lewis DL, Lai C-L et al. Phase II, dose ranging study of ARC-520, a siRNA-based therapeutic, in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2014;60:1267A-1290A.
18. Noordeen F, Scougall CA, Grosse A et al. Therapeutic antiviral effect of the nucleic acid polymer REP 205 against persistent duck hepatitis B virus infection. *PLoS One* 2015;10:e0140909.
19. Lin CL, Kao JH. Review article: Novel therapies for hepatitis B virus cure- advances and perspectives. 2016. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44:213-22.
20. Lucifora J, Xia Y, Reisinger F et al. Specific and nonhepatotoxic degradation of nuclear hepatitis B virus cccDNA. *Science* 2014;343:1221-8.
21. Pham EA, Perumpail R2, Fram BJ, Glenn JS, Ahmed A, Gish RG. Future therapy for hepatitis B Virus: Role of immunomodulators. *Curr Hepatology Rep* 2016;5:237-244.
22. Lanford RE, Guerra B, Chavez D et al. GS-9620, an oral agonist of Tolllike receptor-7, induces prolonged suppression of hepatitis B virus in chronically infected chimpanzees. *Gastroenterology* 2013;144:1508-17.
23. Gaggar A, Coeshott C, Apelian D et al. Safety, tolerability and immunogenicity of GS-4774, a hepatitis B virus-specific therapeutic vaccine, in healthy subjects: A randomized study. *Vaccine* 2014;32:4925-31.
24. Fisticaro P, Valdatta C, Massari M et al. Antiviral intrahepatic T-cell responses can be restored by blocking programmed death-1 pathway in chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2010;138:682-93.

TRATAMIENTO DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C EN PACIENTES NAIVE

Dra. Distephany Monserrat Yaresi Florez Medellín¹

Dr. Mauricio Castillo Barradas²

¹Servicio de Gastroenterología. Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"
Centro Médico Nacional La Raza del IMSS, Ciudad de México, México

²Servicio de Gastroenterología. Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"
Centro Médico Nacional La Raza del IMSS

Profesor titular del Curso de Especialidad en Gastroenterología/UNAM, Ciudad de México, México

INTRODUCCIÓN

La pandemia del Virus de Hepatitis C (VHC) representa un serio problema de salud pública, se estima una carga mundial de 71 millones de personas afectadas, según datos recientes de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Tal es su impacto que es ahora conocida como la principal causa de enfermedad hepática crónica en países industrializados, así como en regiones aún en vías de desarrollo (1). Ante esta situación, se ha generado la implementación de diversas estrategias, dirigidas a la prevención, control y finalmente la erradicación del virus. Esto último podría considerarse un objetivo sumamente ambicioso, sin embargo, su fundamento radica en el advenimiento de los nuevos esquemas de tratamiento libres de interferón con antivirales de acción directa (AAD), dado que estas moléculas consiguen interrumpir el ciclo viral mediante su inhibición en diferentes fases (2-3).

Para todo galeno ha resultado fascinante presenciar la revolución que ha tenido el tratamiento del VHC desde la introducción de los AAD. El principal atributo de estas nuevas moléculas deriva en la obtención de altas tasas de respuesta viral sostenida a las 12 semanas de finalizado el tratamiento (RVS12) en pacientes sin cirrosis, como en cirróticos compensados y descompensados. Asimismo, con estos esquemas es posible conseguir RVS en más de 90% de los individuos que nunca han recibido tratamiento contra el VHC, conocidos como pacientes "naive", así como en aquellos que ya experimentaron falla a esquemas previos (2, 3). Es interesante la gran ventaja en el éxito del tratamiento que muestran los sujetos naive, en los que se han reportado tasas de RVS12 hasta de 99% para genotipo 1, como se observó en el estudio ION-1. Del mismo modo, el ensayo clínico SAPPHERE-1, que incluyó a 322 pacientes naive, no cirróticos, informó tasas de RVS12 de 95.3% y 98% para genotipo 1a, y genotipo 1b, respectivamente. Estos datos muestran un entorno ciertamente alentador para todos aquellos que vivimos la era del interferón, con sus tasas de respuesta subóptimas. No obstante, el éxito del tratamiento con AAD estriba en el esquema seleccionado, esta decisión se ha simplificado en cierta medida gracias a las vigentes

guías de manejo. Para esto, es indispensable llevar a cabo una minuciosa evaluación pre-terapéutica, dentro de la cual, antes de la toma de decisiones, resalta la importancia de la diferenciación de sujetos con falla previa a tratamiento, de aquellos individuos naive (3-5). De manera que, con objeto de su familiarización con este amplio tema, durante este capítulo abordaremos brevemente los aspectos destacados en el tratamiento de la infección por VHC en pacientes naive.

LA EVALUACIÓN PREVIA AL TRATAMIENTO

El acucioso avance en el entendimiento de la historia natural de la infección por el VHC a partir de su descubrimiento en el año de 1989, ha detallado su conducta lentamente progresiva, caracterizada por inflamación hepática persistente, que conduce a enfermedad hepática crónica en 80-85% de los casos, con el desarrollo de cirrosis en aproximadamente 10-20% de los pacientes en el transcurso de 20-30 años de adquirida la infección, no obstante, la progresión de la enfermedad es influenciada por diversos cofactores, como la edad de adquisición de la infección, coinfección con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o virus de la hepatitis B (VHB), abuso de alcohol, entre algunos otros. Por otro lado, una vez que se ha establecido la cirrosis, el riesgo de carcinoma hepatocelular (CHC), descompensación hepática, así como la tasa de mortalidad se ven incrementados (1, 6). Es por esto que, previo al inicio del tratamiento de un paciente portador de hepatitis C crónica, independientemente de si es naive, o con falla a esquemas previos, se recomienda una minuciosa evaluación que incluya las características demográficas del paciente, antecedentes (situaciones de riesgo para transmisión del virus, entre otras), y comorbilidades; asimismo, es de suma importancia la cuantificación de la carga viral basal, determinar el genotipo del VHC, y en el caso del genotipo 1, el subtipo, así como establecer la gravedad de la enfermedad hepática (1, 3, 6).

En el caso de individuos no cirróticos, es preciso evaluar el grado de fibrosis hepática optando por métodos no invasivos, esto puede realizarse mediante la medición de la rigidez hepática por elastografía transitoria, o el uso de biomarcadores de fibrosis como el índice de aspartato aminotransferasa/plaquetas (APRI) y el FIB-4, índices ampliamente disponibles, simples y baratos, que proporcionan información confiable, sin olvidar que la biopsia hepática debe reservarse en situaciones donde se sospecha de etiologías mixtas, o exista incertidumbre para establecer el grado de fibrosis por métodos no invasivos. Por otro lado, cuando existe evidencia clínica de cirrosis, la evaluación de la etapa de fibrosis hepática ya no es necesaria, y la búsqueda deberá ser encaminada hacia la presencia de datos de hipertensión portal, incluidas las várices esofágicas, además de ser descartado el CHC (7, 8).

Como previamente se comentó, existen múltiples factores que contribuyen en la progresión de la afección hepática, los cuales deben ser intencionadamente investigados, además de instaurarse de forma oportuna las intervenciones requeridas,

según sea el caso. Dentro de estos factores destaca el consumo de alcohol, la presencia de diabetes mellitus, obesidad, infección por VHB y VIH, así como enfermedades hepáticas genéticas, autoinmunes o metabólicas (hemocromatosis, hepatitis autoinmune, esteatohepatitis no alcohólica) (7, 8). Aunado a las comorbilidades del paciente, el VHC puede asociarse con la presencia de manifestaciones extra-hepáticas, que consecuentemente condicionan deterioro de la función de algunos órganos y sistemas, debido a esto, es indispensable la evaluación de la función renal y cardiovascular basal en todo paciente. Por último, actualmente no se recomienda realizar pruebas de resistencia basal al VHC de forma rutinaria en sujetos naive a tratamiento (7-9).

INDICACIONES DE TRATAMIENTO

Efectivamente, es fascinante la evolución que hemos presenciado en el tratamiento del VHC desde la introducción del interferón alfa (INF- α), hasta la llamada “nueva era del tratamiento” basada en esquemas libres de interferón, lo que amplió trascendentalmente la gama de pacientes candidatos a ser tratados. Por lo que, actualmente, todo paciente con infección crónica por el VHC es considerado candidato a tratamiento con AAD, con algunas excepciones. Como en todo padecimiento, de igual manera, en la hepatitis por virus C se han identificado algunos grupos especiales, en los cuales es de suma importancia no retrasar el inicio del tratamiento, contemplándose dentro de este rubro a sujetos con fibrosis significativa (F2, F3 o F4), así como cirróticos compensados y descompensados con MELD $\geq 18-20$ (si el tiempo en lista de espera para trasplante hepático [TH] es >6 meses), individuos con manifestaciones extra-hepáticas como vasculitis sintomática asociada a crioglobulinemia mixta, nefropatía por complejos inmunes, o linfoma no Hodgkin de células B, sin olvidar los casos con recurrencia del VHC después del trasplante hepático, o sujetos con riesgo de evolución rápida de la enfermedad hepática, finalmente, y aun debatido por algunos expertos, se sugiere priorizar el manejo de individuos con riesgo de transmisión del VHC (drogadictos, sujetos con prácticas sexuales de alto riesgo, presidiarios, mujeres en edad fértil y pacientes en hemodiálisis) (7-9).

OPCIONES DE TRATAMIENTO

A partir de septiembre de 2016, el tratamiento de la infección por VHC incluye 13 AAD que inhiben diferentes etapas en el ciclo de replicación viral, lo que ha llevado al reemplazo del interferón por nuevos esquemas orales que son bien tolerados; todos compartiendo el mismo objetivo: alcanzar una RVS, definida por ARN del VHC indetectable en suero o plasma, 12 semanas después de finalizar el tratamiento, lo cual se consigue con estas nuevas moléculas en $>90\%$ de las distintas poblaciones estudiadas. La eficacia de los AAD radica en la inhibición del ciclo viral, centrándose en tres objetivos principales: la proteasa NS3/4A (inhibición temprana), ARN polime-

rasa dependiente de ARN NS5B (inhibición de la replicación de ARN) y la proteína NS5A (inhibición del ciclo medio/tardío) (7, 8, 10-13).

Basado en este principio, se desarrollaron tres grupos de fármacos que difieren en su mecanismo de acción, dependiendo de la proteína no estructural contra la cual se dirigen. Hasta el momento, se ha aprobado el uso de cinco inhibidores de proteasa NS3/NS4A (simeprevir [SMV], paritaprevir [PTV], grazoprevir [GZR], voxilaprevir [VOX] y glecaprevir [GLE]), seis inhibidores de NS5A (ledipasvir [LDV], ombitasvir [OBV], daclatasvir [DCV], elbasvir [EBR], velpatasvir [VEL] y pibrentasvir [PIB]) y dos inhibidores de la polimerasa NS5B, el análogo de nucleosido sofosbuvir [SOF] y el análogo no nucleósido dasabuvir [DSV] (1, 7, 8, 14). Sin embargo, en nuestro país, no todas estas moléculas se encuentran disponibles; hasta el momento, los AAD de venta libre en México comprenden la combinación de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir (OBV/PTV/r/DSV), así como asunaprevir (ASV), daclatasvir (DCV), simeprevir (SMV), sofosbuvir (SOF), las combinaciones sofosbuvir/ledipasvir (SOF/LDV), grazoprevir/elbasvir (GZV/EBV) y finalmente sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL) (15), de modo que enfocaremos este capítulo a las opciones de tratamiento disponibles en México.

TRATAMIENTO DE PACIENTES NAIVE SIN CIRROSIS O CIRROSIS COMPENSADA

En pacientes con infección crónica por VHC que no han recibido tratamiento, la elección del esquema con AAD para la erradicación del virus C se ve simplificada comparado con los pacientes ya experimentados a tratamiento, dado que hasta el momento no se recomienda de forma rutinaria la búsqueda de variantes de resistencia basal, asimismo, la respuesta viral sostenida se logra en >95% de los casos. Adicionalmente, otra gran ventaja en el manejo de sujetos naive con VHC radica en la posibilidad de acortar la duración del tratamiento con algunos esquemas; tal es el caso de individuos sin cirrosis con infección por VHC genotipo 1b, en los que se han reportado tasas de RVS12 de 97% con 8 semanas de tratamiento a base de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir más dasabuvir, de igual manera que con el esquema de sofosbuvir/ledipasvir, en pacientes con genotipo 1a y 1b, con carga viral basal <6 millones UI/ml (6.8 log); esto se ha demostrado en múltiples ensayos clínicos, permitiendo además la reducción de costos (3, 16).

Posterior a la evaluación pre-terapéutica, la elección del esquema de tratamiento debe guiarse por las recomendaciones de las vigentes guías de manejo para el tratamiento de la infección por VHC, en la tabla 1 se resumen las opciones actualmente disponibles en nuestro país para el manejo de pacientes naive con VHC, sin cirrosis, así como en aquellos portadores de cirrosis compensada (7, 8, 15).

Tabla 1. Esquemas de tratamiento en pacientes naïve con mono infección por VHC y coinfección VHC/VIH, sin cirrosis o cirrosis compensada

G	DCV/ASV	ZV/EBV	OBV/PTV/r/ DSV	BV/ TV/r	SOF/DCV	SOF/LDV	SOF/VEL
1a	No	*†16 sem + Rib. *12 sem	†12 sem + Rib (sin CH)	No	12 sem (sin CH) †24 sem ±Rib (cirrosis)	*8 sem (sin CH) 12 sem	12 sem
			‡†12 sem + Rib (cirrosis)				
			†24 sem + Rib (cirrosis)				
1b	24 sem	12 sem	8 sem (sin CH)	No			
			12 sem (cirrosis)				
2	No	No	No	No	12 sem	No	12 sem
3	No	No	No	No	12 sem (sin CH)	No	12 sem (sin CH)
					§ †24 sem + Rib (cirrosis)		†12 sem + Rib (cirrosis)
4	No	12 sem	No	†12 sem + Rib	12 sem	12 sem	12 sem
5/6	No	No	No	No	12 sem	12 sem	12sem

*Si test de resistencia NS5A no están disponibles, 16 semanas + Rib (CV >800,000 UI/ml), 12 semanas (CV ≤800,000 UI/ml). † La dosis diaria de ribavirina debe basarse en el peso del paciente (1000 o 1200 mg en pacientes <75 kg o ≥75 kg, respectivamente). ‡ Con niveles de alfa-fetoproteína sérica <20ng/ml, plaquetas ≥90x10⁹/L y albumina ≥35 g/L. *Pacientes sin cirrosis con CV <6 millones UI/ml (6.8 log). § Tratamiento por 24 semanas en casos de intolerancia o contraindicación al uso de ribavirina.

Como era de esperar, aun en la nueva era del tratamiento con AAD, continúan las mejoras en los esquemas de manejo, es así que en la última revisión de la American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), realizada en colaboración con la IDSA (por las siglas en inglés de Infectious Diseases Society of America), al igual que la revisión publicada en el presente año por la European Association for the Study of the Liver (EASL) sobre el tratamiento de la hepatitis C, resaltan algunas modificaciones, dentro ellas se enfatiza en el uso de esquemas libres de ribavirina, incluso en sujetos portadores de cirrosis compensada (Child Pugh A [CPA]), del mismo modo que se promueve la utilización de AAD con actividad pangenotípica. En dichas re-

visiones, se sintetiza el tratamiento de pacientes naive al uso de seis esquemas con eficacia probada en sujetos sin cirrosis, así como en cirróticos compensados; de estos esquemas, tres poseen actividad pangenotipo (sofosbuvir/velpatasvir, glecaprevir/pibrentasvir y la combinación de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir), el resto de ellos conserva actividad específica de genotipo (sofosbuvir/ledipasvir, grazoprevir/elbasvir y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir más dasabuvir), alcanzando tasas de RVS >95%, con 8-12 semanas de tratamiento (7, 8, 15).

TRATAMIENTO DE PACIENTES NAIVE CON CIRROSIS DESCOMPENSADA

En aquellos sujetos con enfermedad hepática avanzada, la decisión del momento oportuno para otorgar tratamiento contra el VHC difiere de sujetos no cirróticos y cirróticos compensados. Cuando el paciente es portador de cirrosis descompensada (Child-Pugh B o C), el puntaje de MELD (por las siglas en inglés de Model For End-Stage Liver Disease) funciona como elemento guía para decidir el momento oportuno para inicio del tratamiento, asimismo, se vuelve imprescindible considerar en individuos en lista de espera para trasplante hepático, el tiempo medio de espera para éste, priorizando el trasplante en aquellos con MELD ≥ 18 -20 puntos, si la espera promedio es menor a 6 meses, difiriendo el tratamiento para cuando el TH haya sido efectuado (3, 7, 8, 15).

Es preciso comprender que el metabolismo de ciertos fármacos se modifica en presencia de enfermedad hepática en etapa terminal, tal es el caso de los inhibidores de proteasa, que muestran una exposición más alta, asociada a toxicidad en pacientes con cirrosis descompensada, lo que contraindica su uso en este escenario. Por otro lado, la adición de ribavirina continúa requiriéndose en el manejo de pacientes naive con cirrosis descompensada, esto con el fin de lograr tasas de RVS mejores, y en aquellos individuos con intolerancia o contraindicación al uso de ribavirina, el éxito del tratamiento dependerá de su aplicación a 24 semanas. Sustentado en estos principios, el tratamiento de pacientes naive con cirrosis descompensada debe basarse en la combinación de sofosbuvir y un inhibidor NS5A (sofosbuvir/ledipasvir [genotipos 1, 4, 5 y 6] o con el esquema pangenotipo sofosbuvir/velpatasvir) adicionado con ribavirina (3, 7, 8, 15).

Infortunadamente, en pacientes con insuficiencia hepática Child-Pugh B o C, el éxito del tratamiento de la infección por VHC genotipo 3 se reduce en cierta medida, como se demostró en el estudio ASTRAL-4, la RVS se alcanzó sólo en 85% de los casos que recibieron 12 semanas de tratamiento a base de sofosbuvir/velpatasvir/ribavirina, de igual forma, un estudio realizado en mundo real informó tasas de RVS de 60% después de 12 semanas de sofosbuvir/daclatasvir, consiguiendo RVS en 71% de los casos que fueron tratados durante 12 semanas con sofosbuvir/daclatasvir y ribavirina. Debido a esto, se aconseja para el tratamiento del genotipo 3 el uso de la combinación sofosbuvir/velpatasvir más ribavirina. No obstante, en situaciones

donde este esquema no se encuentra disponible, la combinación de sofosbuvir/dacatasvir y ribavirina durante 24 semanas sigue siendo una opción aceptable para el tratamiento del genotipo 3; así como para los genotipos 1, 2, 4, 5 y 6, en los que 12 semanas de tratamiento han mostrado ser efectivas (7, 8, 17, 18).

SITUACIONES ESPECIALES

A pesar de los claros avances en el manejo del VHC, aun en pacientes naïve a tratamiento, existen algunas situaciones que merecen especial atención, dentro de las cuales se engloba la recurrencia del VHC posterior al TH, la cual se considera universal cuando la carga viral es positiva al momento del trasplante; este escenario es verdaderamente preocupante dada su asociación con la progresión acelerada del daño producido por el virus en el injerto, de manera que es de suma importancia el inicio temprano del tratamiento, idealmente tan pronto como el paciente se encuentre estable, por lo general después de los primeros 3 meses posteriores al trasplante, puesto que las tasas de RVS12 se reducen en injertos con enfermedad hepática avanzada. La demora para el inicio del tratamiento se vuelve trascendental cuando la recurrencia post-trasplante del VHC se presenta como hepatitis colestásica fibrosante (HCF), una forma grave de recidiva del virus, que se presenta en aproximadamente 10% de los receptores de trasplante hepático, y que conduce a disfunción hepática progresiva, con insuficiencia del injerto meses después del trasplante, en la cual, el inicio inmediato del tratamiento dirigido contra el virus es imperioso (19).

En post-trasplantados, las opciones de manejo para la hepatitis C recurrente son limitadas, en la tabla 2 se resumen los esquemas disponibles en México para el tratamiento de pacientes naïve con recurrencia del VHC después del trasplante hepático. No obstante, estos esquemas con AAD en la actualidad requieren el uso de ribavirina, y consecuentemente la respuesta al tratamiento podría verse comprometida en individuos intolerantes a ésta. Sin embargo, algunos estudios en mundo real han informado altas tasas de RVS con la combinación de sofosbuvir/ledipasvir con ribavirina o sin ella, por lo que aún no se ha determinado si la ribavirina es necesaria en todos los pacientes después del trasplante hepático que reciben la combinación sofosbuvir/ledipasvir, o sofosbuvir/velpatasvir. Además, debido a las frecuentes interacciones farmacológicas y la necesidad de ajustes de dosis de fármacos inmunosupresores, los esquemas de tratamiento que incluyen un inhibidor de proteasa no son óptimos para el tratamiento del VHC después del trasplante. No obstante, en receptores de TH, con deterioro de la función renal, la combinación de glecaprevir/pibrentasvir, con actividad pangenotípica, es una opción que además puede utilizarse en sujetos post-trasplantados, no cirróticos, durante 12 semanas sin ribavirina (7, 8, 15, 19).

Tabla 2. Tratamiento de pacientes naïve, con infección recurrente por VHC posterior al trasplante hepático

Genotipo	†SOF/LDV	†SOF/DCV	†SOF/VEL
1	12 sem	12 sem	12 sem
2	No	12 sem	12 sem
3	No	12 sem	12 sem
4	12 sem	No	No
5 y 6	12 sem	No	No

*Estos esquemas de tratamiento aplican para sujetos sin cirrosis, así como portadores de cirrosis compensada o descompensada previo al TH. †Todos los esquemas deben ir adicionados con ribavirina, la dosis diaria de ribavirina debe basarse en el peso del paciente (1000 o 1200 mg en pacientes <75 kg o ≥75 kg, respectivamente).

Otro entorno que complica el tratamiento de pacientes naïve con VHC se presenta en individuos con enfermedad renal crónica (ERC) avanzada (tasa de filtración glomerular [TFG] ≤30 ml/min/1.73 m²), en quienes el uso de sofosbuvir no es recomendado si otras opciones de tratamiento se encuentran disponibles; como se demostró en el estudio TARGET, el uso de esquemas basados en sofosbuvir en sujetos con ERC avanzada se asoció con mayor desarrollo de anemia, deterioro de la función renal y aumento de los eventos adversos, además de tasas de RVS12 desalentadoras (20). Contrario a esto, el estudio RUBY-I demostró que la combinación de OBV/PTV/r/DSV es segura en pacientes con ERC avanzada (etapas 4/5), logrando tasas de RVS de 90% (21, 22, 23). De igual forma, el ensayo C-SURFER en fase III muestra cómo el tratamiento con la combinación grazoprevir/elbasvir consiguió RVS12 en 99% de los casos, con efectos adversos mínimos, en una población de pacientes infectados con genotipo 1 portadores de ERC avanzada, incluida la mayoría de los pacientes que se encontraban en hemodiálisis de mantenimiento (3, 23). Debido a esto, en casos con ERC avanzada, los esquemas de tratamiento dirigidos contra el VHC se limitan a la combinación pangenotipo de glecaprevir/pibrentasvir, así como elbasvir/grazoprevir (genotipo 1 y 4), y finalmente OBV/PTV/r autorizado para el tratamiento del genotipo 4, esquema que al adicionar dasabuvir (OBV/PTV/r/DSV) amplía su cobertura, haciendo posible el manejo de los casos secundarios a infección por VHC genotipo 1 (23).

Adicional a estos escenarios, es importante tener siempre en mente las posibles interacciones farmacológicas que podrían interferir con el tratamiento (7), para lo cual podemos apoyarnos de herramientas que se encuentran al alcance de nuestras manos, como la aplicación disponible en línea de la Universidad de Liverpool (www.hep-druginteractions.org), la cual permite evaluar de forma práctica y sencilla aquellos fármacos

cos que no deben ser coadministrados durante el tratamiento de la hepatitis C por sus preocupantes interacciones; del mismo modo, esta aplicación nos ayuda a definir qué medicamentos son inocuos durante la terapia dirigida contra el virus C.

Son diversas las situaciones que requieren ser minuciosamente evaluadas cuando hablamos del VHC, sin embargo, la mención de cada una de ellas rebasa el objetivo de este capítulo, de modo que para su mejor comprensión, se podrá encontrar información pertinente en el material de referencia.

CONCLUSIÓN

A partir de la introducción de las terapias basadas en AAD, las innovaciones en el tratamiento de la infección crónica por el VHC exponen un panorama ciertamente alentador. Es evidente que con los esquemas basados en AAD, los pacientes naive a tratamiento muestran las tasas de éxito más elevadas, reportándose incluso tasas de RVS12 del 97-100% por algunos estudios; del mismo modo, se ha informado excelente respuesta con esquemas acortados a 8 semanas en genotipo 1, inclusive en presencia de cirrosis compensada. Por otro lado, el panorama se torna menos favorable en la fase descompensada de la cirrosis. De manera que la detección temprana del virus, previo al avance del daño hepático, es un factor determinante para el éxito del tratamiento en sujetos naive.

REFERENCIAS

1. Spengler U. Direct antiviral agents (DAAs) - a new age in the treatment of hepatitis C virus infection. *Pharmacol Ther* 2018;183:118-126.
2. European Association for the Study of the Liver. Response to the Cochrane systematic review on DAA-based treatment of chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2017;67:663-664.
3. European Association for the Study of the Liver. Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol* 2017;66:153-194.
4. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370:1889-98.
5. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, Sigal S, Nelson DR, Crawford D et al. Treatment of HCV with ABT-450/r ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014;370:1594-603.
6. Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol*. 2014;61(1 Suppl):S58-68.
7. Pawlotsky JM, Negro F, Aghemo A, Berenguer M, Dalgard O, Dusheiko G et al. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol* 2018 (in press).
8. AASLD-IDS A HCV Guidance: Recommendations for testing, managing, and treating Hepatitis C. Disponible en: https://www.hcvguidelines.org/sites/default/files/full-guidance-pdf/HCVGuidance_September_21_2017_h.pdf.

9. Cacoub P, Comarmond C, Domont F, Savey L, Desbois AC, Saadoun D. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Ther Adv Infect Dis* 2016;3:3-14.
10. Andrew J. M. The Rapid Evolution of Treatment Strategies for Hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2014;109:628-635.
11. Pawlotsky JM. Hepatitis C Virus resistance to direct-acting antiviral drugs in interferon-free regimens. *Gastroenterology* 2016;151:70-86.
12. Hézode C, Fontaine H, Dorival C et al. Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrhosis in a multicentre cohort of the French Early Access Programme (ANRS CO20-CUPIC) - NCT01514890. *J Hepatol* 2013;59:434-41.
13. Götte M, Feld JJ. Direct-acting antiviral agents for hepatitis C: Structural and mechanistic insights. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;13:338-51.
14. Jacobson IM. The HCV Treatment Revolution Continues: Resistance Considerations, Pangenotypic Efficacy, and Advances in Challenging Populations. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2016;12(10 Suppl 4):1-11.
15. Aiza-Hadad I, Bosques-Padilla F, Ballesteros-Amozurrutia A et al. Asociación Mexicana de Hepatología. Consenso mexicano para el tratamiento de la Hepatitis C 2016. Disponible en: http://files.hepatologia.org.mx/eventos/AMH%20Consenso_Texto%20para%20web.pdf.
16. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E. Ledipasvir and Sofosbuvir for 8 or 12 Weeks for Chronic HCV without Cirrhosis. *N Engl J Med* 2014;370:1879-88.
17. Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV in patients with decompensated cirrhosis. *N Engl J Med* 2015;373:2618-2628.
18. Foster GR, Irving WL, Cheung MC et al. Impact of direct acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2016;64:1224-1231.
19. Bhamidimarri KR, Satapathy SK, Martin P. Hepatitis C virus and liver transplantation. *Gastroenterol Hepatol* 2017;13:214-220.
20. Saxena V, Korashy F, Sise M et al. Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens in HCV infected patients with impaired renal function. *Liver Int* 2016;36:807-816.
21. Garimella T, Wang R, Luo WL et al. Single-dose pharmacokinetics and safety of dactasvir in subjects with renal function impairment. *Antivir Ther* 2015;20:535-543.
22. Pockros PJ, Reddy KR, Mantry PS et al. Efficacy of direct acting antiviral combination for patients with Hepatitis C virus genotype 1 infection and severe renal impairment or end-stage renal disease. *Gastroenterology* 2016;150:1590-1598.
23. Pedraza FE, Ladino Avellaneda MA, Roth D. Treating hepatitis C viral infection in patients with chronic kidney disease: When and how. *Clinical Liver Disease* 2017;9:55-59.

TRATAMIENTO DE HEPATITIS C (VHC) EN CIRROSIS COMPENSADA

Dr. Daniel Ruiz Romero¹

Dra. Montserrat Sabanés Hernández²

Dr. Juan Francisco Sánchez Ávila³

¹ Medicina Interna, Gastroenterología y Endoscopia Gastrointestinal
Hospital Ángeles Acoxpa y Hospital HMG Coyoacán, Ciudad de México

² Residente de Gastroenterología en la Fundación Clínica Médica Sur

³ Profesor de Cátedra. Especialidad Médica en Medicina Interna.

División de Posgrados Clínicos. Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Tecnológico de Estudios Superiores de Monterrey. Miembro de Sistema Nacional de Investigadores

INTRODUCCIÓN

A nivel mundial los nuevos datos epidemiológicos disponibles y avalados por la Organización Mundial de Salud (OMS por sus siglas en inglés) reportan que para el 2015 71.1 millones de personas infectadas por el virus de hepatitis C (VHC), lo que representa una prevalencia del 1% y del cual se conocen hasta el momento 7 genotipos. Este descenso en las cifras respecto a las conocidas anteriormente se atribuye a que los nuevos estudios consideraron únicamente los pacientes realmente virémicos y no sólo con anticuerpos positivos; además, el ajuste de una menor prevalencia en los países africanos, el incremento en la mortalidad por causas hepáticas junto con el envejecimiento de la población contribuyeron al descenso del número de infectados. Regionalmente, las regiones del Este del Mediterráneo y la Unión Europea engloban al mayor número de sujetos afectados y el principal mecanismo de transmisión es la inyección de drogas intravenosas (1, 2, 3).

Además, 2.3 de millones de personas tiene coinfección de VHC y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) siendo Europa del Este y Asia central las regiones con mayor número de pacientes y, nuevamente, la inyección de drogas intravenosas es el principal mecanismo de transmisión; otros mecanismos son hombres que tienen sexo con hombres y transmisión vertical de madres coinfectadas con VIH. El 30% de los pacientes infectados con VHC fallecen por complicaciones secundarias, principalmente cirrosis y carcinoma hepatocelular (2).

Globalmente los genotipos 1 y 3 representan 44 y 25% de todos los casos, respectivamente. Además, los 5 países más afectados, en orden descendente de frecuencia son China, Pakistán, India, Egipto e Indonesia. En México los datos también se han modificado ya que la prevalencia reportada de la infección era de 1.4% y el genotipo 1b era el más común según los resultados de la encuesta nacional de salud (ENSA) del año 2000 donde, al evaluar los factores de riesgo, la transmisión más frecuente

de los infectados ocurrió en receptores de sangre y hemoderivados (antes de 1996); otros factores identificados fueron antecedente de consumo de heroína (RM=9.8, IC: 2.1-41.4), estado civil separado (RM=2.6, IC: 1.1-5.9) o viudo (RM=2.2, IC: 1.1-4.3) y vivir en la región norte del país (RM=1.9, IC: 1.1-3.2) (3). Sin embargo, ahora sabemos que la prevalencia actual en nuestro país es de 0.4% que equivale a 532,000 casos (virémicos) y ahora el genotipo 1a es el más común (45.4%), seguido del genotipo 1b (24.9%) y el genotipo 2 (21.8%) (1).

La introducción de los nuevos agentes antivirales de acción directa (AAD) permite lograr la erradicación viral en la mayoría de los sujetos infectados. Los AAD, además, cuentan con un excelente perfil de seguridad y baja tasa de efectos adversos (3, 4). Actualmente, en nuestro país, aún existen limitaciones para el acceso a las terapias óptimas en algunos grupos particulares como como nefrópatas avanzados con genotipos 2 y 3 así como aquellos con falla a una terapia antiviral con AAD.

IMPACTO DEL TRATAMIENTO Y RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA

El tratamiento de VHC con respuesta viral sostenida (RVS) se ha asociado a una reducción en la mortalidad por manifestaciones extrahepáticas incluyendo: crioglobulinemia, enfermedades linfoproliferativas asociadas a linfocitos B, menor resistencia a insulina y menor incidencia de diabetes (5). La RVS también se ha asociado con disminución en descompensación hepática, carcinoma hepatocelular y mortalidad. En una cohorte de pacientes canadienses tratados con terapias basadas en interferón, seguidos durante 5.6 años, la RVS se asoció a una disminución significativa en la incidencia de carcinoma hepatocelular. En el análisis multivariado se observó que ser hombre, cirrótico, mayor de 50 años, y estar infectado con genotipo 3 fueron factores independientes de riesgo para el desarrollo de carcinoma hepatocelular a pesar de haber alcanzado la RVS (6). En una cohorte de 15,059 pacientes con cirrosis que recibieron tratamiento con antivirales de acción directa, se observó que los pacientes que alcanzaron RVS tuvieron una reducción de la mortalidad del 78.9% así como una disminución del diagnóstico de carcinoma hepatocelular del 83.5% en un seguimiento a 1.6 años. En el análisis multivariado la RVS fue un factor independiente para reducción en la mortalidad generalidad (7).

TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CIRRÓTICOS COMPENSADOS EN LA ERA DE LOS ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA

Actualmente las terapias libres de interferón, algunas libres de ribavirina, basadas en antivirales de acción directa son la mejor opción para el tratamiento de los pacientes infectados con VHC con cirrosis compensada, debido a su eficacia, facilidad de uso, seguridad y tolerabilidad. De acuerdo al Consenso Mexicano de Hepatitis C en caso de no contar con acceso a los nuevos esquemas de tratamiento con antivirales de acción directa, los esquemas basados en INFpeg/RBV o INFpeg/RBV/SMV pueden

Tabla 1. Recomendaciones de la Asociación Americana para el estudio de las enfermedades hepáticas (AASLD por sus siglas en inglés) para el tratamiento de los pacientes cirróticos compensados (Child-pugh A) monoinfectados con VHC o coinfectados con VHC/VIH incluyendo pacientes sin terapia previa (que nunca han sido tratados) y con falla a Peginterferon y ribavirina (Peg/Riba).

Terapia recomendada
 Alternativas terapéuticas
 No recomendado

Genotipo	Terapia previa	SOF/ VEL	GLE/ PIB	GZR/EBR	SOF/ LVD	PTV/r/ OBV +/- DSV	SOF/ DCV	SOL/ VEL/VOX
Genotipo 1a	Sin terapia	12 sem	12 sem	12 sem**	12 sem	No	No	No
				Si RASs presente llevar a 16 sem + Riba				
	Falla a Peg/Riba	12 sem	12 sem	12 sem**	Con Riba por 12 sem	No	No	No
				Si RASs presente llevar a 16 sem + Riba				
Genotipo 1b	Sin terapia	12 sem	12 sem	12 sem	12 sem	12 sem	No	No
	Falla a Peg/Riba	12 sem	12 sem	12 sem	Con Riba por 12 sem	12 sem	No	No
Genotipo 2	Sin terapia	12 sem	12 sem	No	No	No	16 a 24 sem	No
	Falla a Peg/Riba	12 sem	12 sem	No	No	No	16 a 24 sem	No
Genotipo 3	Sin terapia	12 sem	12 sem	No	No	No	Con/sin Riba por 24 sem	Cuando está presente RASs Y93H por 12 sem
	Falla a Peg/Riba	Con Riba por 12 sem	16 sem	Con SOF (400 mg) por 12 sem	No	No	No	12 sem
Genotipo 4	Sin terapia	12 sem	12 sem	12 sem	12 sem	Sin DSV y con Riba por 12 sem	No	No
	Falla a Peg/Riba	12 sem	12 sem	12 sem (solo en recaída) Otras fallas a Peg/Riba tratar 16 sem + Riba	Con Riba por 12 sem	Sin DSV y con Riba por 12 sem	No	No
Genotipo 5 ó 6	Sin terapia	12 sem	12 sem	No	12 sem	No	No	No
	Falla a Peg/Riba	12 sem	12 sem	No	12 sem	No	No	No



➡ Tabla 1. SOF: Sofosbuvir (400mg/d); VEL: Velpatasvir (100 mg/d); GLE: Glecaprevir (300mg/d); PIB: Pibrentasvir (120mg/d); GZR: Grazoprevir (100 mg/d); EBR: Elbasvir (50 mg/d); LVD: Ledipasvir (90 mg/d); PTV/r/OBV combinación fija de dos tabletas ombitasvir, paritaprevir, ritonavir 12.5/75/50 mg una vez/d (en la mañana); DSV: Dasabuvir 250 mg cada 12 horas; DCV: Daclatasvir 60 mg/d; VOX: Voxilaprevir 100 mg/d; Riba: Ribavirina de acuerdo a peso (1,000 mg [<75 kg] a 1,200 mg [≥ 75 kg]). *Tres tabletas co-formuladas de GLE (100 mg)/PIB (40 mg) para un total de GLE 300 mg/d y PIB 120 mg/d. **En pacientes sin sustituciones asociadas a resistencia (RASs) de la región NS5a para Elbasvir en las posiciones 28, 30, 31, or 93. Adaptado de: AASLD/IDSA Guidelines. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. Disponibles en: <http://www.hcvguidelines.org/> (Updated May 24th, 2018).

ser una alternativa terapéutica, sin embargo, no debe considerarse como de primer línea (8). Esta revisión se enfocará en los esquemas con antivirales de acción directa de acuerdo a los diferentes genotipos y basado en las dos guías más recientemente publicadas (3,4). En las tablas 1 y 2 se resumen las recomendaciones para el manejo de los pacientes con cirrosis hepática compensada sin tratamiento previo y con falla terapéutica acorde con lo emitido por la Asociación Americana para el estudio de la enfermedades hepáticas (AASLD por sus siglas en inglés) y la Asociación Europea para el estudio del Hígado (EASL por sus siglas en inglés).

GENOTIPO 1A Y 1B

ELBASVIR/GRAZOPREVR

La recomendación para el tratamiento con grazoprevir 100mg/elbasvir 50mg 1 vez al día por 12 semanas en pacientes vírgenes al tratamiento surgió del estudio C-EDGE-TN en pacientes con genotipo 1, 4 o 6. Este ensayo clínico incluyó 22% de pacientes con cirrosis compensada y reportó una tasa de respuesta viral sostenida a las 12 semanas de 92% para pacientes con genotipo 1a y de 97% para pacientes con cirrosis en general. En el análisis de eficacia se observó una disminución en aquellos los pacientes con niveles de RNA $>800,000$ UI/ml (9). La presencia de RASs (sustituciones asociadas a resistencia por sus siglas en inglés) de la región NS5A disminuye de manera significativa las tasas de RVS a las 12 semanas en pacientes vírgenes a tratamiento con genotipo 1a por lo que en este grupo se recomienda prolongar el tratamiento a 16 semanas agregando ribavirina (1,000 mg [<75 kg] a 1,200 mg [≥ 75 kg]) (9). En los pacientes en quienes pensemos iniciar terapia con elbasvir/grazoprevir es recomendable la búsqueda de estas mutaciones previa al tratamiento.

En el ensayo clínico C-EDGE-TE realizado en pacientes que fallaron a terapia con interferón se observó una RVS de 95% en pacientes con genotipo 1 y cirrosis compensada en el tratamiento por 12 semanas sin ribavirina, sin diferencia entre éste y los regímenes que duraron 16 semanas con o sin ribavirina. De este ensayo clínico surgió la posibilidad de tratar con elbasvir 50g/grazoprevir 100 mg diarios por 12 semanas a los pacientes sin RASs de la región NS5A (10)

Tabla 2. Recomendaciones de la European Association for the study of the liver (EASL por sus siglas en ingles) para el tratamiento de los pacientes cirróticos compensados (Child-pugh A) mono infectados con VHC ó coinfectados con VHC/VIH incluyendo pacientes sin terapia previa (que nunca han sido tratados) y con falla terapéutica (definido como falla a Peginterferón y ribavirina; Peginterferón+Ribavirina +sofosbuvir ó sofosbuvir y ribavirina)

 Terapia recomendada
  No recomendado

Genotipo	Terapia previa	SOF/VEL	GLE/PIB	GZR/EBR	SOF/LVD	PTV/r/ OBV +/- DSV	SOL/VEL/VOX
Genotipo 1a	Sin terapia	12 sem	12 sem*	12 semanas Solo si el HCV-RNA** ≤ 800,000 UI/mL si es mayor NO SE RECOMIENDA	12 sem	No	No
				12 semanas Solo si el HCV-RNA** ≤ 800,000 UI/mL si es mayor NO SE RECOMIENDA			
	Falla a Peg/ Riba	12 sem	12 sem*	12 sem**	No	No	No
				Si RASs presente llevar a 16 sem + Riba			
Genotipo 1b	Sin terapia	12 sem	12 sem*	12 sem	12 sem	12 sem	No
	Falla a Peg/ Riba	12 sem	12 sem*	12 sem	12 sem	12 sem	No
Genotipo 2	Sin terapia	12 sem	12 sem*	No	No	No	No
	Falla a Peg/ Riba	12 sem	12 sem*	No	No	No	No
Genotipo 3	Sin terapia	No	12 sem*	No	No	No	12 sem
	Falla a Peg/ Riba	No	16 sem*	No	No	No	12 sem
Genotipo 4	Sin terapia	12 sem	12 sem*	12 semanas Solo si el HCV-RNA** ≤ 800,000 UI/mL si es mayor NO SE RECOMIENDA	12 sem	No	No
	Falla a Peg/ Riba	12 sem	12 sem*	No	No	No	No
Genotipo 5 ó 6	Sin terapia	12 sem	12 sem*	No	12 sem	No	No
	Falla a Peg/ Riba	12 sem	12 sem*	No	No	No	No

SOF: Sofosbuvir (400mg/d); VEL: Velpatasvir (100 mg/d); GLE: Glecaprevir (300mg/d); PIB: Pibrentasvir (120mg/d); GZR: Grazoprevir (100 mg/d); EBR: Elbasvir (50 mg/d); LVD: Ledipasvir (90 mg/d); PTV/r/ OBV combinación fija de dos tabletas ombitasvir, paritaprevir, ritonavir 12.5/75/50 mg una vez/d (en la mañana); DSV: Dasabuvir 250 mg cada 12 hora; VOX: Voxilaprevir 100 mg/d. *Tres tabletas co-formuladas de GLE (100 mg)/PIB (40 mg) para un total de GLE 300 mg/d y PIB 120 mg/d **HCV-RNA: ácido ribonucleico del virus de la hepatitis C, cuantificado por reacción en cadena de la polimerasa. Adaptado de: European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. J Hepatol (2018), <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026>

GLECAPREVIR/PIBRENTASVIR

El estudio Expedition-1 fue un estudio de un solo brazo y multicéntrico en pacientes con VHC genotipos 1,2,4,5, y 6 en pacientes con cirrosis compensada, en el que administraron glecaprevir 300mg y pibrentasvir 120mg diarios (coformulación de tres tabletas) por 12 semanas, en pacientes vírgenes a tratamiento o con falla a tratamiento previo y nunca expuestos AAD inhibidores de las regiones NS3/4A y/o NS5A. Se reportó una tasa de RVS a las 12 semanas en el 99% de los pacientes. Solo un paciente con genotipo 1a con historia de falla a tratamiento previo presentó recaída a las 8 semanas. Se reportó un perfil de seguridad adecuado (11).

LEDIPASVIR/SOFOSBUVIR

El estudio ION-1 fue un ensayo clínico abierto, fase 3, en pacientes con VHC genotipo 1 vírgenes a tratamiento e incluyó 865 pacientes de los cuales 16% eran cirróticos compensados. Se administró ledipasvir 90mg/ sofosbuvir 400mg con o sin ribavirina (1,000 mg [<75 kg] a 1,200 mg [≥ 75 kg]). Se observó una RVS a las 12 semanas del 97% en pacientes cirróticos. El agregar ribavirina o aumentar el tiempo del tratamiento no incrementaron de forma significativa la tasa de RVS por lo que se concluyó con este estudio que el esquema de ledipasvir 90mg/ sofosbuvir 400mg por 12 semanas es efectivo en pacientes con cirrosis compensada sin terapia previa (12).

SOFOSBUVIR/VELPATASVIR

El estudio ASTRAL-1 fue un estudio multicéntrico, fase 3, doble ciego, controlado con placebo que incluyó pacientes con genotipo 1, 2, 4, 5, o 6 vírgenes a tratamiento y con falla a tratamiento. Se administró sofosbuvir 400mg/velpatasvir 100 mg diario por 12 semanas. De 624 pacientes, el 19% eran cirróticos compensados y la tasa de RVS a 12 semanas fue de 99% para estos pacientes. Dos pacientes presentaron falla a tratamiento de los cuales uno era cirrótico. El perfil de seguridad para esta combinación de medicamentos fue adecuado (15).

GENOTIPO 2

SOFOSBUVIR/VELPATASVIR

El estudio ASTRAL-2 fue un ensayo clínico en pacientes con genotipo 2, vírgenes a tratamiento o previamente tratados, en el cual se aleatorizaron a los pacientes a recibir sofosbuvir (400 mg)/velpatasvir (100 mg) diarios por 12 semanas o sofosbuvir 400mg con ribavirina por 12 o 24 semanas. De 266 pacientes que recibieron el tratamiento un 14% tenían cirrosis compensada. La tasa de RVS a las 12 semanas fue de 99% sin importar la presencia de cirrosis o de tratamiento previo. Es de este estudio de donde surge la indicación de sofosbuvir (400 mg)/velpatasvir (100 mg) diarios por 12 semanas en pacientes cirróticos compensados con genotipo 2 (14).

GLECAPREVIR/PIBRENTASVIR

El estudio EXPEDITION-1 incluyó a 34 pacientes con infección por VHC genotipo 2, vírgenes a tratamiento o con falla a tratamiento previo, cirróticos compensados, a quienes se les dio glecaprevir (300 mg)/pibrentasvir (120 mg) por 12 semanas. De estos pacientes, el 100% alcanzaron RVS a las 12 semanas de tratamiento. La presencia de NS5A RASs no tuvo efecto en las tasas de RVS (11).

GENOTIPO 3

GLECAPREVIR/PIBRENTASVIR

El SURVEYOR-II fue un estudio multicéntrico parcialmente aleatorizado y abierto en pacientes cirróticos compensados infectados por VHC genotipo 3. En este estudio se comparó la terapia de glecaprevir 300mg/pibrentasvir 120mg por 12 semanas vs glecaprevir 300mg/pibrentasvir 120mg por 16 semanas. Se alcanzó una RVS en 98% de los pacientes del grupo de 12 semanas y 96% en el grupo de 16 semanas. El perfil de seguridad del medicamento fue bueno y la presencia de RASs para las regiones NS3 y/o NS5A (pero no ambas) no tuvieron impacto en la RVS. En este estudio se concluyó que la terapia con glecaprevir/pibrentasvir por 12 y/o 16 semanas (en los con falla a terapia previa con un esquema con sofosbuvir) es efectiva en pacientes cirróticos compensados con infección por VHC genotipo 3 (15).

ELBASVIR/GRAZOPREVIR + SOFOSBUVIR

El C-ISLE fue un estudio realizado en 100 pacientes cirróticos compensados infectados con VHC genotipo 3. Se les asignó de manera aleatorizada un esquema con elbasvir /grazoprevir + sofosbuvir + ribavirina por 8 semanas o elbasvir /grazoprevir + sofosbuvir por 12 semanas en los pacientes vírgenes a tratamiento y elbasvir /grazoprevir + sofosbuvir + ribavirina por 12 semanas o elbasvir /grazoprevir + sofosbuvir por 16 semanas en los pacientes con falla a tratamiento previo. Las tasas de RVS a las 12 semanas fueron mayores de 90% en ambos grupos. Se presentaron 2 recaídas en el grupo de 8 semanas y ninguna en los grupos de 12 semanas. Se reportó RVS en 98% de los pacientes con RASs basales para la región NS5A y 98% de RVS en pacientes sin NS5A RASs basales (18).

SOFOSBUVIR/VELPATASVIR

El ASTRAL-3 fue un estudio aleatorizado realizado en 552 pacientes infectados por VHC genotipo 3 de los cuales 29-30% eran cirróticos compensados. Se administró sofosbuvir/velpatasvir por 12 semanas o sofosbuvir/ribavirina por 24 semanas. La RVS a las 12 semanas fue 93% vs 73% (grupo de sofosbuvir/ribavirina) en cirróticos sin tratamiento previo y 89% vs 58% en cirróticos previamente tratados. De los pacientes que recibieron sofosbuvir/velpatasvir el 16% tenían RASs para la región NS5A; en este grupo se alcanzó 88% de RVS a las 12 semanas contra 97% de RVS en pacientes sin RASs, lo que lo hace un esquema subóptimo y puede ser considerado como de segunda línea en combinación con ribavirina (14).

SOFOSBUVIR/VELPATASVIR/VOXILAPREVIR

POLARIS-3 fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, fase 3, abierto, en pacientes con infección por VHC genotipo 3 con cirrosis compensada. Se comparó el tratamiento con sofosbuvir 400mg, velpatasvir 100mg y voxilaprevir 100mg diarios por 8 semanas contra el mismo tratamiento por 12 semanas. Incluyó 219 pacientes, reportando RVS del 96% en ambos grupos. Los 46 pacientes que presentaron RASs obtuvieron respuesta viral sostenida. De este estudio surgió la indicación de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir diario por 12 semanas en pacientes con infección por VHC genotipo 3 con cirrosis compensada, especialmente útil en los sujetos con falla a terapia previa (17).

GENOTIPO 4

SOFOSBUVIR/VELPATASVIR

En el estudio ASTRAL-1 que incluyó 116 pacientes con infección por VHC genotipo 4, no cirróticos o cirróticos compensados, vírgenes a tratamiento o con tratamiento previo, se reportó una respuesta viral sostenida del 100% en los pacientes que recibieron sofosbuvir 400mg/velpatasvir 100mg diarios por 12 semanas siendo esta superior a la del grupo que recibió placebo. Se reportó un buen perfil de seguridad (13).

GLECAPREVIR/PIBRENTASVIR

El estudio EXPEDITION-1 fue un ensayo clínico de 1 solo brazo, multicéntrico, en pacientes cirróticos compensados infectados por VHC genotipos 1,2,4,5 y 6 a quienes se les dio tratamiento con de glecaprevir 300mg y pibrentasvir 130mg diarios por 12 semanas. En éste se reportó una RVS de 99% para todos los genotipos. Incluyó 16 pacientes con genotipo 4 de los cuales 100% alcanzaron RVS a las 12 semanas. En base a este estudio se recomienda el esquema de glecaprevir/pibrentasvir por 12 semanas para pacientes genotipo 4, vírgenes a tratamiento o con falla a tratamiento previo con cirrosis compensada (11).

ELBASVIR/GRAZOPREVIR

En un análisis integrado en el que se valoró la respuesta a elbasvir/grazoprevir con o sin ribavirina por 12 o 16 semanas, en pacientes con infección por VHC genotipo 4 el 9.1% fueron cirróticos compensados sin terapia previa y 45.9% experimentados; la RVS fue del 97% y del 86.5% respectivamente. En los pacientes previamente tratados que recibieron esquema de 12 semanas con ribavirina se observó una RVS de 93% vs 78% en los pacientes sin ribavirina. Así mismo en el grupo que recibió tratamiento por 16 semanas sin ribavirina, se reportó una RVS de 60% vs 100% reportado en los pacientes del grupo con ribavirina. Los números entre los distintos grupos fueron muy pequeños por lo que no se pueden hacer recomendaciones definitivas. Por tal motivo el uso del esquema de 16 semanas en pacientes cirróticos compensados, infectados con genotipo 4 y previamente tratados; el uso de elbasvir/grazoprevir con ribavirina por 16 semanas es una alternativa terapéutica (18).

LEDIPASVIR/SOFOSBUVIR

El SYNERGY fue un estudio de cohorte abierto, de 1 centro, en el que se incluyeron 21 pacientes con infección por VHC genotipo 4, 40% con fibrosis avanzada y previamente tratados. Se les administró ledipasvir 90mg/ sofosbuvir 400mg diarios por 12 semanas. Un paciente abandonó el estudio y de los veinte pacientes que terminaron el estudio, todos alcanzaron RVS. Éste fue el primer estudio con terapia libre de interferón y libre de ribavirina para genotipo 4 (19).

GENOTIPO 5 Y 6

SOFOSBUVIR/VELPATASVIR

En el estudio ASTRAL-1 llevado a cabo en 624 pacientes en quienes se dio tratamiento con sofosbuvir/velpatasvir por 12 semanas, 6% de los pacientes fueron genotipo 5 (14% cirróticos compensados, 69% vírgenes a tratamiento y 31% con falla a tratamiento previo) y 7% fueron genotipo 6 (15% cirróticos, 93% vírgenes a tratamiento, 17% con falla a tratamiento previo). Se reportó una RVS del 97% en los pacientes con genotipo 5 y 100% en pacientes genotipo 6 (13).

SOFOSBUVIR/LEDIPASVIR

En un estudio multicéntrico, abierto, de 1 sólo brazo, en pacientes con infección por VHC genotipo 5, vírgenes a tratamiento o con falla a tratamiento previo, Abergel y colaboradores demostraron la eficacia de ledipasvir 90mg/sofosbuvir 400mg vía oral 1 vez al día por 12 semanas, reportando una respuesta viral sostenida a las 12 semanas de 95% en todos los pacientes, 89% de RVS en pacientes cirróticos compensados contra 97% en pacientes no cirróticos (20).

GLECAPREVIR/PIBRENTASVIR

El EXPEDITION-1 fue un estudio abierto, multicéntrico, de 1 solo brazo, fase 3 en pacientes con infección por VHC genotipo 1,2,4,5 o 6 y cirrosis compensada en quienes se administró glecaprevir 300 mg y pibrentasvir 120 mg 1 vez al día por 12 semanas. De 146 pacientes que ingresaron al estudio el 1% fueron genotipo 5 y 5% genotipo 6. Se reportó respuesta viral sostenida del 100% para ambos genotipos con un buen perfil de seguridad (11).

CONCLUSIONES

El tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C ha sido uno de los campos más intensos de investigación en los últimos años lo que ha derivado en la obtención de erradicación viral en la mayoría de los sujetos cirróticos compensados con tasas que superan el 95% de los casos. La obtención de la RVS ofrece en este grupo de enfermos una disminución en la posibilidad de descompensación hepática y desarrollo de carcinoma hepatocelular así como un incremento significativo en la supervivencia y la calidad de vida.

REFERENCIAS

1. The Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: A modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:161-76.
2. Global Hepatitis Report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
3. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2018. *J Hepatol* 2018 (in press).
4. AASLD/IDSA Guidelines. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. Disponible en: <http://www.hcvguidelines.org/> (Updated May 24th, 2018).
5. Cacoub P, Desbois AC, Comarmond C et al. Impact of sustained virological response on the extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C: A meta-analysis. *Gut* 2018 (in press).
6. Cacoub P, Desbois AC, Comarmond C et al. Impact of sustained virological response on the extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C: A meta-analysis. *Gut* 2018 (in press).
7. Janjua NZ, Chong M, Kuo M et al. Long-term effect of sustained virological response on hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C in Canada. *J Hepatol* 2017;66:504-513.
8. Backus LI, Belperio PS, Shahoumian TA et al. Impact of sustained virologic response with direct-acting antiviral treatment on mortality in patients with advanced liver disease. *Hepatology* 2017 (in press).
9. Aiza-Hadad I, Bosques-Padilla F, Ballesteros Amozurrutia A et al. Asociación Mexicana de Hepatología. Consenso mexicano para el tratamiento de la Hepatitis C 2016. Disponible en: http://files.hepatologia.org.mx/eventos/AMH%20Consenso_Texto%20para%20web.pdf.
10. Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR et al. Grazoprevir–elbasvir combination therapy for treatment-naïve cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C virus genotype 1, 4, or 6 infection: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2015;163:1-13.
11. Thompson A, Zeuzem S, Rockstroh JK et al. The combination of grazoprevir and elbasvir+RBV is highly effective for the treatment of GT1a-Infected patients. American Association for the Study of Liver Diseases. The Liver Meeting 2015. San Francisco, CA; 2015.
12. Kwo PY, Gane E, Peng CY et al. 901f Efficacy and safety of grazoprevir/elbasvir ± ribavirin (RBV) for 12 or 16 weeks in patients with HCV G1, G4, or G6 infection who previously failed peginterferon/RBV: C-EDGE treatment-experienced trial. *Gastroenterology* 2015;148 (Suppl 1): S-1194-S-1195.

13. Forns X, Lee SS, Valdes J et al. Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): A single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2017;17:1062-1068.
14. Afdhal NH, Zeuzem S, Kwo PY et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370:1889-1898.
15. Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection. *N Engl J Med* 2015;373:2599-2607.
16. Foster GR, Afdhal NH, Roberts SK. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 2 and 3 infection. *N Engl J Med* 2015;373:2608-17.
17. Wyles D, Poordad F, Wang S et al. Glecaprevir/pibrentasvir for hepatitis C virus genotype 3 patients with cirrhosis and/or prior treatment experience: A partially randomized phase 3 clinical trial. *Hepatology* 2018;67:514-523.
18. Foster GR, Agarwal K, Cramp ME et al. Elbasvir/grazoprevir and sofosbuvir for hepatitis C virus genotype 3 infection with compensated cirrhosis: A randomized trial. *Hepatology*. 2018;67:2113-2126.
19. Jacobson IM, Lawitz E, Gane EJ et al. Efficacy of 8 weeks of sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir in patients with chronic HCV infection: 2 phase randomized trials. *Gastroenterology* 2017;153:113-122.
20. Forns X, Lee SS, Valdes J et al. Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): A single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2017;17:1062-8.
21. Asselah T, Reesink HW, Gerstoft J, de Ledinghen V, Pockros P, Robertson M et al. High Efficacy of Elbasvir and Grazoprevir with or Without Ribavirin in 103 Treatment-Naïve and Experienced Patients with HCV Genotype 4 infection: A Pooled Analysis [Abstract 251]. In 66th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases.
22. Kohli A, Kapoor R, Sims Z, Nelson A, Sidharthan S, Lam B et al. Ledipasvir and sofosbuvir for hepatitis C genotype 4: A proof-of-concept, single-centre, open-label phase 2a cohort study. *Lancet Infect Dis* 2015;15:1049-1054.
23. Abergel A, Asselah T, Metivier S et al. Ledipasvir-sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 5 infection: An open-label, multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Infect Dis* 2016;16:459-64.

TRATAMIENTOS A FUTURO EN VIRUS DE LA HEPATITIS C ¿HAY ALGO MÁS?

Dra. Alma Delfina Cano Contreras¹
Dr. Juan Francisco Sánchez Ávila²

¹Departamento de Gastroenterología del Hospital Juárez de México

²Profesor de Cátedra. Especialidad Médica en Medicina Interna.

División de Posgrados Clínicos. Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Tecnológico de Estudios Superiores de Monterrey. Miembro de Sistema Nacional de Investigadores

INTRODUCCIÓN

Se estima prevalencia de infección por Virus de Hepatitis C (VHC) en 2.8% y aproximadamente 350,000 casos de mortalidad anual a nivel mundial atribuibles a sus complicaciones, entre las que se incluyen fibrosis hepática, cirrosis y carcinoma hepatocelular (CHC) (1, 2).

El tratamiento de la infección por VHC ha evolucionado rápidamente en los últimos años y mostrado un gran avance con la introducción de los agentes antivirales de acción directa (ADD), los cuales han evidenciado tasas de curación entre 95 a 99% con la ventaja de notable disminución de eventos adversos graves mejorando la tolerancia y cumplimiento del tratamiento. Las recomendaciones de estos esquemas se basan en genotipos, historia clínica e interacciones farmacológicas, son medicamentos seguros incluso en pacientes con enfermedad hepática descompensada dando la oportunidad de erradicación de la infección (3, 4).

TRATAMIENTO DE HEPATITIS C CRÓNICA CON ADD PANGENOTÍPICOS

Los antivirales de acción directa son fármacos que actúan sobre múltiples componentes estructurales y no estructurales del VHC. La introducción de estos fármacos ha cambiado drásticamente el panorama del tratamiento de la hepatitis C crónica permitiendo esquemas de tratamiento libres de interferón y en la mayoría de los pacientes esquemas libres de ribavirina, permitiendo regímenes de administración oral con tasas de respuesta viral sostenida excelente que van entre 95 a 99%, tienen buena tolerancia, ya que se han reportado mínimos efectos adversos y por ende apego al esquema terapéutico favoreciendo su cumplimiento.

Aunado a ello, actualmente se cuenta con ADD pangenotípicos que dan la pauta para su administración por tiempos de tratamiento menores, lo que permite la sim-

plificación del tratamiento. Este cambio representa una valiosa oportunidad para la erradicación de dicha enfermedad (5).

Sofosbuvir / Velpatasvir (SOF / VEL)

Sofosbuvir es un inhibidor de la proteasa no selectivo 5B con excelente biodisponibilidad, absorción rápida después de la administración oral, alcanzando concentración plasmática máxima 0.5-2 horas post-dosis, 65% del fármaco circula unido a proteínas plasmáticas, posee metabolismo hepático por la enzima carboxilesterasa 1 (6). Velpatasvir es un inhibidor no selectivo 5A, alcanza concentración plasmática máxima 1.5-3.5 horas post-dosis, es metabolizado por las enzimas CYP2B6, CYP2C8 y CYP3A4 (7).

La combinación de Sofosbuvir con velpatasvir fue aprobada por la FDA en junio de 2016 (8). El estudio ASTRAL-1, el cual es un ensayo clínico abierto, aleatorizado realizado en pacientes sin tratamiento previo con y sin cirrosis descompensada que recibieron sofosbuvir 400 mg al día más velpatasvir 100 mg al día por 12 semanas, demostró que esta combinación es una opción eficaz en infección por VHC crónica genotipos 1, 2, 4, 5 y 6. Los efectos adversos reportados fueron fatiga (21%), cefalea (20%) y náusea (12%), no se presentaron eventos graves relacionados con el medicamento. No se evidenciaron diferencias significativas entre etnias con tasas de respuesta viral sostenida de 98 a 100% (9).

Asimismo, los resultados de ensayos controlados aleatorizados fase 3 ASTRAL-2 y ASTRAL-3 evidenciaron tasas de respuesta viral sostenida de 88 a 97% con este régimen de tratamiento en pacientes con genotipo 3 sin cirrosis y con cirrosis compensada. No se reportaron efectos adversos graves, por lo cual es un considerado tratamiento pangenotípico seguro y eficaz (10).

Sofosbuvir / Velpatasvir / Voxiprevir (SOF / VEL / VOX)

Voxiprevir, un inhibidor de la proteasa NS3/4A en combinación con sofosbuvir y velpatasvir representa una opción terapéutica para aquellos pacientes que han fracasado al tratamiento con antivirales de acción directa. Fue aprobado en Europa y Estados Unidos considerándolo régimen de rescate en pacientes que fueron tratados previamente con un inhibidor NS5A independiente del genotipo (11, 12).

El ensayo clínico de fase 3 POLARIS 1 que incluyó pacientes con infección crónica por VHC genotipos 1, 2, 3, 4, 5 y 6 con o sin cirrosis compensada con fracaso al tratamiento previo con ADD, recibieron tratamiento con SOF/VEL/VOX a dosis 400 mg/100 mg/100 mg durante 12 semanas, mostrando tasas de respuesta viral sostenida de 96% (13). Los efectos adversos reportados fueron cefalea (27%), fatiga (20%), diarrea (18%) y náusea, no se mostraron efectos adversos graves relacionados con el medicamento, la terapia fue bien tolerada por los pacientes, esto fue reportado también en los ensayos clínicos posteriores POLARIS 2, 3 y 4. Cabe destacar que POLARIS-1 mostró que los pacientes

con cirrosis y genotipo 3 tienen tasa de recaída más alta, por lo cual se recomienda agregar al esquema de tratamiento ribavirina para minimizar el riesgo (14).

Se realizó un subestudio abierto de POLARIS-1 en pacientes con infección crónica con antecedentes de fracaso al tratamiento con inhibidor de NS5A mostrando tasas de respuesta viral sostenida de 97%, no se reportaron efectos adversos graves, mantuvo adecuada tolerancia y apego al tratamiento. Por tal motivo, se considera altamente efectivo como tratamiento de rescate (15, 16).

Glecaprevir / Pibrentasvir (GLE / PIB)

La combinación de glecaprevir, un inhibidor de la proteasa no estructural 3/4A del VHC esencial para la replicación viral y escisión proteolítica de la poliproteína que codifica el virus, y pibrentasvir, un inhibidor de NS5A de VHC necesaria para la replicación viral, ambos con alta barrera para la resistencia y potente actividad pangenotípica anti-VHC *in vitro*, ha demostrado ser una opción terapéutica eficaz y segura en pacientes con infección crónica por VHC con y sin cirrosis, así como en aquellos pacientes que cursaron con falla al tratamiento con antivirales de acción directa.

Esta combinación farmacológica fue aprobada en 2017 para el tratamiento de pacientes con infección crónica por VHC genotipos 1-6 sin cirrosis y con cirrosis compensada, así como pacientes con fracaso al tratamiento con un inhibidor NS5A o inhibidor de proteasa NS3/4A, pero no ambos; la dosis recomendada es de 300 mg/120 mg al día (administración oral de tres tabletas 100 mg/40 mg) y es en la actualidad la más recientemente añadida a las pautas de la AASLD/IDSA para el tratamiento pangenotípico de VHC (17, 18).

Ambos fármacos poseen metabolismo hepático, excreción renal mínima y han mostrado perfil favorable de interacción farmacológica, por lo que es segura su administración en pacientes con insuficiencia renal grave. En ensayos clínicos controlados fase 2 y 3 realizados en pacientes sin cirrosis y con cirrosis compensada, que incluyeron pacientes con insuficiencia renal grave, se demostró tasa de respuesta viral sostenida entre 93-100% posterior a 12 semanas de administración en todos los genotipos del virus de hepatitis C.

En ensayos clínicos fase 2 y 3 (EXPEDITION-2, EXPEDITION-4, ENDURANCE 1, 2, 3 y 4, SURVEYOR-II), en los cuales se comparó duración de tratamiento por 8 y 12 semanas, se presentaron tasas de respuesta viral sostenida para todos los genotipos de 99.1% y 99.6%, respectivamente, con tasa de recaída inferior a 1%, independientemente de la duración del tratamiento. El análisis por subgrupos considerando raza, experiencia con tratamiento previo, coinfección VHC/VIH-1, estadio de fibrosis, carga viral, uso de PPI, presencia de polimorfismo basales NS3 o NS5A fueron similarmente altos con tasa de respuesta viral sostenida mayor de 95%. La seguridad del tratamiento fue similar al comparar el tiempo de tratamiento, reportándose cefalea (12%), fatiga (11%) y náusea (7%), no se reportaron efectos adversos graves relacionados con

el fármaco o interrupción del tratamiento, lo cual demostró que esta combinación farmacológica posee un perfil de seguridad y tolerabilidad independiente de la duración con altas tasas de respuesta viral sostenida, considerándose tratamiento pan-genotípico eficaz (19-21).

Esta combinación farmacológica de administración oral libre de interferón y ribavirina nos da la pauta de régimen por 8 semanas para pacientes no cirróticos o con cirrosis compensada, sin tratamiento previo, así como tratamiento de rescate en pacientes con falla a ADD mostrando altas tasas de respuesta viral sostenida que van entre 96.6 a 100%, independientemente de las características basales del paciente, considerándose una combinación eficaz y con buena tolerabilidad, lo que permite simplificar las decisiones y el tratamiento a un amplio número de pacientes (22).

FÁRMACOS EN ESTUDIO

Ravidasvir u

Ravidasvir es un inhibidor no selectivo 5A de segunda generación con actividad estructural que inhibe la replicación y ensamble viral. Su administración oral muestra absorción rápida y su concentración se mantiene constante durante 24 horas posteriores con dosis superiores de 80 mg, lo que permite su administración una vez al día. En estudios realizados en voluntarios sanos y pacientes se registró buena tolerancia al fármaco, los efectos adversos más comunes son cefalea (13%), malestar abdominal (6%), fatiga (5%), prurito (4%) y diarrea (2%).

La evaluación de la eficacia antiviral para dosis de 40, 80, 160 y 180 mg reveló reducción máxima en dosis de 80 mg con valor medio de 3.54 a 3.75 log 10 UI/mL (pacientes con genotipos 1a, 1b, 3). En pacientes con sustituciones genéticas Y93H o A30K se observaron respuestas virales menores (0.25 a 0.48 log 10 UI/mL en genotipo 3 y 2.82 a 3.95 log 10 UI/mL en genotipo 3), por lo cual se considera que estas variantes requieren de tratamiento combinado con otros ADD (23, 24).

Ravidasvir / Sofosbuvir (RDV / SOF)

Se cuenta con un ensayo clínico fase 3 en el cual se evaluó la eficacia y seguridad de ravidasvir más sofosbuvir con y sin ribavirina en pacientes con infección crónica por VHC genotipo 4. Se incluyeron pacientes no cirróticos y con cirrosis compensada, naïve o tratamiento previo con interferón, interferón pegilado con o sin ribavirina. Los resultados muestran tasas de respuesta viral sostenida general de 94.6% sin diferencias significativas entre los pacientes naïve y experimentados, 97.5% y 94.3%, respectivamente, logrando respuesta de 98.9% en pacientes sin cirrosis y de 91.5 en pacientes con cirrosis compensada. La adición de ribavirina en la terapia no modificó el resultado primario del tratamiento y la presencia de cirrosis fue el único factor asociado con la disminución de respuesta al tratamiento. Se observó buena tolerancia al tratamiento sin reportarse efectos adversos graves o suspensión del tratamiento.

Los efectos adversos reportados fueron leves (cefalea, fatiga, dolor abdominal y prurito) y se consideró poco probable que estuvieran relacionados al fármaco. Aunque se requiere ampliar estudios en pacientes con cirrosis descompensada, mostró ser un tratamiento prometedor con adecuada tolerancia y altas tasas de respuesta viral sostenida en pacientes no cirróticos y con cirrosis compensada (25).

Actualmente, se han establecido ensayos clínicos fase 3 para la evaluación de este régimen farmacológico en pacientes con infección crónica por VHC en diferentes genotipos con y sin cirrosis, con o sin coinfección por VIH. El resultado primario será la evaluación de la tasa de respuesta viral sostenida, con la administración de ravidasvir y sofosbuvir durante 12 semanas en pacientes no cirróticos, y se da el mismo régimen, pero durante 24 semanas, a pacientes con cirrosis compensada. Se espera que los resultados estén disponibles en diciembre de 2018 (26).

Ravidasvir más Ritonavir / Danoprevir / Ribavirina

Ravidasvir en combinación con danoprevir, un inhibidor de la proteasa NS reversible, no covalente con actividad antiviral para los genotipos 1, 2, 4 y 6 que potenciado con ritonavir aunado a la triple terapia con ribavirina ha mostrado tasas de respuesta viral sostenida mayores de 90% en pacientes sin cirrosis genotipo 1. Los resultados del estudio EVEREST, realizado como estudio abierto de fase 2 que incluyó a 38 pacientes con infección por VHC crónica genotipo 1 sin cirrosis y sin tratamiento previo, mostró que la combinación de danoprevir, ravidasvir más ribavirina durante 12 semanas logra tasas de respuesta viral sostenida de 100%, con adecuada tolerancia sin reportarse efectos adversos graves relacionados con el tratamiento. Los eventos adversos reportados relacionados con el tratamiento fueron: anemia (26.3%), diarrea (15.8%), erupción cutánea (13.2%), infección de vía respiratoria superior (10.5%), fatiga (10.5%) y tos (10.5%) (27).

Aunque no se han concluido estudios fase 3 con Ravidasvir, hasta el momento ha demostrado en combinación con sofosbuvir con y sin ribavirina ser un tratamiento efectivo con un excelente margen de seguridad y tolerabilidad en pacientes con y sin cirrosis. Además, inhibe la replicación de variantes de VHC con mutaciones de resistencia, por lo cual posiblemente podrá ser considerado como una opción terapéutica en pacientes con recaída a otros antivirales de acción directa.

CONCLUSIÓN

La introducción de los ADD en el tratamiento de la infección por VHC ha brindado la oportunidad de erradicación de la enfermedad a nivel mundial, ya que ha demostrado tasas de curación excelente con mínimos eventos adversos, lo que permite adecuado apego al tratamiento. Asimismo, su seguridad y tolerabilidad ha permitido la administración y recomendación en grupos especiales, así como en pacientes con

enfermedad hepática avanzada y pacientes posterior a trasplante hepático.

Un régimen corto con dosis de administración una vez al día para la mayoría de los pacientes con infección crónica por VHC sigue siendo una prioridad en salud pública, ya que permite la simplificación, tolerabilidad y apego al tratamiento potencializando con ello la erradicación global del virus de hepatitis C.

REFERENCIAS

1. Taherkhani R, Farshadpour F. Global elimination of hepatitis C virus infection: Progresses and the remaining challenges. *World J Hepatol.* 2017;9:1239-1252.
2. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2014;61(1 Suppl):S45-57.
3. World Health Organization. Guidelines for the screening care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection: Updated Version. 2016.
4. Wilder JM, Muir AJ. Strategies for treating chronic HCV infection in patients with cirrhosis: Latest evidence and clinical outcomes. *Ther Adv Chronic Dis.* 2015;6:314-27.
5. Wilder JM, Muir A. Direct acting antivirals for the treatment of hepatitis C in ethnic minority populations. *Expert Opin Pharmacother.* 2018;19:451-456.
6. Murakami E, Tolstykh T, Bao H et al. Mechanism of activation of PSI-7851 and its diastereoisomer PSI-7977. *J Bio Chem.* 2010;285:34337-34347.
7. Mogalian E, German P, Kearney BP et al. Preclinical pharmacokinetics and first-in-human pharmacokinetics, safety, and tolerability of velpatasvir, a pangenotypic hepatitis C virus NS5A inhibitor. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61:e02084-16.
8. Sciences G. EPCLUSA® (sofosbuvir and velpatasvir) Foster City, CA: Gilead Sciences, Inc; 2016. Available from: http://www.gilead.com/~media/Files/pdfs/medicines/liverdisease/epclusa/epclusa_pi.pdf.
9. Everson GT, Towner WJ, Davis MN, Wyles DL, Nahass RG, Thuluvath PJ et al. Sofosbuvir with Velpatasvir in Treatment-Naive Noncirrhotic Patients with Genotype 1 to 6 Hepatitis C Virus Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2015;163:818-26.
10. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Brau N, Gane EJ, Pianko S et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. *N Engl J Med.* 2015;373:2608-17.
11. Struble K, Chan-Tack K, Qi K, Naeger LK, Birnkrant D. Benefit-risk assessment for sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir based on patient population and hepatitis C virus genotype: U. S. Food and Drug Administration's evaluation. *Hepatology* 2017 (in press).
12. Gilead Sciences, Inc. VOSEVI (sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir) prescribing information. Foster City, CA: Gilead Sciences Inc, 2017.
13. Bourlière M, Gordon SC, Flamm SL et al. Sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir for previously treated HCV infection. *N Engl J Med.* 2017;376:2134-2146.
14. Jacobson IM, Lawitz E, Gane EJ et al. Efficacy of 8 weeks of sofosbuvir, velpatasvir,

- and voxilaprevir in patients with chronic HCV infection: 2 phase 3 randomized trials. *Gastroenterology*. 2017;153:113-122.
15. Gilead Sciences International Ltd. VOSEVI (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir) summary of product characteristics. Cambridge: Gilead Sciences International Ltd, 2017.
 16. Bourlière M, Gordon SC, Schiff ER, Tran TT, Ravendhran N, Landis CS. Deferred treatment with sofosbuvir-velpatasvir-voxilaprevir for patients with chronic hepatitis C virus who were previously treated with an NS5A inhibitor: An open-label substudy of POLARIS-1. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;30:S2468-1253.
 17. Lamb YN. Glecaprevir/Pibrentasvir: First Global Approval. *Drugs*. 2017;77(16):1797-1804.
 18. Inc A. MAVYRETTM (glecaprevir and pibrentasvir) North Chicago, IL: AbbVie inc; 2017. Available from: http://www.rxabbvie.com/pdf/mavyret_pi.pdf.
 19. Rockstroh JK, Lacombe K, Viani RM, Orkin C, Wyles D, Luetkemeyer AF et al. Efficacy and Safety of Glecaprevir/Pibrentasvir in Patients Co-infected with Hepatitis C Virus and Human Immunodeficiency Virus-1: the EXPEDITION-2 Study. *Clin Infect Dis*. 2018 Mar 16.
 20. Asselah T, Kowdley KV, Zadeikis N, Wang S, Hassanein T, Horsmans Y et al. Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir for 8 or 12 Weeks in Patients with Hepatitis C Virus Genotype 2, 4, 5, or 6 Infection without Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:417-426.
 21. Puoti M1, Foster GR2, Wang S3, Mutimer D4, Gane E5, Moreno C et al. High SVR12 with 8-week and 12-week glecaprevir/pibrentasvir therapy: An integrated analysis of HCV genotype 1-6 patients without cirrosis. *J Hepatol*. 2018 Mar 16. pii: S0168-8278(18)30165.
 22. Administration UFD. MAVYRET Drug Trials Snapshot: U.S. Department of Health and Human Services; 2017 [cited 2018]. Available from: <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ucm571769.htm>.
 23. Esmat G, Elbaz T, El Raziky M, Gomaa A, Abouelkhair M, Gamal El Deen H et al. Effectiveness of ravidasvir plus sofosbuvir in interferon-naïve and treated patients with chronic hepatitis C genotype-4. *J Adv Research* 2015;6:301-310.
 24. Zhong M, Peng E, Huang N, Huang Q, Huq A, Lau M et al. Discovery of ravidasvir (PPI-668) as a potent pan-genotypic HCV NS5A inhibitor. *Bioorg Med Chem Lett* 2016;26:4508-4512.
 25. Esmat G, Elbaz T, El Raziky M, Gomaa A, Abouelkhair M, Gamal El Deen H et al. Effectiveness of ravidasvir plus sofosbuvir in interferon-naïve and treated patients with chronic hepatitis C genotype-4. *J Hepatol*. 2017 Sep 19. pii: S0168-8278(17)32286-9.
 26. Hafez E, Elbaz T, El Kassas M, Esmat G. A New Potent NS5A Inhibitor in the Management of Hepatitis C Virus: Ravidasvir. *Curr Drug Discov Technol*. 2018;15:24-31.
 27. Kao JH, Yu ML, Chen CY, Peng CY, Chen MY, Tang H et al. Twelve-week Ravidasvir plus ritonavir-boosted Danoprevir and ribavirin for non-cirrhotic HCV genotype 1 patients: A phase 2 study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;16:417-426.

¿CUÁNDO DEBO PENSAR EN TRASPLANTAR A MI PACIENTE?

Dr. Nayelli Cointa Flores García

Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”
Ciudad de México, México

INTRODUCCIÓN

El primer trasplante hepático (TH) humano exitoso lo realizó Thomas Starzl en 1967; desde entonces, han ocurrido diversos avances en la técnica quirúrgica, en los esquemas de inmunosupresión y en la selección de candidatos. Gracias a ello, actualmente, el TH se ha convertido en el procedimiento de elección para el tratamiento de un amplio rango de enfermedades hepáticas crónicas y agudas descompensadas (1). El TH también está indicado en pacientes con ciertas patologías metabólicas y, de manera global, es un recurso terapéutico que debe considerarse en enfermedades en las que la supervivencia esperada al año sea inferior a la que se lograría con el trasplante.

En los trasplantes de hígado que evolucionan de manera correcta, la supervivencia a largo plazo es excelente en la mayoría de los receptores y también mejora su calidad de vida. En los pacientes con cirrosis descompensada la supervivencia a 1 año es menor de 10% sin trasplante, siendo aproximadamente de 85-90% a 1 año y de 75% a 5 años del TH en la mayoría de las indicaciones (2, 3).

Debido a la escasez de hígados disponibles para trasplante, es esencial aplicar de manera estricta los criterios de inclusión de pacientes en la lista de espera y realizar de forma adecuada la distribución y asignación de órganos.

Aunque el trasplante hepático de donante vivo (THDV) en receptores adultos puede incrementar la disponibilidad de órganos disponibles, los posibles riesgos para el donante han limitado su aplicación (3).

Por lo anterior, es importante tener herramientas para definir el ingreso a la lista de espera y su priorización, para ello existe el MELD (Model for End-stage Liver Disease), que es un sistema de puntuación que asigna a los pacientes un índice numérico para determinar la gravedad de su enfermedad hepática, va de 6 a 40 puntos y se calcula con una fórmula a partir de tres variables: creatinina sérica, bilirrubina total e INR del tiempo de protrombina; los pacientes que tienen puntuaciones más altas se trasplantan antes, ya que se les atribuye mayor gravedad.

En la lista de espera de Estados Unidos del año 2013, había aproximadamente 15,000 pacientes, de los cuales se trasplantaron 5,763 y fallecieron 1,767, de los cuales 1,223

pacientes se encontraban tan gravemente enfermos que no pudieron ya recibir un TH (2). Por lo anterior, un aspecto esencial es el conocimiento amplio de la historia natural de las enfermedades hepáticas y de su pronóstico, así como de las indicaciones y el mejor momento para realizar un trasplante hepático.

Por otra parte, todos los pacientes potencialmente elegibles para trasplantarse deben tener acceso igualitario a las listas de espera de acuerdo con los principios de equidad y justicia (4).

Además del número limitado de donantes, existen otras barreras que dificultan el acceso al TH para los pacientes con enfermedades hepáticas en fase terminal, entre esos obstáculos se encuentra la necesidad de una referencia oportuna de estos enfermos a centros donde puedan recibir un manejo especializado con el objetivo de evaluarlos para descartar contraindicaciones para el TH y tratar de controlar las complicaciones para asegurar su supervivencia mientras permanecen en la lista de espera (4).

Los mejores resultados del TH se obtienen en los receptores que aún no han sufrido múltiples complicaciones de la hepatopatía (5); por tanto, es importante recordar que es fundamental la derivación a hepatología cuando un paciente cirrótico ha presentado una complicación inicial como la aparición de ascitis por primera vez (3).

INDICACIONES GENERALES

El TH en los adultos está indicado principalmente en la insuficiencia hepática aguda y en enfermedades hepáticas crónicas avanzadas cuando por definición han aparecido complicaciones y se han alcanzado los límites del tratamiento médico (6).

Tabla 1. Indicaciones gnerales de transplante hepático

Complicaciones de la cirrosis • Ascitis • Encefalopatía • Hemorragia variceal refractaria • Carcinoma hepatocelular • Disfunción sintética
Complicaciones sistémicas de la hepatología crónica • Hipertensión portopulmonar • Síndrome hepatopulmonar
Insuficiencia hepática aguda
Retrasplante

El diagnóstico de cirrosis hepática (CH) no implica por sí sólo la necesidad de TH, ya que muchos pacientes cirróticos que no han tenido complicaciones como ascitis o hemorragia variceal no desarrollarán descompensaciones, pero la aparición de complicaciones mayores es un predictor importante de disminución de la supervivencia, por lo que se debe contemplar a estos pacientes como potenciales candidatos a TH (6).

Sin embargo, también es necesario considerar que en algunas enfermedades hepáticas hay potencial de mejorar incluso cuando han ocurrido complicaciones, por ejemplo, un paciente con CH que ha tenido un episodio de hemorragia de várices esofágicas puede desarrollar ascitis como complicación adicional, sin embargo, después de realizar el manejo pertinente de la hemorragia y de administrar tratamiento diurético, su condición puede mejorar de manera notoria y mantenerse estable. Por tanto, incluso en pacientes que han sufrido descompensaciones hepáticas, existe la posibilidad de diferir el TH o incluso evitarlo si el tratamiento médico es efectivo; sin embargo, esto requiere una valoración dinámica que debe ser realizada por médicos especializados en hepatología, idealmente expertos en trasplante hepático (6). Además de las indicaciones generales de TH que se mencionaron anteriormente, es importante conocer las indicaciones específicas, que reflejan las causas más frecuentes de cirrosis y de otras enfermedades hepáticas crónicas (7).

Tabla 2. Indicaciones específicas de trasplante hepático

Hepatologías crónicas no colestáticas • Hepatitis C crónica • Hepatitis B crónica • Hepatitis autoinmune • Enfermedad hepática por alcohol	Trastornos metabólicos hepático con manifestaciones sistémicas • Amiloidosis familiar • Defectos del ciclo de la urea • Hiperoxaluria primaria
Hepatopatías crónicas colestásicas • Colangitis biliar primaria • Colangitis esclerosante primaria • Atresia biliar • Síndrome de Alagille • Fibrosis quística • Colestasis intrahepática familiar progresiva	Neoplasias primarias del hígado • Carcinoma hepatocelular • Carcinoma hepatocelular fibrolamelar • Hemangioendotelioma
Trastornos metabólicos causantes de cirrosis • Esteatohepatitis no alcohólica • Deficiencia de α-1 Antitripsina • Enfermedad de Wilson • Hemocromatosis • Enfermedad por depósito de glucógeno tipo IV	Condiciones misceláneas • Síndrome de Budd-Chiari • Tumores neuroendócrinos metastásicos • Enfermedad poliquística

En la población pediátrica, las enfermedades colestásicas representan la indicación más común de TH; en contraste, en los adultos son las enfermedades hepáticas no colestásicas donde hay una mayor proporción de trasplantes. Es interesante que aún predomina la CH por Virus de Hepatitis C (VHC) como indicación principal (2), no obstante, gracias a la diseminación creciente de múltiples tratamientos antivirales de acción directa (AAD) para el VHC y de acuerdo con el reporte anual de la OPTN/SRTR (2016), en Estados Unidos, los TH por VHC disminuyeron de manera sustancial, y la indicación de trasplante que aumentó fue en la categoría de causas etiquetada como *otras/desconocida*, la mayoría probablemente incluyendo a pacientes con enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) y hepatitis alcohólica. El incremento de trasplantes por EHGNA se corrobora por el aumento en la cifra de receptores obesos (14% con IMC 35 Kg/m²) (8).

Asimismo, la posibilidad de curar a los pacientes que tienen recurrencia del VHC después del TH, continuará mejorando los resultados post trasplante y, por tanto, reducirá la necesidad de retrasplantes. Es importante tener en cuenta algunas particularidades en las indicaciones del TH de acuerdo con etiologías específicas, por lo que a continuación se comentarán de manera sucinta las más frecuentes.

INDICACIONES ESPECÍFICAS DE ENFERMEDAD

a) Insuficiencia hepática aguda (IHA)

Se define como el deterioro hepático agudo en un paciente sin antecedente de enfermedad del hígado, el cual progresa rápidamente desde la presencia de ictericia hasta el desarrollo de coagulopatía y encefalopatía hepática en menos de 8 semanas (9).

A pesar de ser un cuadro muy grave, es posible lograr una tasa excelente de supervivencia del paciente si se identifica pronto la IHA y se realiza el trasplante antes de que aparezcan complicaciones irreversibles, especialmente neurológicas (10).

La toxicidad por paracetamol representa aproximadamente la mitad de todas las causas de IHA en los Estados Unidos (11). Es de importancia capital tener en cuenta que los pacientes con IHA de cualquier etiología deben referirse de forma urgente a evaluación para TH, ya que en los centros donde se realizan trasplantes se tiene la experiencia para anticipar y manejar las complicaciones en este grupo de enfermos. La IHA es, por fortuna, una indicación relativamente infrecuente de TH, siendo sólo de 6% en Estados Unidos y 9% en Europa en un periodo anual (1).

Existen diferentes recursos diseñados para ayudar a predecir qué pacientes se recuperarán y quiénes requerirán un TH con mayor probabilidad, estos recursos incluyen, por ejemplo, los criterios del Kings College y los criterios Clichy; sin embargo, la decisión de realizar un TH debe ser individualizada (6).

Los pacientes con IHA tienen prioridad para recibir un trasplante por encima de todas las formas de enfermedades hepáticas crónicas.

b) Hepatitis por VHC

La infección por VHC es la indicación más frecuente de TH a nivel mundial (12, 13). Las indicaciones para TH en VHC no difieren de las que están establecidas en otras hepatopatías, e incluyen la cirrosis descompensada y el carcinoma hepatocelular (CHC).

En pacientes virémicos, la infección por VHC recurre prácticamente de manera universal después del trasplante, con un impacto significativo en la supervivencia del paciente y del injerto. El manejo óptimo es la prevención de la reinfección mediante la erradicación del virus antes del trasplante y aunque aún no es posible realizar esto en todos los pacientes, es un hecho que la aprobación de los nuevos AAD que son cada vez más seguros y efectivos, ha cambiado el panorama y permite tratar tanto a pacientes ya trasplantados como a un mayor número de cirróticos descompensados con el objetivo de mejorar su función hepática, reducir la mortalidad en lista de espera y en algunos casos incluso con la posibilidad de salir de esta lista (4).

Un estudio italiano reciente de uso compasivo de sofosbuvir en vida real en pacientes con VHC en lista de espera para TH reportó que la puntuación MELD disminuyó hasta lograr retirar de la lista a 17.4% de 47 pacientes que tenían deterioro grave de la función hepática (14). Por otra parte, también hay evidencia de mayor supervivencia y mejor calidad de vida en quienes se erradica el VHC mientras se encuentran en lista (15) y, desde luego, la negativización también se ha asociado con menores tasas de disfunción temprana del injerto en receptores VHC positivos (16).

c) Hepatitis por VHB

Antes del uso de inmunoglobulina antihepatitis B (IGHB) como inmunoprofilaxis postrasplante en enfermos con hepatitis B crónica, la recurrencia del VHB ocurría hasta en 80% de los casos y usualmente se complicaba con disfunción del injerto y deceso de los pacientes. Actualmente, la disponibilidad de antivirales orales con alta barrera genética para la resistencia ha reducido de manera notable el número de candidatos a TH con VHB (17).

El control del virus antes del trasplante es muy importante para prevenir la reinfección del injerto. Con el uso de IGHB y nucleósidos/nucleótidos orales, la supervivencia a 5 años del injerto en los trasplantados por VHB se encuentra alrededor de 85% y la necesidad de retrasplante por CH debida a recurrencia es rara (6). La capacidad de controlar el VHB pretrasplante ha resultado en un descenso de TH por descompensación, sin embargo, el CHC como complicación de la infección por VHB ha aumentado.

d) Hepatopatía por consumo de alcohol

Ésta sigue siendo la segunda indicación más común para TH, sin embargo, al menos en EUA, se ha estimado que hasta 95% de los pacientes con CH en etapa terminal por consumo de alcohol, no se envía para evaluación de TH a pesar de cumplir criterios de referencia (6).

Existen consideraciones y retos especiales asociados con el trasplante en este grupo de pacientes, ya que un aspecto importante es que el TH cura la cirrosis, pero no el trastorno por consumo de alcohol subyacente, por lo que se necesita un abordaje completo y multidisciplinario para prevenir la recurrencia del consumo de alcohol luego del trasplante, también se requiere un adecuado soporte social para los candidatos a trasplante. Asimismo, es de gran relevancia realizar una historia exhaustiva de adicciones para saber si existe dependencia a otras sustancias. Por lo general, se precisa un periodo mínimo de 6 meses de abstinencia para cumplir con los criterios de ingreso a la lista de espera (18). Entonces, es importante la referencia temprana de los pacientes con hepatopatía por consumo de alcohol para iniciar la evaluación y facilitar su valoración psicosocial.

e) Enfermedad por hígado graso no alcohólico

La EHGNA es una causa cada vez más frecuente de cirrosis y CHC, de hecho, se prevé que en algunos años será la primera indicación de TH. En personas con EHGNA, el trasplante tiene ciertas particularidades, y es que los pacientes con este diagnóstico que están en lista de espera suelen ser mayores, con más frecuencia tienen sobrepeso u obesidad y comorbilidades como diabetes mellitus e hipertensión arterial sistémica, por lo que tienen mayor riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares y morbilidad perioperatoria. Es importante tener en cuenta que el IMC es un parámetro que se ve modificado sustancialmente por la ascitis y el edema, por lo que no predice de forma precisa la idoneidad médica y técnica para realizar un TH ni los resultados postrasplante, por lo que es de utilidad limitada si se utiliza de manera aislada (18).

f) Hepatitis autoinmune (HAI)

El TH es un tratamiento efectivo para pacientes con CH por hepatitis autoinmune cuando hay descompensación y también en aquellos que se presentan con insuficiencia hepática aguda de esta etiología. Los resultados a largo plazo después del TH por HAI son excelentes, con tasas de supervivencia a 5-10 años alrededor de 75% (20), aunque el rechazo celular agudo puede ser más frecuente que en los receptores con otras causas de cirrosis. Además, ha ido aumentando el reconocimiento de la HAI recurrente, la cual puede precisar dosis de mantenimiento de inmunosupresores más altas (3).

El fracaso del tratamiento inmunosupresor para detener la progresión de la HAI con descompensación hepática es una indicación de trasplante hepático.

g) Enfermedades hepáticas colestásicas

La colangitis biliar primaria (CBP) y la colangitis esclerosante primaria (CEP) han sido indicaciones relativamente frecuentes de TH, y han tenido un papel importante en la elaboración de modelos pronósticos.

Los pacientes con CBP y CEP deben derivarse a evaluación para TH si su puntuación Mayo de riesgo pronostica una supervivencia al año menor de 95%. Sin embargo, estos modelos no toman en consideración complicaciones significativas y frecuentemente incapacitantes de las hepatopatías colestásicas, como prurito, osteopenia o en el caso de la CEP, colangitis de repetición, y en la actualidad, se han reemplazado por la puntuación MELD. Las indicaciones de TH en pacientes con hepatopatías colestásicas son similares a las de los pacientes con otras hepatopatías crónicas (3).

h) Carcinoma hepatocelular

El CHC se ha convertido en una indicación creciente y cada vez más importante de TH. Un estudio realizado por Mazzaferro y cols. mostró que la supervivencia a 4 años después del TH fue de 75% y que la supervivencia libre de recurrencia fue de 83%, siempre que se cumpliera con los bien conocidos criterios de Milán, aceptados en muchos centros para TH en pacientes con CHC y que se definen por un diámetro tumoral <5 cm si se trata de un tumor solitario, o no más de tres lesiones, la mayor de las cuales debe tener un diámetro máximo ≤ 3 cm. Existen otros criterios que extienden estos límites sin sacrificar supervivencia, los más conocidos son los UCSF, de la Universidad de California (6).

Es importante mencionar que los pacientes con CHC solitario <2 cm no reciben puntos MELD adicionales, y los pacientes con CHC solitario entre 2 y 5 cm o tres nódulos menores de 3 cm sí reciben puntos adicionales.

En general, la mejoría en el pronóstico del TH por CHC puede atribuirse a una selección más apropiada de los pacientes.

CONCLUSIONES

El trasplante hepático es un recurso terapéutico que ha revolucionado el manejo de los pacientes con enfermedades del hígado que, estando en etapa terminal, morirían sin un trasplante.

Sin embargo, todo el proceso comienza con la referencia oportuna de los pacientes que potencialmente podrán convertirse en candidatos para ingresar a la lista de espera, por lo que resulta fundamental conocer como mínimo las indicaciones generales del trasplante hepático.

Por otra parte, aún existen retos importantes en el TH, como el número escaso de hígados disponibles para trasplantar y la morbilidad asociada con los fármacos inmunosupresores. No obstante, gracias a la disponibilidad del TH, ya no nos limitamos a tratar de controlar las complicaciones de la cirrosis, ahora tenemos una intervención que prolonga y mejora la vida de estos pacientes.

REFERENCIAS

1. Wedd JP, Biggins SW. Pretransplant Evaluation and Care. In: Sanyal AJ, Boyer TD, Lindor KD, editors. *Zakim and Boyer's Hepatology: A Textbook of Liver Disease*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018: 737-752.
2. Kim WR, Lake JR, Smith JM et al. OPTN/SRTR 2013 annual data report: Liver. *Am J Transplant* 2015; 15 (Suppl 2):1-28.
3. Carrion AF, Martin P. Trasplante hepático. En: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editores. *Sleisenger y Fordtran. Enfermedades digestivas y hepáticas*. 10ª ed. Barcelona: Elsevier; 2016: 1628-1646.
4. Burra P, Belli LS, Ginanni Corradini S et al. Common issues in the management of patients in the waiting list and after liver transplantation. *Dig Liver Dis* 2017;49:241-253.
5. Lopez P, Martin P. Update on liver transplantation: Indications, organ allocation, and long-term care. *Mt Sinai J Med* 2006;73:1056-66.
6. Martin P, DiMartini A, Feng S et al. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Hepatology* 2014;59:1144-65.
7. Murray KF, Carithers RL. AASLD practice guidelines: Evaluation of the patient for liver transplantation. *Hepatology* 2005;41:1407-32.
8. Kim WR, Lake JR, Smith JM et al. OPTN/SRTR 2016 annual data report: Liver. *Am J Transplant* 2018;18(Suppl 1):172-253.
9. Koffron A, Stein JA. Liver transplantation: Indications, pretransplant evaluation, surgery, and posttransplant complications. *Med Clin North Am* 2008;92:861-88.
10. Barshes N, Lee T, Balkrishnan R et al. Risk stratification of adult patients undergoing orthotopic liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Transplantation* 2006;81:195-201.
11. Larson AM, Polson J, Fontana RJ et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: Results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology* 2005;42:1364-1372.
12. European Liver Transplant Registry. Disponible en: www.eltr.org/. Último acceso: 20 de mayo de 2018.
13. United Network for Organ Sharing-US. Disponible en: <https://www.unos.org/>. Último acceso: 6 de mayo de 2018.
14. Martini S, Donato MF, Mazzarelli C et al. The Italian compassionate use of sofosbuvir in HCV patients waitlisted for liver transplantation: A national real-life experience. *Liver Int* 2018;38:733-741.

15. Dusheiko G. The impact of antiviral therapy for hepatitis C on the quality of life: A perspective. *Liver Int* 2017;37(Suppl 1):7-12.
16. Martini S, Tandoi F, Terzi di Bergamo L et al. Negativization of viremia prior to liver transplant reduces early allograft dysfunction in hepatitis C-positive recipients. *Liver Transpl* 2017;23:915-924.
17. Kim WR, Terrault NA, Pedersen RA et al. Trends in waiting list registration for liver transplantation for viral hepatitis in the United States. *Gastroenterology* 2009;137:1680-1686.
18. Siddiqui MS, Charlton M. Liver Transplantation for alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease: Pretransplant selection and posttransplant management. *Gastroenterology* 2016;150:1849-62.
19. Dare AJ, Plank LD, Phillips AR et al. Additive effect of pretransplant obesity, diabetes, and cardiovascular risk factors on outcomes after liver transplantation. *Liver Transpl* 2014;20:281-290.
20. Ilyas JA, O'Mahony CA, Vierling JM. Liver transplantation in autoimmune liver diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011;25:765-782.

INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA ¿CUÁNDO TRASPLANTAR?

Dr. Víctor Manuel Páez Zayas

Dr. Ignacio García Juárez

Dr. Ricardo Daniel Romero Morelos

Departamento de Gastroenterología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Ciudad de México, México

La falla hepática aguda (FHA) fue definida en 1970 por Trey y Davidson como falla hepática fulminante: "una condición potencialmente reversible, consecuencia de daño hepático severo, con desarrollo de encefalopatía las 8 semanas siguientes al inicio del primer síntoma y en ausencia de enfermedad preexistente" (1).

Con el tiempo, esta definición ha sufrido modificaciones, si tomamos como referencia la aparición de la ictericia como el primer síntoma al momento en que se desarrolla la encefalopatía hepática (EH), se ha podido dividir a la FHA de acuerdo con su temporalidad en: hiperaguda, los primeros 7 días, aguda entre 8-28 días y subaguda de 5 a 12 semanas. La duración mayor a 28 semanas antes del inicio de HE será caracterizada como enfermedad crónica. La Asociación Internacional para el Estudio del Hígado (IASL) definió ALF (falla hepática aguda, ALF, por sus siglas en inglés) fulminante de 10 a 30 días y subaguda de 5 a 24 semanas (2, 3).

Figura 1.

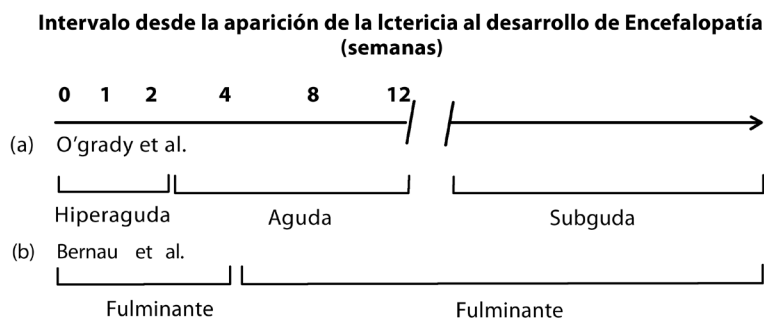


Figura 1. Resumen de las subclasificaciones de ALF. Adaptado de Wendon J, Cordoba J, Dhawan A. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. Journal of Hepatology, 2017., 6 (5): 1047-1081

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Generalmente, las hiperagudas se caracterizan por coagulopatía severa, acentuado incremento en transaminasa e incremento gradual de bilirrubinas. En contraste, las presentaciones subagudas/subfulminantes tienen elevación leve de transaminasas, ictericia profunda y coagulopatía leve a moderada (4).

También puede existir esplenomegalia, ascitis y disminución en el volumen hepático. A pesar de una evolución clínica insidiosa, estos pacientes tienen menos posibilidades de sobrevivir. En contraste, las presentaciones hiperagudas tienen posibilidad de recuperación espontánea.

Las alteraciones en la coagulación para definir FHA están determinadas por prolongación en la Razón Normalizada Internacional (INR) >1.5 o prolongación del tiempo de protrombina (5). Las características clínicas definitorias de ALF como encefalopatía hepática deberán estar presentes.

Existen dificultades clínicas para poder identificar alteraciones neurológicas sutiles, si bien la encefalopatía de cambios mínimos está bien definida en pacientes cirróticos, no ocurre lo mismo en ALF. Por ello es relevante llevar a cabo una anamnesis y exploración rigurosa para detectarlas con prontitud.

ETIOLOGÍA

Entre las entidades clínicas que pueden conducir a falla hepática aguda se pueden diferenciar aquellas que tienen indicación para trasplante urgente de aquellas que no lo tienen.

Etiologías sin indicación para trasplante urgente

La infiltración maligna hepática secundaria a cáncer de mama o linfoma puede presentarse como FHA, y debido a que estos pacientes no son candidatos a TH, deben ser diagnosticados con prontitud. En aquellos con antecedente de cáncer y hepatomegalia, se deberá pensar en infiltración desde el abordaje y descartar su presencia con el apoyo de estudios de imagen y biopsia.

Desde el punto de vista bioquímico, estos pacientes presentan elevación de fosfatasa alcalina y gamma-glutamil transferasa, aunque en ocasiones también puede existir un patrón hepatocelular (6).

Isquemia. Se presenta con mayor frecuencia en pacientes ancianos y en aquellos con trastornos cardiovasculares y falla cardíaca severa. Por lo general, ocurre en presencia de disfunción derecha y congestión, con hipoxia o hipotensión. Las pruebas de función hepática se caracterizan por AST generalmente $>10\,000$ UI/L y al menos 2 veces de elevación de ALT. El manejo se debe enfocar en mejorar la función cardíaca (7).

Otras enfermedades que pueden conducir a falla hepática, pero que no son indicación para TH son: infecciones virales o fúngicas en el contexto de neoplasia hematológica. Malaria, dengue y rickettsiosis. Intoxicación por algunas drogas.

Etiologías con posible indicación para TH de urgencia

Daño hepático inducido por fármacos. La sobredosis de acetaminofén puede ocurrir en el contexto de intento suicida o de forma accidental en pacientes que tratan de mitigar el dolor (8). En todos los pacientes que ingresan con FHA se recomienda llevar a cabo determinación de niveles de paracetamol, sin embargo, un resultado negativo no permite descartar el diagnóstico cuando en la historia clínica existen elementos que hacen sospechar fuertemente el diagnóstico.

Se caracteriza por elevación extrema de transaminasas ($<10\,000$ UI/L), por lo general con bilirrubinas normales. Acidosis metabólica, hiperlactatemia, hipoglucemia y alteraciones en la coagulación.

Además del manejo de soporte, estos pacientes deben recibir N-acetilcisteína (NAC) y, dependiendo de la severidad de la acidosis, considerar la necesidad de terapia renal sustitutiva (RTT). La evolución clínica se caracteriza por una progresión muy rápida, ya que los pacientes pueden evolucionar de EH grado 1 a 4 en horas. La sobrevivencia en los pacientes que no se trasplantan, aun con los cuidados actuales en servicios de medicina crítica, se estima que es de 20-40% (9).

No acetaminofén. Algunos pacientes no reportarán de forma inmediata la ingesta de drogas, especialmente en el contexto de aquellas consideradas ilícitas, y por lo general pasan por alto o minimizan el empleo de herbolaria o suplementos nutricionales (artículo de herbolaria). Es por ello que cobra relevancia un interrogatorio minucioso y dirigido en este rubro, solicitando al paciente que trate de recordar todo lo que consumió los últimos 6 meses.

Los medicamentos más frecuentemente asociados con ALF son: antifímicos (especialmente isoniazida), antibióticos/antifúngicos (nitrofurantoína y ketoconazol), anticomieciales (fenitoína y valproato), antiinflamatorios no esteroideos (AINE), entre otros (propiltiuracilo y disulfiram) (10).

En este grupo de pacientes, sólo 10% progresa a FHA, de los que lo hacen, más de 80% fallece o requerirá TH de urgencia (1). Ocurre por lo general en mayores de 60 años. De acuerdo con el patrón de alteración en pruebas de funcionamiento hepático, puede ser hepatocelular, colestásico o mixto, de ellos, el hepatocelular es el que más se asocia con FHA, mientras que el colestásico muestra mayor tendencia a un patrón subagudo (11). Hepatitis viral. Los virus de hepatitis A, B y E (VHA, VHB, VHE) se han asociado con FHA. De ellos, el VHB es la causa más común, generalmente en el contexto de infección de novo, superinfección con virus delta o reactivación en

pacientes previamente infectados (12). Es importante mencionar que la vacunación ha desempeñado un papel determinante en la disminución de la incidencia y, por ende, en los casos de FHA. A pesar de que menos de 4% de los pacientes desarrollará falla, la mortalidad en este grupo es mayor que la reportada en falla asociada con VHA o VHE (13). El tratamiento temprano con terapia antiviral disminuye el riesgo de progresión a FHA. La reactivación en portadores crónicos generalmente ocurre durante o después de recibir algún tratamiento que condicione inmunosupresión (14). Por ello se recomienda que antes de administrar medicamentos se lleve a cabo escrutinio para determinar la necesidad de administrar tratamiento profiláctico en aquellos con exposición previa a virus de hepatitis B.

Virus de hepatitis A. Menos de 1% de los pacientes desarrollarán FHA (15). Usualmente, tiene un curso agudo o hiperagudo.

Virus de hepatitis E. Es más frecuente en pacientes con viaje reciente a zonas endémicas. La FHA asociada resulta en un patrón hiperagudo, y aunque la mortalidad es baja, existen factores que pueden empeorar el pronóstico, como se ha observado en pacientes añosos o con comorbilidades, además, en este grupo cobra relevancia el estado de gravedad (16).

Otros virus cuya infección podría progresar a ALF son: virus de herpes simplex 1 y 2, varicela zoster, citomegalovirus y virus de Epstein-Barr.

Autoinmune. La hepatitis autoinmune se deberá averiguar de forma intencionada en pacientes que debutan con FHA, especialmente en pacientes con antecedente de trastornos autoinmunes. Por lo general, éstos tendrán globulinas elevadas y anticuerpos positivos, pero un resultado negativo no descarta el diagnóstico (17). Es en este grupo de pacientes que la biopsia hepática cobra relevancia. El tratamiento con esteroides por lo general es efectivo cuando se administra de forma temprana, sin embargo, a pesar de su utilidad, no está libre de efectos adversos, como incremento en el riesgo de infecciones oportunistas (18), por tal motivo, si los pacientes no responden en 7 días, deberán ser considerados para trasplante hepático.

Etiologías poco frecuentes. Este grupo de entidades clínicas poseen tratamiento específico, el cual se inicia en cuanto son diagnosticadas, sin embargo, algunos de ellos pueden llegar a tener criterios para TH, sobre todo cuando el tratamiento establecido no ha mostrado ser efectivo. Se incluyen: Síndrome de Budd-Chiari, enfermedad de Wilson, en su forma aguda; intoxicación por hongos y falla hepática aguda asociada con el embarazo.

MANEJO DE SOPORTE, UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

Una vez diagnosticada la FHA y al mismo tiempo que se llevan a cabo los estudios necesarios para determinar la causa que la condicionó, el paciente deberá recibir manejo de soporte y monitoreo estrecho, pudiendo llegar a requerir manejo en Unidades de Cuidado Intensivo (19).

Cuadro 1. Criterios sugeridos para referencia de casos con falla hepática aguda a unidades especializadas

Acetaminofén y etiologías hiperagudas	No acetaminofén
pH arterial <7.3 o $\text{HCO}_3^- < 18$	pH < 7.3 o $\text{HCO}_3^- < 18$
INR > 3 al día 2 o > 4 posteriormente	INR > 1.8
Oliguria y/o creatinina elevada	Oliguria/falla renal o $\text{Na}^+ < 130$ mmol/L
Alteración en el estado de consciencia Encefalopatía, hipoglucemia o acidosis metabólica	Encefalopatía, hipoglucemia o acidosis metabólica
Hipoglucemia	Bilirrubina > 17.6 mg/dl
Elevación de lactato o falta de respuesta a reanimación	Disminución en el tamaño hepático

pH: potencial de hidrógeno, INR: Razón Normalizada Internacional, mmol: milimoles, mg: miligramos.
Adaptado de (18)

Cardiovascular

La mayor parte de los pacientes desarrolla vasodilatación sistémica con disminución en el volumen central efectivo. Se recomienda reanimar con cristaloideos, no existe evidencia respecto a la eficacia en el uso de albúmina. La saturación venosa central no es un parámetro confiable, ya que puede estar sobreestimada en pacientes con depleción de volumen que responden a reanimación. En la medida de lo posible, se recomienda evitar el exceso de líquidos, ya que esto se ha asociado con incremento en la mortalidad (20).

Una vez reanimado el paciente, si persiste con hipotensión, se deberá iniciar manejo con vasopresor, se recomienda norepinefrina a dosis inicial de $0.05 \mu\text{g/kg/min}$ e incrementar la dosis de acuerdo con la respuesta para mantener la presión arterial media (MAP) > 60 mmHg (21).

Respiratorio

Los pacientes con FHA tienen alto riesgo de hipoxemia y falla respiratoria, es por ello que en aquellos con progresión de EH se deberá proporcionar apoyo con ventilación mecánica invasiva. No se recomienda el uso de ventilación no invasiva debido al riesgo de broncoaspiración (22).

Neurológico

La EH es una manifestación caracterizada por disminución en el grado de consciencia y alteraciones en la neurotransmisión. Clínicamente, fluctúa y progresa desde falta de atención hasta el coma profundo, las manifestaciones adicionales incluyen dolor de cabeza, vómito, asterixis, agitación, hiperflexia y clonus (23). El diagnóstico de EH requiere exclusión de otras causas de alteración neurológica (por ejemplo: hipoglucemia, hipercapnia, convulsiones, accidente cerebrovascular, encefalitis, efecto de sedantes, entre otras). Una característica es el desarrollo de edema cerebral o hipertensión intracraneal, la cual se puede manifestar como hipertensión arterial, bradicardia y midriasis en pacientes en los que han progresado de grado 3 a coma.

Respecto al tratamiento de EH en ALF, no existe evidencia respecto a la utilidad de terapias convencionales (lactulosa, rifaximina, L-ornitina L-arginina). Como se mencionó previamente, los pacientes con progresión de HE deben ser intubados y recibir manejo con ventilación invasiva, minimizar el riesgo de barotrauma manteniendo la presión parcial de dióxido de carbono (PaCO_2) entre (34-42 mmHg) y utilizar propfol como sedante (24). En caso de crisis convulsivas, administrar fármacos anticonvulsivos e instalar monitoreo electroencefalográfico.

Se deberá implementar medidas generales: elevación de la cabecera 30 grados, evitar fiebre, hipoglucemia o hiperglucemia. La elevación sostenida en la presión intracraneal (PIC) >25 mmHg o el desarrollo de signos clínicos, deben ser tratados con bolos de solución salina hipertónica (25) o manitol intravenoso, además de asegurar la sedación óptima. En caso de pacientes refractarios, se podría requerir un periodo corto de hiperventilación para disminuir la PaCO_2 a 25-30 mmHg. No se recomienda el uso de esteroides y es esencial que la osmolaridad sérica se mantenga menor a 320 mOsm. La hipotermia leve podría ser efectiva para tratar la hipertensión intracraneal descontrolada, pero los reportes de la literatura no han mostrado beneficio en la mortalidad (26).

De acuerdo con las guías AASLD, no se recomienda el uso empírico de tratamientos para reducir la PIC. En 5 ensayos clínicos que evaluaron la hipotermia moderada, solución salina hipertónica, L-ornitina L-aspartato, manitol e hiperventilación, en 410 pacientes con ALF, no se observó efecto del tratamiento de la hipertensión intracraneal en la mortalidad global ni mejora estadísticamente significativa en la mortalidad con alguna terapia en particular (27).

Nutrición

Existe evidencia a favor del inicio de alimentación temprana en los pacientes con ALF, ya que esto disminuye la pérdida de masa muscular y reduce el riesgo de hemorragia intestinal. La hipoglucemia es una complicación bien conocida, por ello se deberá evaluar la glucemia cada 2 h y reservar la administración de bolos de solución glucosada cuando sea estrictamente necesario, por el efecto que han mostrado tener en los compartimentos cerebrales.

Metabólico

Es común que los pacientes con ALF desarrollen falla renal aguda. Los factores de riesgo están bien definidos: hipotensión, infección, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, edad. El manejo incluye: corrección de la hipotensión, manejo antimicrobiano temprano, evitar nefrotóxicos, contraste intravenoso, entre otros. Las indicaciones para recurrir al empleo de terapia renal sustitutiva (TRS) son la mismas que para otras etiologías, se recomienda optar las modalidades continuas en lugar de intermitentes, ya que éstas podrían incrementar la PIC (29).

Las concentraciones de sodio se deberán mantener entre 135 y 145 mmol/L y evitar la reposición brusca (>10 mmol/L en 24 h) (29). La alteración en las concentraciones de fósforo, magnesio, calcio ionizado y potasio, comúnmente observadas, deben monitorizarse y corregirse.

Infectológico

Las infecciones bacterianas, fúngicas y virales son la principal causa de muerte en pacientes con FHA, de ellas, las más frecuentes son las bacterianas, que se presentan con una frecuencia de 60-80%: neumonía (50%), infecciones urinarias (22%), asociadas a catéter (12%) y bacteremia espontánea (16%). Se recomienda el empleo de cultivos, así como marcadores de respuesta inflamatoria como proteína C reactiva y procalcitonina. Iniciar el tratamiento con terapia empírica a través del uso de antimicrobianos de amplio espectro y posteriormente guiar el manejo de acuerdo con el resultado de cultivos (30).

Hematológico

Aunque la prolongación en las pruebas de coagulación es una característica fundamental de la FHA, el sangrado es infrecuente a menos de que las plaquetas se encuentren muy bajas, en combinación con fibrinógeno bajo, prolongación de tiempo parcial de tromboplastina activado (TTPa) y factor V. La administración profiláctica de factores de coagulación rara vez, si es que nunca, está indicado a menos de que el paciente tenga

datos de sangrado activo o necesite ser sometido a algún procedimiento (31).

DISPOSITIVOS BIOARTIFICIALES

Los dispositivos que se han estudiado los últimos años para determinar su utilidad como restauradores de la función hepática o su función como “puente” para trasplante son:

Molecular Absorbent and Recirculating System (MARS), utiliza fibra de dos caras, membrana de diálisis impregnada con albúmina, diseñada para extraer proteínas unidas a toxinas en la albúmina dializada. Los estudios iniciales reportaron mejoría en los parámetros bioquímicos y EH (19).

Prometheus system, separa plasma y lo trata sobre las columnas absorbentes, se ha documentado beneficio en agudo sobre crónico, pero no ha sido estudiado en FHA. Del resultado de al menos 12 ensayos clínicos, se ha determinado que Prometheus mejoró EH, pero no en la mortalidad global (19).

La AGA recomienda que estos sistemas sean utilizados sólo en el contexto de ensayos clínicos (27).

N-ACETILICISTEÍNA

La NAC ha mostrado disminuir la progresión en pacientes con sobredosis por acetaminofén cuando se administra de forma temprana (<15 h), también se ha documentado efecto benéfico en disfunción orgánica cuando se administra después de 48 horas.

En FHA no acetaminofén, NAC no mejoró la sobrevida, pero mejoró el desenlace en adultos con grado leve de EH. En este escenario, 2 ensayos clínicos que involucraron 228 pacientes compararon NAC contra placebo. No se observó efecto en la mortalidad global, en un análisis post hoc en uno de los estudios (114 pacientes), se identificó beneficio en la mortalidad global, específicamente cuando cursaban con grado 1 o 2 de EH (19).

TRASPLANTE HEPÁTICO

El trasplante hepático ha sido el desarrollo más significativo en el manejo de la ALF en los últimos 40 años. La sobrevida a un año de pacientes que se trasplantan por ALF es de aproximadamente 80%, discretamente menor que TH por otras indicaciones (32).

PRONÓSTICO

El nivel alterado de consciencia derivado de EH es un dato pronóstico muy importante, ya que refleja daño crítico en la función hepática. En pacientes con presentaciones subagudas, incluso grados 1 y 2 de EH podrían indicar pronóstico extremadamente po-

bre. Aunque no es una regla y no existe un acuerdo en la literatura, en términos prácticos, se recomienda que cualquier evidencia de encefalopatía en el contexto de FHA requerirá evaluación inmediata por medicina crítica y traslado a una unidad especializada en trasplante.

La falla orgánica extrahepática, especialmente renal, es un marcador que se ha asociado con aumento en la mortalidad (33).

Hasta el momento, no existen biomarcadores que permitan determinar con certeza el pronóstico de pacientes con FHA. En un estudio llevado a cabo por Varshney et al., se evaluó el efecto de alfa fetoproteína (AFP) como marcador pronóstico en 32 pacientes con FHA, a pesar de que no se encontró diferencia significativa, se concluyó que AFP tiene potencial para ser usado como predictor de forma aislada o en combinación con otras variables, pero se requieren más estudios para demostrarlo (34).

CRITERIOS DE SELECCIÓN PARA TRASPLANTE

A nivel mundial, se han desarrollado diversas escalas de evaluación pronóstica para seleccionar pacientes candidatos para TH, las cuales se basan en características clínicas y bioquímicas. Las 2 más utilizadas son: los criterios de King's College (KCC) y los de Clichy (19).

A pesar de que no existe un instrumento universalmente adoptado, estas escalas poseen sensibilidad y especificidad aceptables cuando se debe diferenciar entre etiología secundaria a acetaminofén de otras causas de falla hepática aguda.

Además de las escalas mencionadas, la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA) sugiere el uso de la escala de MELD (Model For End-Stage Liver Disease) en lugar de los criterios de King's College como score pronóstico, ya que a pesar de que KCC es más específico y MELD más sensible, MELD ofrece la oportunidad de mejorar la especificidad sin perder una sensibilidad significativa y esto lo convierte en un mejor instrumento (28).

Una vez que se han identificado aquellos pacientes que cumplen criterios para TH de urgencia, se deberán referir de inmediato, ya que la referencia temprana es una estrategia que permite prevenir la progresión de la FHA y poder llevar a cabo evaluación inmediata para trasplante hepático.

Una vez que el paciente se encuentra en el centro especializado para trasplante, la evaluación por el equipo multidisciplinario determinará si es o no un candidato adecuado para TH. El único criterio definitorio para contraindicar TH en el contexto de FHA es el daño neurológico irreversible, por lo demás, se aplican los mismos criterios que en pacientes con hepatopatía crónica: edad, enfermedad cardíaca o respiratoria, neoplasia maligna activa, sepsis secundaria a foco infeccioso no identificado o no controlado,

Cuadro 2. Criterios que se utilizan en la selección de pacientes con falla hepática aguda para trasplante hepático

Criterios de King's College
ALF secundaria a acetaminofén
• pH arterial < 7.3 después de reanimación y > 24 horas desde la ingesta • Lactato > 3 mmol/L o Alguno de los siguientes 3 criterios: • Encefalopatía hepática grado 3 • Creatinina sérica > 3.4 mg/dl • INR > 6.5
ALF no secundaria a acetaminofén
• INR > 6.5 o 3 o más de los siguientes criterios: • Etiología: no A, no B, halotano, idiosincrasia a fármacos • Edad < 10 años y > 40 años • Intervalo entre la ictericia y el inicio de encefalopatía > 7 días • Bilirrubina > 17.6 mg/dl • INR > 3.5
Criterios de Beaujon-Paul Brousse (Clichy)
Confusión o coma (EH grado 3 o 4) Factor V < 20% o normal si edad < 30 años o Factor V < 30% si edad > 30 años

pH: potencial hidrógeno, mmol: milimoles, INR: Razón internacional normalizada. pH: potencial de hidrógeno, INR: Razón Normalizada Internacional, mmol: milimoles, mg: miligramos. Adaptado de (18)

falta de respuesta al tratamiento, salud mental, entre otras.

Respecto a este último punto, la evaluación psicológica/psiquiátrica frecuentemente es difícil en el contexto de emergencia y presencia de EH. Por lo general, se lleva a cabo con el apoyo de familiares y estará enfocada en determinar si el paciente cuenta o no con una red de apoyo adecuada, así como en la búsqueda de elementos que permitan predecir si el paciente, una vez trasplantado, tendrá o no un apego adecuado al manejo, a través de la investigación de conductas de riesgo como: uso, abuso/dependencia de sustancias (aunque no sea responsables de la ALF), historia de intento suicida, falta de apego a tratamientos previos. La decisión de trasplantar o no con base en factores psicosociales es compleja, ya que requiere de documentación y consenso del equipo multidisciplinario que integra los comités responsables de cada centro. Sin embargo, la información obtenida de los estudios ha demostrado que los desenlaces serán mejores

a largo plazo cuanto mejor sea el apego al manejo post TH (35).

CONCLUSIÓN

Aunque la falla hepática aguda no es un problema muy frecuente, cuando se presenta requiere evaluación y referencia inmediata, así como manejo especializado por la gravedad que implica y el alto riesgo de mortalidad a corto plazo si los pacientes que son candidatos no son trasplantados. La calidad de vida de aquellos que se trasplantan y sobreviven es buena y parece similar a la de los pacientes con enfermedad crónica, la mayoría regresará a su vida habitual con adecuada sobrevida a largo plazo.

REFERENCIAS

1. Trey C, Davidson CS. The management of fulminant hepatic failure. *Prog Liver Dis* 1970; 3:282-398.
2. Tandon BN, Bernauau J, O'Grady J et al. Recommendations of the International Association for the Study of the Liver Subcommittee on nomenclature of acute and subacute liver failure. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14:403-404.
3. Bernuau J, Benhamou JP. Classifying acute liver failure. *Lancet* 1993;342:252-253.
4. Lee WM, Stravitz RT, Larson AM. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on acute liver failure 2011. *Hepatology* 2012;55:965-967.
5. Bernal W, Wendon J. Acute liver failure. *New Engl J Med* 2013;369:2525-2534.
6. Rich NE, Sanders C, Hughes RS et al. Malignant infiltration of the liver presenting as acute liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1025-1028.
7. Henrion J. Hypoxic hepatitis. *Liver Int* 2012;32:1039-1052.
8. James LP, Alonso EM, Hynan LS et al. Detection of acetaminophen protein adducts in children with acute liver failure of indeterminate cause. *Pediatrics* 2006;118:e676-e681.
9. Craig DG, Zafar S, Reid TW et al. The sequential organ failure assessment (SOFA) score is an effective triage marker following staggered paracetamol (acetaminophen) overdose. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:1408-1415.
10. Devarbhavi H, Singh R, Patil M et al. Outcome and determinants of mortality in 269 patients with combination anti-tuberculosis drug-induced liver injury. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28:161-167.
11. Chalasani N, Hayashi P, Bonkovsky H. ACG Clinical Guideline: The diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol* 2014;109: 950-966.
12. Chang ML, Liaw YF. Hepatitis B flares in chronic hepatitis B: Pathogenesis, natural course, and management. *J Hepatol* 2014;61:1407-1417.
13. Khuroo MS, Kamili S. Aetiology and prognostic factors in acute liver failure in India. *J Viral Hepat* 2003;10:224-231.
14. Yeo W, Zee B, Zhong S et al. Comprehensive analysis of risk factors associating with Hepatitis B virus (HBV) reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic che-

motherapy. *Br J Cancer* 2004;90:1306-1311.

15. Ajmera V, Xia G, Vaughan G et al. What factors determine the severity of hepatitis A-related acute liver failure? *J Viral Hepat* 2011;18:e167-e174.
16. Mansuy JM, Abravanel F, Miedouge M et al. Acute hepatitis E in south-west France over a 5-year period. *J Clin Virol* 2009;44:74-77.
17. Bernal W, Meda F, Ma Y et al. Disease-specific autoantibodies in patients with acute liver failure: the King's College London Experience. *Hepatology* 2008;47:1096-1097.
18. Ichai P, Duclos-Vallee JC, Guettier C et al. Usefulness of corticosteroids for the treatment of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis. *Liver Transpl* 2007;13:996-1003.
19. Wendon J, Cordoba J, Dhawan A et al. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *Journal of Hepatology* 2017;6(5):1047-1081.
20. Mitchell KH, Carlbom D, Caldwell E et al. Volume overload: Prevalence, risk factors, and functional outcome in survivors of septic shock. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12:1837-1844.
21. Russell JA, Walley KR, Singer J et al. Vasopressin vs. norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358:877-887.
22. Malhotra A. Low-tidal-volume ventilation in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2007;357:1113-1120.
23. Shawcross DL, Wendon JA. The neurological manifestations of acute liver failure. *Neurochem Int* 2012;60:662-671.
24. Raghavan M, Marik PE. Therapy of intracranial hypertension in patients with fulminant hepatic failure. *Neurocrit Care* 2006;4:179-189.
25. Klinck J, McNeill L, Di Angelantonio E et al. Predictors and outcome impact of perioperative serum sodium changes in a high-risk population. *Br J Anaesth* 2015;114:615-622.
26. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T et al. Targeted temperature management at 33 degrees C vs. 36 degrees C after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2013;369:2197-2206.
27. Flamm S, Yang Y, Singh S et al. American Gastroenterological Association Institute Guidelines for the Diagnosis and Management of Acute Liver Failure. *Gastroenterology* 2017;152:644-647.
28. Davenport A. Is there a role for continuous renal replacement therapies in patients with liver and renal failure? *Kidney Int Suppl* 1999;72:S62-S66.
29. Klinck J, McNeill L, Di Angelantonio E et al. Predictors and outcome impact of perioperative serum sodium changes in a high-risk population. *Br J Anaesth* 2015;114:615-622.
30. Rolando N, Philpott-Howard J, Williams R. Bacterial and fungal infection in acute liver failure. *Semin Liver Dis* 1996;16:389-402.
31. Habib M, Roberts LN, Patel RK et al. Evidence of rebalanced coagulation in acute liver injury and acute liver failure as measured by thrombin generation. *Liver Int*

- 2014;34:672-678.
32. Neuberger J, Gimson A, Davies M et al. Selection of patients for liver transplantation and allocation of donated livers in the UK. *Gut* 2008;57:252-257.
 33. Bagshaw SM, Uchino S, Kellum JA et al. Association between renal replacement therapy in critically ill patients with severe acute kidney injury and mortality. *J Crit Care* 2013;28:1011-1018.
 34. Varshney A, Gupta R, Verma SK. Alpha-fetoprotein as a prognostic marker in acute liver failure: A pilot study. *Trop Doct.* 2017;47:202-205.
 35. Karvellas CJ, Safinia N, Auzinger G et al. Medical and psychiatric outcomes for patients transplanted for acetaminophen-induced acute liver failure: A case-control study. *Liver Int* 2010;30:826-833.

¿CÓMO MONITOREO A UN PACIENTE TRASPLANTADO HEPÁTICO?

Dr. Jonathan Aguirre Valadez

Medicina Interna Hospital Inglés ABC
Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”
Ciudad de México, México
Estancia en investigación en la unidad de trasplantes del hospital Clinic, Barcelona
Máster en investigación clínica de enfermedades hepáticas, Universitat Barcelona

*A mi maestro A. Rimola, quien sabiamente señaló:
“La cadena más fuerte se rompe por el eslabón más débil”,
en relación con el manejo de la diabetes y la hipertensión durante el post trasplante.*

MONITORIZACIÓN DEL PACIENTE TRASPLANTADO

El trasplante hepático actualmente ofrece tasas de supervivencia a 5 años de 75% y a 10 años, de 60 a 71% (1), gran parte de este éxito se debe al manejo post trasplante por parte de los especialistas implicados: hepatólogos, gastroenterólogos y médicos internistas, quienes manejan los medicamentos inmunosupresores y complicaciones y problemas a corto (infecciones, rechazo del injerto, complicaciones de la vía biliar), y a largo plazo (diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemia, obesidad, síndrome metabólico, enfermedad cardiovascular, insuficiencia renal, osteoporosis, gota y cáncer), en gran medida como consecuencia de la terapia inmunosupresora, por lo que se han desarrollado estrategias para el monitoreo de las complicaciones potenciales del paciente post trasplantado. Después del primer año de la intervención, son las complicaciones médicas, no técnicas, la principal causa de morbi-mortalidad del trasplante hepático (2).

PERIODOS

Post trasplante inmediato y a corto plazo (primeros 6 meses y después de 6 meses a 1 año)
Las primeras semanas posteriores al trasplante requieren de un seguimiento estrecho por parte del equipo de especialistas (cirujano, intensivista y hepatólogo), en particular, con respecto al manejo del estado de salud general del paciente, que se sienta bien, sin dolor, que desarrolle apego a la medicación y, sobre todo, al monitoreo bioquímico de la función hepática y de la inmunosupresión empleada.

La mayoría de las muertes subsecuentes al trasplante ocurren en el periodo temprano posterior, las causas de los decesos y de la pérdida del injerto varían de acuerdo con el tiempo transcurrido a partir del trasplante. Durante el primer año posterior, son las infecciones y complicaciones quirúrgicas intra o perioperatorias la causa de 60% de muertes o pérdida del injerto. Más allá del primer año, la aparición de neoplasias y enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte.

MONITOREO DE LA FUNCIÓN DEL INJERTO HEPÁTICO (INTRAHOSPITALARIO)

La valoración posterior al trasplante hepático puede ser efectuada mediante la evaluación clínica y el monitoreo bioquímico.

a) Evaluación clínica

En función de algunas características clínicas del paciente pre trasplante, se espera que determinadas condiciones persistan por cierto tiempo posterior al trasplante. Por ejemplo, aquellos pacientes con encefelopatía hepática grado 4 (West Haven), como es el caso de quienes presentan falla hepática aguda, pueden necesitar tiempo adicional en el post trasplante para recuperar por completo la función neurológica, debido a que el edema cerebral requiere más tiempo para resolverse. Por otro lado, los pacientes con hipertensión porto-pulmonar y síndrome hepatopulmonar pre trasplante pueden requerir apoyo ventilatorio prolongado hasta que los balances hídrico y de oxigenación mejoren, el retirar por completo el apoyo con oxígeno suplementario en estos pacientes puede requerir el transcurso de semanas a meses. Respecto a la función renal (síndrome hepatorenal pre trasplante), se espera una resolución paulatina (con apoyo de la modificación de los esquemas de inmunosupresión: retraso del inicio de los inhibidores de calcineurina y exposición a niveles séricos bajos de éstos), y de ser necesario, de terapia sustitutiva, aunque conforme la hipertensión portal mejora, las arteriolas renales aferentes del glomérulo no presentan más vasoconstricción, lo que permite la mejora de la perfusión renal y, con ello, la filtración.

b) Monitoreo bioquímico

La función del injerto hepático puede ser monitorizada mediante valoraciones de rutina en las que se evalúe la función hepática (no existen esquemas de monitoreo estandarizados). Éstas inicialmente deben ser frecuentes y con el transcurso del tiempo y la estabilidad del injerto se podrán espaciar. La mejor forma de evaluar la función de la síntesis hepática es a través de la observación de la normalización del tiempo de protrombina (TP). Los niveles de aminotransferasas (AST y ALT) suelen mostrar un pico sérico dentro de las primeras 24 y 48 horas post trasplante, con un posterior descenso constante. Este patrón bioquímico es esperado y característico del daño por preservación del injerto (secundario al mecanismo de daño celular subsiguiente al periodo de isquemia fría y caliente, isquemia-reperfusión).

En muchos centros especializados en trasplante se recomienda el uso de una “sábana” u hoja de recolección de datos post trasplante (en algunos hospitales esta información se recaba de manera electrónica), dicho documento permite que los datos esenciales del paciente, de su evolución bioquímica post trasplante, la información médica relevante del donador y algunos datos intraquirúrgicos estén disponibles, actualizados y al alcance del equipo de trasplante. En este documento se deben integrar los resultados de laboratorios, cultivos, biopsias, hallazgos radiológicos, medicamentos (incluyendo inmunosupresores, así como los niveles séricos de éstos) y debe ser actualizada diariamente.

ALTERACIONES DEL FUNCIONAMIENTO DEL INJERTO EN EL POST TRASPLANTE INMEDIATO (ALGORITMO 1)

La *disfunción precoz del injerto*, caracterizada por la alteración de las pruebas de función hepática (AST, ALT, gamaglutamiltranspeptidasa [GGT], fosfatasa alcalina [FA] y parámetros de coagulación) en las primeras 4 semanas post trasplante es un hallazgo muy inespecífico (detectado por la frecuencia de pruebas sanguíneas realizadas sistemáticamente post trasplante) que puede ser debido a una larga serie de complicaciones, tanto de la función hepatocelular, de la vía biliar y de la vasculatura hepática-sistémica. Respecto a las enzimas canaliculares (FA y GGT) presentan niveles “normales” durante los primeros 5 días post trasplante, con elevación subsecuente hasta presentar un pico en suero a los 7-14 días (representa el daño por reperfusión celular).

- *Disfunción precoz o temprana del injerto* (primeros días post trasplante): siempre que se detecte una alteración importante en las pruebas de función hepática (ALT >2000 UI/L) o esté acompañada por coagulopatía o alteración del estado de conciencia, es imprescindible realizar de manera urgente un estudio de imagen hepático (ultrasonido doppler hepático) para corroborar permeabilidad vascular. En caso de confirmarse la permeabilidad vascular, se debe proceder a un seguimiento clínico y analítico exhaustivo para descartar la causa de la disfunción del injerto; podría corresponder a un *fallo primario del injerto*, para lo cual es útil la realización de biopsia hepática (generalmente por vía transyugular) y menos probable a rechazo celular agudo. La disfunción temprana del injerto se ha atribuido a factores del donador y a daño por preservación del órgano, en el caso de los trasplantes de donador vivo, puede presentarse cuando el órgano del donador es muy pequeño para suplir las necesidades del receptor (“small for size”). Recientemente, se han propuesto otros criterios para definir la disfunción temprana del injerto (*criterios de Olthoff*) (3) que consisten en la presencia de uno o más de los siguientes parámetros:

- a) Transaminasas (AST o ALT) >2000 UI/L en cualquier momento durante los primeros 7 días.
- b) Hiperbilirrubinemia (niveles de bilirrubinas totales ≥ 10 mg/dL al séptimo día).
- c) INR ≥ 1.6 al séptimo día.

- *Fallo primario del injerto.* Se define como la disfunción del injerto grave que ocurre dentro de las primeras 72 horas post trasplante, sin causa identificable y que conduce a la muerte del paciente a menos de que se realice retrasplante. Se puede detectar desde el acto quirúrgico, caracterizado por coagulopatía, acidosis láctica persistente y/o inestabilidad hemodinámica. En el post trasplante inmediato se puede manifestar como hipoglucemia, hiperkaliemia, insuficiencia renal aguda, distrés respiratorio y/o alteración del estado de conciencia. La alteración bioquímica sugestiva de fallo primario (establecida por la UNOS) incluye niveles de AST >5,000 UI/L, tasa de protrombina <20% y acidosis con pH <7.3, de cumplirse estos criterios, se debe considerar y proceder a retrasplante hepático, si el estado del receptor así lo permite.
- *Primeras 4 semanas.* Cualquier alteración de la bioquímica hepática que no tienda a mejorar con el paso de los primeros días o si ésta empeora, obliga a descartar cualquiera de las siguientes complicaciones:

a) Trombosis y/o estenosis vasculares (trombosis tempranas <4 semanas y tardías >4 semanas): son frecuentes en los primeros 3 días posteriores a la intervención, deben descartarse con la realización de ultrasonido doppler hepático. Se recomienda realizar de forma sistematizada un ultrasonido hepático a todos los pacientes trasplantados a las 24 horas de la intervención y sólo repetir en casos en los que el hígado proceda de donante vivo o en aquellos con riesgo quirúrgico elevado (en esta situación, la opinión y consulta del cirujano de trasplantes es necesaria). En caso de que no sea claro el diagnóstico y la sospecha sea alta, se debe realizar arteriografía.

b) Problemas de la vía biliar: es la siguiente consideración una vez que se ha descartado un problema de trombosis o estenosis vascular, su incidencia es de 5% (4) y pueden ocurrir en cualquier momento durante el post operatorio inmediato, fundamentalmente por fugas o estenosis de la anastomosis (con incidencia reportada de 4 a 9%, asociada con técnica quirúrgica subóptima) (5). El daño de la vía biliar secundario a isquemia puede tener diferentes causas: incompatibilidad del grupo sanguíneo ABO, trombosis de la arteria hepática y daño por isquemia-reperusión, es la complicación más común en trasplantes de donador vivo.

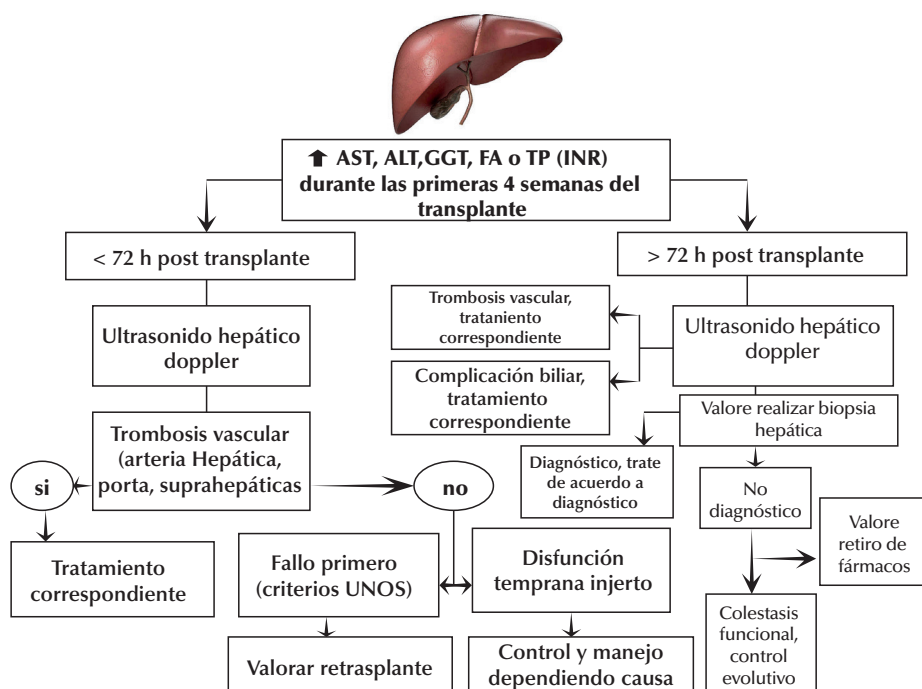
c) Rechazo celular agudo: una vez descartadas las dos situaciones anteriores, es preciso considerar la posibilidad de rechazo celular agudo, éste se presenta entre 15 y 30% de los pacientes, con frecuencia después de la primera semana del trasplante y caracterizado por un aumento asintomático en los niveles de FA y GGT, el cual se ha asociado con el incremento de los niveles de transaminasas. La evaluación completa de un paciente con este cuadro incluye la realización de ultrasonido doppler y biopsia hepática, ya que hasta el momento no existen marcadores serológicos con alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de rechazo agudo.

d) Hepatitis por citomegalovirus (CMV) o por reinfección por virus de hepatitis C (en caso de que la etiología de la cirrosis hepática sea VHC): son raras antes de la cuarta semana post trasplante. Actualmente, con los tratamientos antivirales de acción directa (DAA) se recomienda que todo paciente post trasplantado con recurrencia del VHC sea considerado para terapia antiviral, con inicio lo más temprano posible, generalmente a los 3 meses post trasplante, con monitoreo estricto de la terapia inmunosupresora (6).

e) Disfunción del injerto de origen farmacológico.

f) Colestasis funcional: es un diagnóstico de exclusión, que se aplica a pacientes con colestasis en ausencia de citólisis, en los cuales se han excluido razonablemente las entidades previamente mencionadas.

Algoritmo 1. Alteraciones del funcionamiento del injerto en el post trasplante inmediato



MONITORIZACIÓN DE LA INMUNOSUPRESIÓN

La inmunosupresión del receptor está basada en el uso de múltiples agentes inmunosupresores (los esquemas de inmunosupresión varían, el esquema deberá ser personalizado):

- Inhibidores de calcineurina (ciclosporina y tacrolimus)
- Antimetabolitos (micofenolato de mofetilo, azatioprina)
- Inhibidores de mTOR (sirolimus y everolimus)
- Corticoesteroides
- Inductores a la inmunosupresión (basiliximab, daclizumab)

La inmunosupresión del receptor comienza desde la cirugía (bolo de metilprednisolona) y puede contemplar el uso o no de agentes inductores a la inmunosupresión (e. g., basiliximab). Después del trasplante, se deben determinar los niveles séricos de los medicamentos inmunosupresores, con ajustes dependiendo del caso.

Actualmente, la terapia estándar inmunosupresora debe considerar el uso de inhibidores de calcineurina (tacrolimus y ciclosporina) como piedra angular, en asociación con el uso de esteroides y cada vez más frecuente el uso de antimetabolitos como micofenolato de mofetilo. Los niveles de Tacrolimus o ciclosporina deben ser evaluados con frecuencia (al menos después de 3 vidas medias, es decir, a la 4.^a o 5.^a dosis del fármaco) para su eventual ajuste, dependiendo del esquema que se seleccione, los niveles que se desean en los primeros meses post trasplante van desde niveles de Tacrolimus bajos (6-8 ng/ml, esquema con intenciones de nefroprotección asociado frecuentemente al uso de mofetil micofenolato) (7) a niveles altos (8-12 ng/ml, esquema "convencional") o ciclosporina (150-200 ng/ml).

Recientemente, se ha extendido el uso de medicamentos inhibidores mTOR, su uso no debe ser considerado como terapia inmunosupresora inmediata al trasplante (inicio a la 3-4 semana post trasplante) o considerar su uso si existe contraindicación o efectos secundarios importantes con el uso de inhibidores de calcineurina, debido a su vida media prolongada (2 ½ días, determinación de niveles después de la 3.^a o 4.^a administración), no es práctica la determinación de niveles "valle" (predosis en la mañana) de forma frecuente. Las dosis y niveles de los medicamentos se irán modificando paulatinamente hasta mantener una adecuada inmunosupresión con dosis bajas efectivas.

Los efectos adversos de los medicamentos inmunosupresores se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Efectos adversos frecuentes de los medicamentos inmunosupresores utilizados en el trasplante hepático

Tipo de inmunosupreso	Efecto adverso
Inhibidores de calcineurina (Tacrolimus y ciclosporina)	Hipertensión arterial Neurotoxicidad Hipercolesterolemia Diabetes (más frecuentemente con el uso de Tacrolimus) Insuficiencia renal (aguda y crónica) Osteoporosis Hirsutismo (con ciclosporina)
Antimetabolitos: - Micofenolato de mofetilo - Azatioprina	Supresión de la celularidad de médula ósea Dolor abdominal, diarrea, náusea Neurotoxicidad Supresión de la celularidad de la médula ósea Pancreatitis Dermatitis
Inhibidores de mTOR (sirolimus y everolimus)	Hipercolesterolemia Alteración de la cicatrización Hipertensión arterial Hipertrigliceridemia Proteinuria Diabetes Dolor abdominal *Sirolimus (advertencia): trombosis de arteria hepática
Inductores a la inmunosupresión -Basiliximab	-Diabetes - Desórdenes linfoproliferativos

MONITOREO DE INFECCIONES EN EL POST TRASPLANTE

Las complicaciones infecciosas son la mayor causa de morbi-mortalidad después del trasplante hepático (1 año), aproximadamente 2/3 de los receptores desarrollarán una infección posterior al trasplante, por lo que la prevención y detección oportuna son piedra angular en el manejo y monitoreo de los programas de trasplante.

Desde un punto de vista práctico, las infecciones posteriores al trasplante se presentan en tres periodos:

1) *Primer mes después del trasplante* (infecciones nosocomiales asociadas a la cirugía y al cuidado post trasplante). La profilaxis infecciosa quirúrgica se inicia en la inducción anestésica hasta 24 horas en el postoperatorio. En este periodo, el monitoreo se establece con cultivos del donante (hemocultivos, urinocultivos, frotis nasales, secreciones, entre otros), en caso de positividad del donador, se evaluará en cada caso si se requiere tratamiento antimicrobiano en el receptor, según el microorganismo aislado. También se sugiere realizar cultivos en el receptor, previo al trasplante, en caso de positividad valorar cada caso y comenzar tratamiento antibiótico dependiendo el aislamiento.

- Monitorización: antigenemia o pcr para CMV en todos los pacientes trasplantados, independientemente del riesgo de infección para CMV, se debe realizar semanalmente durante su estancia hospitalaria y al ser dado de alta, cada visita en consulta externa durante los primeros 6 meses, en caso de positividad.
- Pacientes portadores previos de MRSA (*estafilococo aureus meticilino-resistente*) durante ingresos hospitalarios previos al trasplante, en ellos debe realizarse frotis nasal ante cualquier ingreso y proceder a aislamiento de contactos hasta obtener los resultados.
- Pacientes trasplantados por hepatopatía por virus de hepatitis B, manejo post trasplante con inmunoglobulina anti HBs y uso concomitante de antivirales análogos de nucleóticos/nucleósidos.

2) *2-6 meses después del trasplante*, momento de máxima terapia inmunosupresora, por lo que es el periodo de mayor riesgo de infecciones oportunistas y reactivación de infecciones latentes.

- Monitorización: antigenemia o pcr para CMV en todos los pacientes trasplantados, independientemente del riesgo de infección para CMV, se debe realizar semanalmente durante su estancia hospitalaria y al ser dado de alta, cada visita en consulta externa durante los primeros 6 meses.

3) *>6 meses del procedimiento*, donde las infecciones adquiridas en la comunidad son la mayor causa de morbilidad.

SEGUIMIENTO Y MONITORIZACIÓN EN CONSULTA EXTERNA (EXTRAHOSPITALARIO)

Se recomienda que, una vez realizado el egreso hospitalario, el paciente debe ser evaluado 2 veces por semanas en un periodo de 8 semanas y posteriormente semanalmente por 1 mes más. En este periodo deben ser evaluados por el cirujano y el coordinador del equipo de trasplantes, así como nutriólogo y una enfermera con entrenamiento en trasplantes y manejo de diabetes. Las heridas deben ser revisadas en cada visita, así como evaluarse el apego a la medicación. Los exámenes de sangre de rutina (pruebas de funcionamiento hepático, química sanguínea, electrolitos séricos, biometría hemática) deben tener determinaciones de los niveles séricos de los medicamentos inmunosupresores, se sugieren determinaciones mensuales durante el primer año.

**Post trasplante tardío (>1 año)*

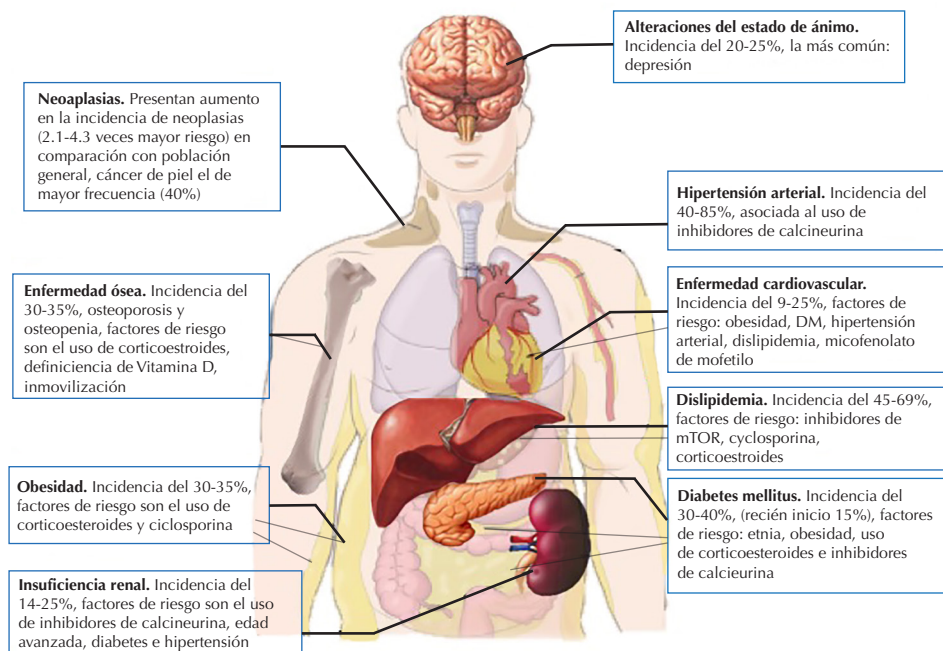
Una vez que el receptor está en casa y estable, la vigilancia médica debe continuar debido a los efectos adversos a largo plazo producidos en su mayoría por el uso de medicación inmunosupresora.

Después del primer año del trasplante, los médicos de primer contacto (en países con vasta experiencia post trasplante hepático) deben asumir un importante papel en el manejo de estos pacientes (8). Los hepatólogos continuarán el manejo de los medicamentos inmunosupresores, tratarán los rechazos al injerto, las complicaciones de la vía biliar, por otro lado, los médicos de primer contacto manejarán la mayoría de las complicaciones a largo plazo. La finalidad de cada visita médica será el escrutinio y detección oportuna de complicaciones, así como su manejo. Un razonable calendario de visitas al médico de primer contacto es cada 6 meses.

**Hipertensión arterial*

La prevalencia de hipertensión arterial posterior al trasplante hepático es de 40-85% (9). Uno de los factores que contribuyen al desarrollo de hipertensión arterial es el uso de los medicamentos inmunosupresores, de éstos, la ciclosporina parece ser el que mayor asociación tiene, tanto en la incidencia como en la gravedad de hipertensión arterial (10), por otro lado, el uso de corticoesteroides y su efecto mineralocorticoide también favorecen el desarrollo de hipertensión arterial. Los criterios diagnósticos y las metas del manejo de la hipertensión arterial son los mismos que en la población general, sin embargo, se recomienda un estrecho manejo y metas estrictas (TA <130/80) dada la alta prevalencia de otros factores de riesgo cardiovascular en el post trasplante (diabetes, obesidad, hipercolesterolemia e insuficiencia renal). Se recomienda monitorización en casa de la presión arterial (semanalmente durante los primeros 6 meses y en cada visita a consulta), que se documente y sea evaluada en las visitas con el médico, favorecerá la toma de decisiones y modificaciones en el manejo.

Figura 1.

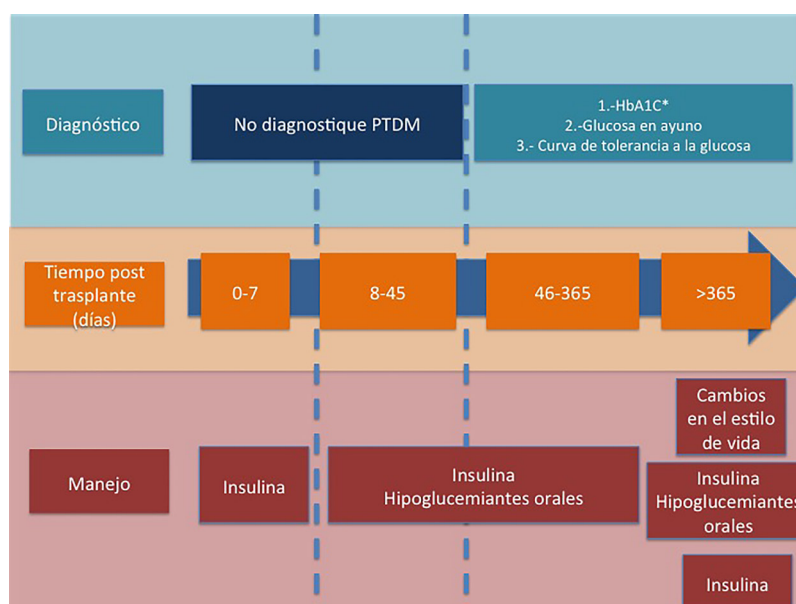


Manejo de hipertensión arterial post trasplante: la primera línea de tratamiento es determinar los niveles “valle” preestablecidos (de acuerdo con esquema que se haya instaurado) y evaluar que éstos se encuentren dentro del rango establecido, la presencia de hipertensión arterial en ausencia de niveles séricos tóxicos de los medicamentos inmunosupresores favorecerá la decisión de comenzar terapia farmacológica antihipertensiva. Se sugiere el inicio de medicación antihipertensiva con medicamentos que no interfieran con el metabolismo de los inhibidores de calcineurina y el citocromo P450, por ejemplo, el uso de bloqueadores de los canales de calcio (segunda generación: amlodipino o nifedipino, evitar calcio antagonistas de primera generación: verapamilo). Si es necesario indicar un segundo medicamento para el control de la presión arterial, se sugiere el uso de betabloqueadores (p. ej., metoprolol o atenolol). Si bien el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y antagonistas de los receptores de angiotensina-2 (ARA) no es prohibido, se recomienda precaución en su manejo dado el potencial efecto deletéreo en la función renal (en

combinación con el uso de inhibidores de calcineurina), por lo que se sugiere la monitorización de la función renal y niveles de potasio sérico cuando se hace uso de dicha estrategia farmacológica.

**Diabetes Mellitus.* La prevalencia de DM en la población post trasplantada es mayor que la población general, alcanzando niveles de 30-40% (11), incluso, 15% (5-30%) es diabético de reciente inicio (12). El periodo de mayor descontrol glucémico es en el post trasplante inmediato hasta los primeros meses (80% de los pacientes diabéticos de recién inicio). La presencia de diabetes no afecta la sobrevida inmediata, al año post trasplante, sin embargo, sí afecta la sobrevida a 5-10 años (13, 14). Actualmente, se ha sugerido que se cambie el término de diabetes mellitus de recién inicio (NODAT) por diabetes mellitus post trasplante (PTDM), se sugiere que la estrategia de escrutinio debe comenzar una vez que se ha estabilizado el manejo inmunosupresor, con la prueba de hemoglobina glucosilada A1C (vigilancia de anemia concomitante que puede favorecer una infraestimación), siendo el examen estándar la prueba de tolerancia a glucosa de 2 horas, que además permite identificar a los pacientes con prediabetes (15).

Figura 2. Estrategia de escrutinio para diabetes mellitus post trasplante (PTDM)



*HbA1C <365 días puede infraestimar el diagnóstico de PTDM y puede requerir otras estrategias de diagnóstico (Tomada y modificada de referencia 15).

Los factores asociados al desarrollo de diabetes o descontrol de diabetes pre existente (antes del trasplante hepático) son el grupo étnico al que pertenece el paciente (afroamericanos e hispanos), receptores con obesidad, historia familiar de DM, diabetes pre trasplante, infección por virus de hepatitis C, uso de corticoesteroides e inhibidores de calcineurina (Tacrolimus > ciclosporina) y el uso de sirolimus.

Manejo de PTDM: se recomienda cambios en el estilo de vida y modificaciones en la dieta en todos los receptores. Se hace uso de insulina en el periodo perioperatorio y post trasplante inmediato durante el uso concomitante de las altas dosis de corticoesteroides, las dosis de insulina pueden ser gradualmente disminuidas y comenzar la transición a uso de hipoglucemiantes orales. Todos los grupos de hipoglucemiantes orales pueden ser utilizados con seguridad en el paciente post trasplantado (16). No se ha demostrado beneficio en el cambio de medicación de inhibidores de calcineurina (cambio de tacrolimus por ciclosporina) para el control glucémico.

**Dislipidemia.* Se ha descrito una prevalencia de 45-69% en el post trasplante, el cual es un reconocido factor de riesgo cardiovascular, y con ello favorece la morbi- mortalidad a largo plazo del trasplante hepático. Así, 16-43% desarrolla hipercolesterolemia y 40-47% presenta hipertrigliceridemia. Los pacientes con hipercolesterolemia previa al trasplante tienen mayor probabilidad de desarrollarla en el periodo post trasplante (13). La dislipidemia en el post trasplante es asociada al uso de inhibidores de calcineurina (Tacrolimus < ciclosporina), corticosteroides e inhibidores de mTOR.

Basados en el riesgo incrementado de presentar dislipidemia en el post trasplante, se sugiere el monitoreo de los niveles de lípidos en ayuno cada 4-6 meses post trasplante y anualmente después del primer año. Se debe establecer el riesgo cardiovascular asociado al nivel de colesterol sérico y normar conducta de tratamiento individualizada.

El tratamiento de la dislipidemia post trasplante comienza con modificaciones en dieta, y de ser posible, reducir la dosis de corticoesteroides. Otra opción es valorar la sustitución de la ciclosporina por Tacrolimus. El tratamiento está indicado en aquellos pacientes cuya dislipidemia no mejora con la suspensión de corticosteroides. El tratamiento es similar que el de la población en general, aunque se deben considerar las interacciones farmacológicas con la medicación inmunosupresora. Los inhibidores de la 3-hidroxi 3-metilglutaril coenzima A reductasa (estatinas) son los medicamentos de primera línea para el manejo de la hipercolesterolemia en los pacientes post trasplantados, los inhibidores de calcineurina al igual que las estatinas, son metabolizados por la vía del CYP3A4, teniendo como potencial riesgo de miopatía y toxicidad, así que se recomienda un continuo y estrecho seguimiento bioquímico. En el caso de la pravastatina y la fluvastatina, éstas no son metabolizadas por la vía del CYP3A4, y por ello son preferidas en algunos centros (17).

Respecto al manejo de la hipertrigliceridemia con niveles de colesterol normal, frecuentemente observado en pacientes con trasplante hepático, se recomienda el uso de ácidos grasos Omega 3 con una dosis inicial de 1,000 mg dos veces al día y con su titulación posterior.

**Insuficiencia renal crónica (enfermedad renal crónica - ERC).* La alteración de la función renal es una de las más frecuentes complicaciones post trasplante. La incidencia acumulada de estadio 4 de enfermedad renal crónica (filtración glomerular estimada <30 ml/min por 1.73 m²) es de 8% al año, 14% a los 3 años, 18 y 25% a 5 y 10 años post trasplante, respectivamente. La ERC se asocia con aumento de la mortalidad post trasplante. Los factores de riesgo para el desarrollo de ERC son preexistencia de ERC pre trasplante, edad avanzada, diabetes, hipertensión arterial, infección por VHC, daño renal agudo post trasplante y el uso de inhibidores de calcineurina.

Se aconseja comenzar después de 1 año post trasplante con el escrutinio de la función renal, cada 6 meses, con una evaluación que contemple urinoanálisis y determinación de microalbuminuria.

Existen varias medidas que pueden impactar de forma positiva en el potencial deterioro de la función renal, el uso de esquemas nefroprotectores de inmunosupresión es una de ellas, el inicio tardío (5.º día post trasplante) y niveles bajos de inhibidores de calcineurina han mostrado efectos positivos en este rubro, así como también el cambio o adición de inhibidores de mTOR (18). Todos los pacientes que han recibido un trasplante hepático deben evitar el uso de analgésicos no esteroideos (AINE) y medicamentos nefrotóxicos, así como un adecuado control de hipertensión y diabetes.

**Riesgo cardiovascular.* Está aumentada la incidencia de morbi-mortalidad asociada a enfermedad cardiovascular post trasplante. Produce la mayor mortalidad no relacionada con el hígado. Explica de 12 a 16% de la mortalidad y es la tercera causa de muerte más frecuente a largo plazo, este hecho toma relevancia en aquellos pacientes trasplantados por hígado graso no alcohólico.

Es razonable la realización de pruebas de estrés miocárdico con dobutamina cada 3-5 años en pacientes que cuenten con varios factores de riesgo cardiovascular y más aún en pacientes con enfermedad arterial coronaria preexistente.

**Neoplasias de novo.* Las neoplasias son la principal causa de muerte en el post trasplante tardío. Está aumentado de forma significativa el riesgo de padecer una neoplasia posterior al trasplante hepático, con una incidencia de cáncer de 2.1-4.3 veces mayor respecto a controles pareados por edad y sexo.

El cáncer de piel es el más frecuente y corresponde a 40% de las neoplasias post trasplante, se ha asociado con el uso de inhibidores de calcineurina y azatioprina. Se recomienda evaluación anual, así como suspender o evitar el uso de tabaco y disminuir considerablemente la exposición al sol. Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y trasplantados por colangitis esclerosante primaria tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer de colon y requieren colonoscopia anual con biopsias de vigilancia.

Estudios recientes han demostrado que los programas de escrutinio para cáncer pueden impactar positivamente en la supervivencia de los pacientes (19).

OTRAS MEDIDAS

*Vacunación: todos los candidatos a trasplante hepático deben ser vacunados en contra de influenza, neumococo, tétanos, hepatitis A y B. En forma general, no se recomienda vacunar a los pacientes post trasplante con vacunas de virus vivos atenuados (paperas, rubeola y varicela).

*Alcohol y tabaquismo: se debe enfatizar en los pacientes post trasplantados (independientemente que la etiología del daño hepático haya sido por alcohol) que el uso excesivo de alcohol disminuye la tasa de supervivencia post trasplante.

*Cuándo referir al paciente al hepatólogo: cuando se requiera un ajuste de la inmunosupresión, en casos de disfunción del injerto, insuficiencia renal progresiva y recurrencia de la enfermedad de base.

REFERENCIAS

1. Adam R, Karam V, Delvart V et al. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol* 2012;57:675-688.
2. Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK et al. Evolution of causes and risk factors for mortality post liver transplant: Results of the NIDDK long term follow up study. *Am J Transplant* 2010;10:1420-1427.
3. Olthoff KM, Kulik L, Samstein B et al. Validation of Current Definition of Early Allograft dysfunction in Liver Transplant recipients and analysis of risk factors. *Liver Transpl* 2010;16:943-949.
4. Londono MC, Balderramo D, Cardenas A. Management of biliary complications after liver orthotopic liver transplantation: The role of endoscopy. *World J Gastroenterol* 2008;14:493-497.
5. Sharma S, Gurakar A, Jabbour N. Biliary strictures following liver transplantation: Past, present and preventive strategies. *Liver Transpl* 2008;14:759-769.
6. EASL recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol* 2018.

7. Rodríguez Perálvarez M, Germani G, Darius T et al. Tacrolimus trough levels, rejection and renal impairment in Liver transplantation: A systematic review and meta analysis. *Am J Transpl* 2012;12:2797-2814.
8. McCashland TM. Post-transplantation care: Role of the primary care physician versus transplant center. *Liver Transpl* 2001; 7(suppl):S2:S12.
9. Laishl, Braun M, Mor E et al. Metabolic syndrome in liver transplant recipients: Prevalence, risk factors, and association with cardiovascular events. *Liver Transpl* 2011;17:15-22.
10. Textor SC, Canzanello VJ, Taler SJ et al. Cyclosporine- induced hypertension after transplantation. *Mayo Clin Proc* 1994;69:1182-1193.
11. Bianchi G, Marchesini G, Marzicchi R et al. Metabolic syndrome in liver transplantation: Relation to etiology and immunosuppression. *Liver Transpl* 2008;14:1648-1654.
12. Lane JT, Dagogo –Jack S. Approach to the patient with new onset diabetes after liver transplantation (NODAT). *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3289-3297.
13. Trail KC, McCashland TM, Larsen JL et al. Morbidity in patients with posttransplant diabetes mellitus following orthotopic liver transplant. *Liver Transpl Surg* 1996;2:276.
14. Moon JI, Barbeito R, Faradji RN et al. Negative impact of new onset diabetes mellitus on patient and graft survival after liver transplantation: Long term follow up. *Transplantation* 2006;82:1625-1628.
15. Sharif A, Hecking M, J de Vries AP et al. Proceedings from an International Consensus Meeting on Posttransplantation Diabetes Mellitus: Recommendations and Future Directions. *Am J Transpl* 2014;14:1992-2000.
16. Watt KD, Charlton MR. Metabolic syndrome and liver transplantation: A review and guide management. *J Hepatol* 2010;53:199-206.
17. Asberg A. Interactions between cyclosporin and lipid-lowering drugs: Implications for organ transplant recipients. *Drugs* 2003;63:367-378.
18. Neureberger JM, Mamelok RD, Neuhaus P et al. Delayed introduction of reduced dose tacrolimus and renal function in liver transplantation: The “ReSpECT” study. *Am J Transpl* 2011;9:327-336.
19. Finkenstedt A, Graziadei IW, Oberaigner W et al. Extensive surveillance promotes early diagnosis and improved survival of de novo malignancies in liver transplant recipients. *Am J Transpl* 2009;9:2355-2361.

Revísese también de forma prioritaria:

*Transplantation of the Liver. Ronald W Busutil. Postoperative Management Beyond the Intensive Care Unit Adults, Richard Ruiz, James Trotter and Göran B.G. Klintmalm. Chapter 71:905 -915, third Edition. Elsevier Saunders.

*EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. Journal of Hepatology 2015

TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C EN EL PACIENTE TRASPLANTADO

Dra. Marina Berenguer

Liver Transplantation and Hepatology Unit, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe
University of Valencia and La Fe University
Hospital and CIBERehd (Network of Biomedical Research in Liver
and Gastroenterology Diseases), Valencia, Spain

Según la OMS, se estima que alrededor de 130-170 millones de personas en el mundo están crónicamente infectados por el Virus de la Hepatitis C (VHC). La prevalencia varía según la región, desde 0.01%-0.1% en partes del Reino Unido y de Escandinavia, a 15-20% en Egipto. La proporción de pacientes con infección crónica que desarrolla una cirrosis dentro de los 20 años siguientes al momento del diagnóstico es de aproximadamente 20%-30%. Debido a la alta prevalencia de infección crónica por VHC, en torno a 27% de los casos de cirrosis y 25% de hepatocarcinomas (HCC) en el mundo se pueden atribuir al VHC. El trasplante hepático (TH) es el tratamiento de elección en pacientes con cirrosis descompensada y/o con HCC por VHC. Hasta muy recientemente, la enfermedad hepática debida al VHC representaba la indicación más frecuente de TH en la mayoría de centros trasplantadores (1). Infortunadamente, la reinfección del injerto por partículas virales circulantes es la norma en pacientes con viremia pre-trasplante. Como consecuencia de esta reinfección, se produce una hepatitis en el injerto que asemeja la hepatitis C crónica observada en individuos inmunocompetentes, pero con progresión acelerada de la fibrosis, de forma que hasta un cuarto de los pacientes desarrolla una cirrosis del injerto en los primeros 5-7 años post-trasplante. La supervivencia final de estos pacientes se ve mermada frente a la observada en otras indicaciones (1). Si bien estos pacientes habían sido tratados con regímenes basados en interferón (IFN) en el pasado (2), los resultados con las combinaciones libres de IFN han desplazado a cualquier tratamiento con IFN por varios motivos: a) mayor eficacia, b) ausencia de efectos secundarios, algunos de los cuales eran incluso mortales, sobre todo en el caso de pacientes con cirrosis avanzada e hipertensión portal, c) contraindicaciones prácticamente inexistentes, y d) alta potencia antiviral. La introducción de estas terapias altamente eficaces y muy bien toleradas ha condicionado cambios sustanciales en la epidemiología del TH y en el pronóstico vital de los pacientes trasplantados por esta indicación. En este capítulo describimos brevemente el impacto de la terapia antiviral libre de interferón en la epidemiología del TH, el momento ideal para administrar dicha terapia y las consecuencias de ésta en el pronóstico vital del paciente trasplantado.

Epidemiología del TH

Durante las últimas décadas, la cirrosis secundaria al VHC (con o sin HCC asociado) ha representado la principal indicación de TH en la mayor parte del mundo, de forma que entre 15 y 60% de trasplantes se realizaban por esta indicación (1). Estudios recientes

demuestran que la introducción de terapias libres de interferón altamente eficaces (y posiblemente la evolución natural de esta infección en la sociedad) se ha acompañado de una reducción significativa del número de pacientes con cirrosis por VHC que se incluyen en lista de espera (LE) (3, 4). En el estudio del registro norteamericano que incluye 47,591 cirróticos adultos incluidos en LE entre los años 2003 y 2015, los autores demuestran que la tasa de inclusión en LE por cirrosis descompensada por VHC ha disminuido 32% en la era de los nuevos antivirales de acción directa (AAD), en comparación con la era de IFN, igualándose en estos momentos a la tasa de inclusión por esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) (3). En un estudio monocéntrico en España, los autores describen cifras similares mostrando además una reducción secundaria de la tasa de TH por esta indicación (4). Los datos conjuntos de todo el registro español confirman estos resultados destacando que los principales cambios se han observado a partir de 2015 (reducción del número de nuevas inclusiones en LE) (5). Una consecuencia adicional de la terapia antiviral es la posibilidad de mejora sustancial de la función hepática, de forma que el paciente pueda ser retirado de la LE por mejoría (6, 7). En el estudio español, la tasa de salida de lista de espera por mejoría también ha aumentado de forma significativa, si bien estos cambios han tardado más en objetivarse, y han sido sobre todo evidentes a partir de 2017 (4, 5).

Tratamiento antiviral libre de interferón

En la actualidad, existen numerosas combinaciones libres de IFN que se pueden administrar a pacientes crónicamente infectados por el VHC. Algunas de estas combinaciones son pangenotípicas (sofosbuvir/velpatasvir, glecaprevir/pibrentasvir y sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir), mientras que otras son eficaces únicamente frente a alguno de los genotipos (8). En el campo del trasplante hepático, se deben considerar algunos aspectos para seleccionar el agente antiviral adecuado (9). En concreto, es importante destacar que, por la farmacocinética de los inhibidores de proteasa, éstos están absolutamente contraindicados en pacientes con cirrosis CHILD C, y altamente desaconsejados en aquellos con CHILD B. Por ello, en el paciente con cirrosis descompensada, la terapia antiviral debe basarse en la combinación de sofosbuvir e inhibidores NS5A, tales como el ledipasvir, daclatasvir o velpatasvir. Estas combinaciones han demostrado tasas de respuesta viral sostenida (RVS) muy elevadas en pacientes con cirrosis descompensada, cercanas a 90% en pacientes con CTP-B y en torno a 80% en aquellos con CTP-C. Cabe destacar que el porcentaje de fracasos virológicos en estas series es bajo, y la ausencia de RVS se debe fundamentalmente a eventos clínicos relacionados con el estado avanzado de la hepatopatía, incluyendo la muerte o trasplante del paciente (10-15).

Por otra parte, cuando estos fármacos son usados en el paciente trasplantado con hepatitis C recurrente, es importante prever las interacciones medicamentosas con los fármacos inmunosupresores (16). De nuevo, en este sentido, la mayoría de las combinaciones basadas en sofosbuvir y NS5A demuestran una baja tasa de interacciones con la mayoría de los fármacos inmunosupresores (11-14, 17-20). En un estudio reciente, la

combinación de glecaprevir/pibrentasvir también mostró una baja tasa de interacciones con los fármacos inmunosupresores, si bien la dosis de ciclosporina en este estudio no podía superar los 100 mg al día (21). Cabe recordar que es necesario monitorizar de forma estricta los niveles de inmunosupresores durante y tras finalizar el tratamiento antiviral, ya que se ha descrito la necesidad de ajustar la dosis de los diferentes inmunosupresores, sobre todo los inhibidores de calcineurina, lo cual puede posiblemente atribuirse a la mejora de la función hepática y aumento del metabolismo de los inmunosupresores (22). Desde el punto de vista de la eficacia de estas combinaciones, los estudios demuestran que las tasas de RVS se acercan a 100% cuando la terapia se administra a pacientes sin cirrosis o con cirrosis compensada del injerto, mientras que los resultados son inferiores en caso de cirrosis descompensada, similar a los datos en el paciente inmunocompetente (9).

Efecto del tratamiento antiviral en la función hepática

En los pacientes incluidos en lista de espera para TH, el tratamiento antiviral permite prevenir la reinfección del injerto si se logra realizar el trasplante una vez que la viremia esté indetectable, al menos durante un periodo de 4 semanas. El tratamiento, en los pacientes con cirrosis Child-Pugh B o C, se debe realizar en centros con experiencia y la indicación debe ser individualizada, teniendo en cuenta la posibilidad de realizar un trasplante o la existencia de comorbilidades que condicionen el pronóstico vital del individuo. Si bien la prevención de la reinfección se estableció inicialmente como el objetivo primario de la terapia antiviral en pacientes en lista de espera de TH, este objetivo ha dejado de ser prioritario debido a la altísima tasa de RVS cuando estos mismos fármacos se utilizan tras el trasplante (tabla 1).

Tabla 1. Tratamiento del paciente en lista de espera de trasplante hepático

Ventajas	Desventajas
Evitar la mortalidad hepática	Efecto “purgatorio”: reducir la priorización para el trasplante hepático
Incrementar las opciones de terapias locoregionales frente al hepatocarcinoma	Toxicidad de los antivirales de acción directa
Evitar la necesidad del trasplante hepático	Disminuir la posibilidad de utilizar donantes anti-VHC (+) en receptores infectados
Mejorar la calidad de vida	Potenciar la recurrencia del hepatocarcinoma (?)
Prevenir la recurrencia de la infección post-trasplante	Probabilidad de trasplante con infección por virus resistente a los nuevos antivirales de acción directa

Una de las consecuencias del tratamiento antiviral es la mejora de la función hepática, con mejoría de los parámetros analíticos, sobre todo la bilirrubina, y de la situación clínica, incluyendo la presión portal, permitiendo en algunos casos evitar la necesidad del TH (6, 7, 23-30). Sin embargo, es importante recalcar que el TH no debiera demorarse en los casos de función hepática muy deteriorada. Por otra parte, la mejoría de la función hepática, y en concreto de la puntuación MELD, no se sigue siempre de una mejoría clínica sustancial, y deja al paciente con un MELD menor, y con ello, una menor posibilidad de priorizarse para el TH, lo que comúnmente se ha denominado “The purgatory effect” (31). De igual forma, los estudios que han valorado los cambios de presión portal tras el tratamiento antiviral demuestran que, si bien se produce una reducción de ésta en un porcentaje significativo de casos, al cabo de 48 semanas de seguimiento persiste HPT clínicamente significativa, y por tanto, riesgo de descompensación en un porcentaje sustancial de casos (27). Se han publicado una serie de trabajos que han intentado establecer el punto de no-retorno a partir del cual el tratamiento antiviral no se sigue de una mejoría sustancial que permita evitar el TH (tabla 2). En la mayoría de estos trabajos, la puntuación MELD basal inferior a 20 es una de las variables que más fielmente

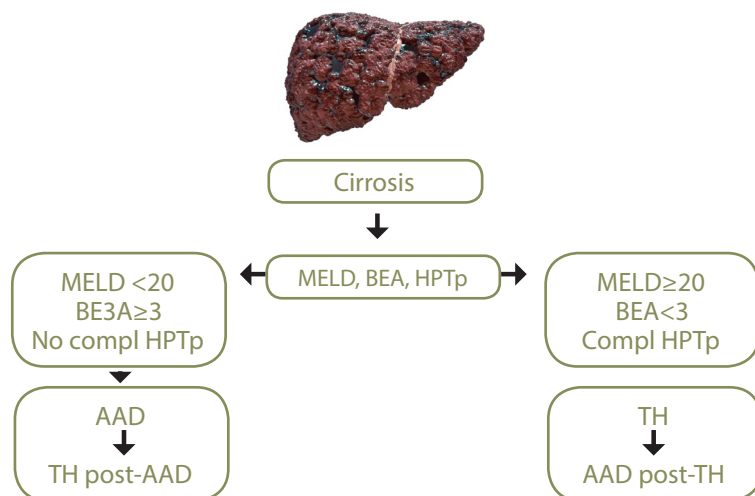
Tabla 2. Características basales o durante el tratamiento predictivas de “recompensación” de la cirrosis descompensada, mejoría funcional e inactivación en lista de espera de Trasplante Hepático

Autor	Tipo de Estudio	Nº	MELD basal	Mejoría funcional (%)	Factores predictivos
Belli L (26)	Multicéntrico Europeo	102	16 (6-31)	34 (33%) inactivación	MELD<20 Delta Meld Delta Albúmina Ausencia Encefalopatía
Martini S (30)	Multicéntrico Italiano	86	15 (9-24)	15 (29%) inactivación	Ausencia encefalopatía Menor CTP
Pascasio JM (29)	Multicéntrico Español	122	70%<16 25%16-20 5%>20	29 (24%) salida de LE	-
El-Sherif O (28)	Multicéntrico Internacional (sobre todo USA)	528	45% 6-11 32%12-24 16%>24	116 (22%) recompensación a CTP-A	Ausencia encefalopatía o ascites Albúmina > 3,5 g/dl ALT > 1,5 In IMC<25

indica el punto de no retorno. En el estudio multicéntrico europeo, los cambios precoces de la función hepática tras el inicio del tratamiento antiviral, y en concreto, el delta MELD obtenido a los 3 meses de haber iniciado el tratamiento, es otro parámetro que puede ayudar a determinar el pronóstico de los pacientes tratados, de forma que aquellos pacientes con un MELD bajo basal y un delta MELD elevado tendrán una altísima probabilidad de poder ser sacados de lista de espera por mejoría clínica, mientras que aquellos con MELD elevado, y sobre todo, delta MELD bajo, serán aquellos que deberán mantenerse en lista y someterse a trasplante por las bajas posibilidades de mejorar de forma sustancial desde un punto de vista clínico (26).

En otro trabajo multicéntrico norteamericano, los autores proponen un modelo (BEA) basado en 5 variables (presencia/ausencia de encefalopatía o ascitis basal, niveles de albúmina basales [$>$ o $<$ 3.5 g/dl], o de ALT e índice de masa corporal [mayor o menor de 25]) para establecer una probabilidad de mejoría clínica significativa (28). Un estudio reciente propone que, al igual que se hace para predecir la viabilidad de la resección hepática, la medición del volumen hepático basal, y sobre todo la ratio entre volumen hepático y esplénico, puede también ser de ayuda para predecir la posibilidad de “reversibilidad del estado de descompensación” (32). Estos resultados preliminares deberían confirmarse en estudios con un mayor número de pacientes incluidos. En la figura 1 se resume una propuesta de algoritmo para pacientes en lista de espera que tiene en consideración la presencia/ausencia de hepatocarcinoma, el MELD y la presencia de complicaciones clínicas de hipertensión portal. Otras variables que también deben considerarse son el tiempo medio de lista de espera del centro y la posibilidad de trasplantarse con donantes anti-VHC positivo.

Figura 1. Algoritmo para el tratamiento con antivirales de acción directa (AAD) en pacientes con cirrosis descompensada sin carcinoma hepatocelular



Finalmente, es esencial seguir a estos pacientes a largo plazo para confirmar que la situación de “re-compensación” se mantiene en el tiempo. En el seguimiento de los pacientes sacados de LE del estudio europeo, solamente una minoría de pacientes (n= 3) presentó complicaciones al cabo de dos años de la exclusión, incluyendo dos descompensaciones clínicas (en uno precisando un TH) y una hepatocarcinoma (33).

Pronóstico del paciente trasplantado tratado con antivirales de acción directa

No existen estudios que hayan analizado la supervivencia de los pacientes trasplantados tratados con los nuevos antivirales de acción directa ni el impacto de éstos sobre otras complicaciones sistémicas de la infección crónica por el VHC, pero es lógico asumir que éstas serán similares a las obtenidas con IFN, es decir, mejoría bioquímica prácticamente universal, mejoría histológica con reducción de la necro-inflamación y fibrosis, y, en definitiva, mejoría de la supervivencia post-TH (34). De igual forma, es esperable mejoría de la función renal, tal como ya se demostró en estudios con IFN (35).

CONCLUSIÓN

La infección crónica por VHC es la principal causa de enfermedad hepática terminal, y por tanto, de necesidad de TH en muchos centros trasplantadores del mundo. En ausencia de terapia antiviral, la infección recurrente es la norma con el desarrollo secundario de una hepatitis de injerto, progresión a cirrosis y reducción de la supervivencia. La combinación de varios agentes antivirales orales permite erradicar esta infección en cerca de 100% de pacientes tratados, incluidos los candidatos y receptores de trasplante. La erradicación viral conduce a una mejoría histológica y clínica antes y después del TH, y en algún paciente permite incluso evitar el TH.

Sin embargo, el fracaso terapéutico es mayor, y sobre todo, la posibilidad de obtener una mejoría clínica sustancial menor en los pacientes con enfermedad hepática avanzada con puntuación C de Child y MELD >18-20. En estos casos, es posible que la mejor estrategia sea posponer el tratamiento al post-TH donde la terapia antiviral sin IFN ha demostrado tener un excelente perfil de eficacia y toxicidad. Otros factores a considerar antes de decidir el mejor momento para tratar al paciente son el tiempo de espera, la política de asignación de órganos del centro trasplantador, la presencia de hepatocarcinoma y la prevalencia local de donantes VHC positivos. Lo que es ya una realidad es el impacto muy significativo y positivo de estas terapias en la epidemiología del TH con una reducción sustancial de la indicación de TH por cirrosis secundaria al virus de hepatitis C.

CONCEPTOS CLAVE

1. Los agentes antivirales de acción directa han demostrado ser altamente eficaces y muy bien tolerados en el contexto del trasplante hepático. El uso generalizado de estos fármacos se asocia con una mayor supervivencia del injerto y paciente, y ha permitido reducir la necesidad de trasplante hepático en una proporción significativa de pacientes.
2. Con las combinaciones disponibles, las tasas de respuesta viral sostenida son superiores a 95%, excepto en el subgrupo de pacientes con enfermedad hepática muy avanzada con hipertensión portal.
3. La decisión de tratar antes o después del trasplante debe tomar en consideración varios factores, tales como el grado de insuficiencia hepática y renal, la presencia de carcinoma hepatocelular, el tiempo en lista de espera, la política de asignación de órganos en los centros, y la prevalencia local de donantes anti-VHC positivos.
4. Las interacciones medicamentosas, en concreto con los agentes inmunosupresores, deben anticiparse siendo necesaria la monitorización estricta de los niveles en sangre de inmunosupresores, tanto durante como después del tratamiento antiviral.

REFERENCIAS

1. Samuel D, Forns X, Berenguer M et al. Report of the monothematic EASL conference on liver transplantation for viral hepatitis (Paris, France, January 12-14, 2006). *J Hepatol* 2006;45:127-143.
2. Berenguer M. Systematic review of the treatment of established recurrent hepatitis C with pegylated interferon in combination with ribavirin. *J Hepatol*. 2008;49:274-87.
3. Flemming JA, Kim WR, Brosgart CL, Terrault NA. Reduction in liver transplant wait-listing in the era of direct-acting antiviral therapy. *Hepatology* 2017;65:804-812.
4. Sáez-González E, Vinaixa C, San Juan F et al M. Impact of hepatitis C virus (HCV) antiviral treatment on the need for liver transplantation (LT). *Liver Int* 2018;38:1022-1027.
5. Berenguer M, De la Rosa G, Dominguez B. Significant impact of new oral therapies against HCV on the waiting-list for liver transplantation in Spain. *J Hepatol* 2018 (in press).
6. Van Der Meer J, Berenguer M. Reversion of disease manifestations after HCV eradication. *J Hepatol* 2016;65(1 Suppl):S95-S108.
7. Vinaixa C, Strasser SI, Berenguer M. Disease Reversibility in Patients with Post-Hepatitis C Cirrhosis: Is the Point of No Return the Same Before and After Liver Transplantation? A Review. *Transplantation* 2017;101:916-923.
8. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol*. 2018 (in press).

9. Little EC, Berenguer M. The New Era of Hepatitis C: Therapy in Liver Transplant Recipients. *Clin Liver Dis* 2017;21:421-434.
10. Terrault NA, McCaughan GW, Curry MP et al. International Liver Transplantation Society Consensus Statement on Hepatitis C Management in Liver Transplant Candidates. *Transplantation* 2017;101:945-955.
11. Belli LS, Duvoux C, Berenguer M et al. ELITA consensus statements on the use of DAAs in liver transplant candidates and recipients. *J Hepatol* 2017;67:585-602.
12. Charlton M, Everson GT, Flamm SL et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin for treatment of HCV infection in patients with advanced liver disease. *Gastroenterology* 2015;149:649-59.
13. Manns M, Samuel D, Gane EJ et al. SOLAR-2 investigators. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: A multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2016;16:685-697.
14. Poordad F, Schiff ER, Vierling JM et al. Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplantation recurrence. *Hepatology* 2016;63:1493-505.
15. Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N et al; ASTRAL-4 Investigators. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. *N Engl J Med*. 2015;373:2618-28.
16. Dick TB, Lindberg LS, Ramirez DD, Charlton MR. A clinician's guide to drug-drug interactions with direct-acting antiviral agents for the treatment of hepatitis C viral infection. *Hepatology* 2016;63:634-43.
17. Coilly A, Fougereou-Leurent C, de Ledinghen V et al. Multicentre experience using daclatasvir and sofosbuvir to treat hepatitis C recurrence - The ANRS CUPILT study. *J Hepatol*. 2016;4:711-718.
18. Dumortier J, Leroy V, Duvoux C et al. Sofosbuvir-based treatment of hepatitis C with severe fibrosis (METAVIR F3/F4) after liver transplantation: Results from the CO23 ANRS CUPILT study. *Liver Transpl*. 2016;22:1367-78.
19. Terrault NA, Berenguer M, Strasser SI et al. International Liver Transplantation Society Consensus Statement on Hepatitis C Management in Liver Transplant Recipients. *Transplantation* 2017;101:956-967.
20. Agarwal K, Castells L, Müllhaupt B et al. Sofosbuvir/Velpatasvir for 12 Weeks in Genotype 1-4 HCV-Infected Liver Transplant Recipients. *J Hepatol* 2018 (in press).
21. Reau N, Kwo PY, Rhee S et al. Glecaprevir/Pibrentasvir Treatment in Liver or Kidney Transplant Patients with Hepatitis C Virus Infection. *Hepatology* 2018 (in press).
22. Saab S, Rheem J, Jimenez M et al. Curing Hepatitis C in Liver Transplant recipients Is Associated with Changes in Immunosuppressant Use. *J Clin Transl Hepatol*. 2016;4:32-8.
23. Foster GR, Irving WL, Cheung MC et al. HCV Research, UK. Impact of direct acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J Hepato* 2016;64:1224-31.

24. Cheung M, Walker AJ, Hudson BE et al. Outcomes after successful direct –acting antiviral therapy for patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2016; 65: 741-747.
25. Ruiz I, Feray C, Pawlotsky JM, Hézode C. Patients with decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis delisted for liver transplantation after successful sofosbuvir-based treatment. *Liver Transpl* 2015;21:408-409.
26. Belli LS, Berenguer M, Cortesi PA et al. Delisting of liver transplant candidates with chronic hepatitis C after viral eradication: A European study. *J Hepatol.* 2016;65:524-31.
27. Mandorfer M, Kozbial K, Schwabl P et al. Sustained virologic response to interferon-free therapies ameliorates HCV-induced portal hypertension. *J Hepatol* 2016;65:692-699.
28. El-Sherif O, Jiang ZG, Tapper EB et al. Baseline Factors Associated with Improvements in Decompensated Cirrhosis After Direct-Acting Antiviral Therapy for Hepatitis C Virus Infection. *Gastroenterology* 2018;154:2111-212.
29. Pascasio JM, Vinaixa C, Ferrer MT et al. Clinical outcomes of patients undergoing antiviral therapy while awaiting liver transplantation. *J Hepatol.* 2017;67:1168-1176.
30. Martini S, Donato MF, Mazzarelli C et al. ITACOPS study group. The Italian compassionate use of sofosbuvir in HCV patients waitlisted for liver transplantation: A national real-life experience. *Liver Int* 2018;38:733-741.
31. Barsa JE, Branch AD, Schiano TD. A pleasant dilemma to have: To treat the HCV patient on the waiting list or to treat post-liver transplantation? *Clin Transplant.* 2015;29:859-65.
32. Di Maira T, Torregrosa A, Navarro V, Sánchez D, Fornés V, Berenguer M. Liver Volume as a Predictor of Functional Improvement Post-DAA Treatment. *Transplantation* 2018;102:e74-e81.
33. Perricone G, Duvoux C, Berenguer M et al. European Liver and Intestine Transplant Association (ELITA). Delisting HCV-infected liver transplant candidates who improved after viral eradication: Outcome 2 years after delisting. *Liver Int* 2018 (in press).
34. Berenguer M, Palau A, Aguilera V et al. Clinical benefits of antiviral therapy in patients with recurrent hepatitis C following liver transplantation. *Am J Transplant.* 2008;8:679-87.
35. Blé M, Aguilera V, Rubín A et al. Improved renal function in liver transplant recipients treated for hepatitis C virus with a sustained virological response and mild chronic kidney disease. *Liver Transpl* 2014;20:25-34.

TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS ALCOHÓLICA Y DE LA AGUDIZACIÓN POR ALCOHOL EN DAÑO CRÓNICO

Dr. José Miguel Jiménez Gutiérrez

Dr. Aldo Torre Delgadillo

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”
Ciudad de México, México

INTRODUCCIÓN

La enfermedad hepática relacionada con el alcohol incluye un amplio espectro de daño que abarca desde esteatosis, esteatohepatitis, fibrosis y cirrosis (1). El consumo excesivo de alcohol es la tercera causa de muerte prevenible en Estados Unidos (2), ocasiona 3.3 millones de muertes al año, que corresponden a 5.9% de todas las muertes en el mundo (3). La progresión de la fibrosis hepática suele ser asintomática, excepto en los pacientes que consumen más de 100 gramos/día de alcohol, quienes pueden presentar episodios de hepatitis alcohólica (HA) (2).

La hepatitis alcohólica es la forma más grave de enfermedad hepática por alcohol con una tasa de mortalidad de hasta 40% en el primer mes y tiene una alta incidencia en personas jóvenes (1). Sus principales manifestaciones clínicas son la hepatomegalia, que se observa hasta en 75% de los pacientes. La ictericia y la ascitis aparecen en 60% de los casos y son más frecuentes en los casos más graves. Otros signos que suelen observar con menor frecuencia, pero que también indican gravedad son la coagulopatía y encefalopatía hepática (datos de falla hepática aguda). Respecto a los hallazgos en la bioquímica hepática, se pueden observar elevaciones de ALT y AST (casi siempre niveles inferiores a 500 UI/l) con una relación AST/ALT superior a 2:1, fosfatasa alcalina, bilirrubina total y disminución de los niveles de albúmina. La mayoría de los pacientes con hepatitis alcohólica suelen tener anemia y trombocitopenia. En contraste, los leucocitos suelen estar normales o aumentados, en ocasiones a niveles consistentes con una reacción leucemoide y los pacientes pueden presentar fiebre. La prolongación del tiempo de protrombina y el aumento en los niveles de creatinina se observan en pacientes gravemente enfermos.

Existen múltiples modelos pronósticos desarrollados para identificar a los pacientes con alto riesgo de muerte a corto plazo mediante variables dinámicas y basales, como son el Model for End-stage Liver Disease (MELD) mayor a 20 puntos, Glasgow Alcoholic Hepatitis Score (GAHS) mayor a 8 y el índice de Maddrey mayor a 32. El MELD y el GAHS se utilizan para determinar si se deben utilizar corticoesteroides. El puntaje de Lille, a diferencia de las anteriores, es dinámico, ya que se obtienen los datos de variables basales semanales y ayuda a conocer si los pacientes responderán o no al

tratamiento con esteroides. En el puntaje de Lille, una reducción de 25% de los niveles de bilirrubina total a los 7 días (algunos autores han propuesto que la medición de las variables a los 4 días es igualmente efectiva que a los 7) predice una adecuada respuesta al tratamiento con corticoesteroides.

Infelizmente, los tratamientos actuales son subóptimos. El estándar de tratamiento actual se basa en la administración de pentoxifilina y/o corticoesteroides. Sin embargo, se están investigando nuevas terapias antiinflamatorias, entre las que se incluyen diálisis hepática y trasplante de microbiota fecal. El trasplante hepático está reservado para los pacientes que no responden a tratamiento médico.

TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS ALCOHÓLICA - MEDIDAS GENERALES

Abstinencia

Independientemente de la gravedad, la abstinencia es la piedra angular del tratamiento de la hepatitis alcohólica y de los trastornos por uso de alcohol. En la actualidad, la combinación de terapia farmacológica, intervención psicosocial y manejo médico se considera la estrategia más efectiva. El tratamiento no farmacológico incluye terapia cognitivo conductual, entrevistas motivacionales y reuniones de Alcohólicos Anónimos. En lo que respecta al tratamiento farmacológico, los fármacos aprobados son acamprosate, disulfiram, naltrexona y nalmefeno. Acamprosate tiene una estructura similar al neurotransmisor inhibitorio GABA y ha mostrado reducir los síntomas de abstinencia, no es un fármaco hepatotóxico. Disulfiram inhibe la enzima aldehído deshidrogenasa y dopamina beta-hidroxilasa. La naltrexona bloquea los receptores de opiodes μ y κ , y reduce el consumo de alcohol modificando el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. Está contraindicada en los pacientes que reciben de manera crónica opiáceos. Nalmefeno es un antagonista de los receptores μ y δ y agonista parcial κ que ha mostrado cierta efectividad.

El baclofeno es un agonista del receptor GABA-B que en algunos estudios ha mostrado reducir el consumo de alcohol y aumentar la duración de la abstinencia, además, tiene una baja incidencia de efectos adversos y una adecuada tolerabilidad. Sin embargo, un estudio multicéntrico, controlado, aleatorizado, doble ciego, no mostró un efecto positivo en el tratamiento de la dependencia del alcohol. Otros fármacos que se han estudiado son el topiramato, gabapentina y ondasetrón, pero los resultados no han sido muy consistentes.

Nutrición

La desnutrición es una característica principal del abuso y uso prolongado de alcohol. Múltiples estudios han resaltado que la desnutrición proteica está presente en casi todos los pacientes con hepatitis alcohólica y se asocia a un pobre pronóstico. Las deficiencias nutricionales incluyen niveles bajos de tiamina, piridoxina, cobalamina, vitamina D, vitamina E, folatos y minerales. La baja ingesta de estos ele-

mentos es ocasionada por una dieta poco balanceada, pérdida de apetito, malabsorción por diarrea o insuficiencia pancreática o complicaciones de la enfermedad hepática. Por lo anterior, las guías de la Sociedad Europea para la Nutrición Clínica y Metabolismo (ESPEN) (4) recomiendan un aporte de 35-40 kcal/kg de peso por día y una ingesta de proteínas de 1.2-1.5 g/kg de peso por día para este tipo de pacientes. La nutrición enteral puede asegurar un adecuado aporte nutricional, ya sea mediante la administración de suplementos vía oral o mediante sonda enteral. Sin embargo, un estudio aleatorizado, controlado y doble ciego mostró que los pacientes con hepatitis alcohólica grave a quienes se les administró nutrición enteral intensiva mediante sonda nasogástrica con glucocorticoides no tuvieron una mejor supervivencia comparados con los pacientes que recibieron sólo glucocorticoides. Un metaanálisis de 7 estudios reportó que la suplementación nutricional adicional por 3 o 4 semanas no se asoció a una reducción de la mortalidad. En conclusión, se prefiere la utilización de la nutrición enteral para suplementar los requerimientos proteico-calóricos de los pacientes con hepatitis alcohólica.

Considerando el riesgo potencial de encefalopatía de Wernicke, se recomienda la suplementación de vitaminas del complejo B. Otras medidas incluyen el tratamiento de encefalopatía hepática (rifaximina, lactulosa) y de la ascitis. Los pacientes con HA grave tienen alto riesgo de desarrollar lesión renal aguda, por lo que se debe de evitar el uso de diuréticos y fármacos nefrotóxicos y expansión de volumen en caso necesario.

TRATAMIENTO DE LA INFLAMACIÓN HEPÁTICA

Corticoesteroides

Es el tratamiento más ampliamente estudiado en el manejo de la HA, sin embargo, su utilidad sigue siendo controversial. El primer estudio que mostró su utilidad se realizó en Estados Unidos en 1989. Fue un pequeño estudio multicéntrico que incluyó a pacientes con hepatitis alcohólica con índice de Maddrey mayor a 32, encefalopatía hepática espontánea o ambos. El tratamiento consistió en la administración de metilprednisolona a una dosis de 32 mg/día por 28 días con dosis reducción por 2 semanas más. La mortalidad a los 28 días en el grupo tratado fue de 6% vs. 35% en el grupo tratado con placebo. Dicho estudio se reprodujo en un estudio francés, con resultados similares, por lo que se popularizó su uso. Sin embargo, un estudio reciente, multicéntrico, aleatorizado, controlado, doble ciego, realizado en Gran Bretaña (STOPAH trial) (5) en pacientes con HA grave, reportó una reducción limítrofe a los 28 días en los pacientes tratados con prednisolona (40 mg/día) comparado con el grupo control. De manera interesante, la prednisolona no mostró reducción en la mortalidad después de los 28 días y la pentoxifilina no tuvo ningún efecto en la mortalidad, por lo que su utilidad se ha puesto en duda. Los pacientes tratados con esteroides tienen mayor riesgo de sepsis o de sangrado de tubo digestivo alto. Respecto a las infecciones, algunos autores han sugerido la medición de ADN bacteriano circulante para la identificación de pacientes con alto

riesgo de desarrollar algún proceso infeccioso (6). Los pacientes que son considerados como respondedores mediante la puntuación de Lille tienen mayor probabilidad de sobrevivir que los que no responden, que se define como aquellos con un puntaje mayor o igual a 0.45 (valores iguales o mayores a 0.56 se consideran respondedores nulos). Dichos pacientes no se benefician de continuar el tratamiento con corticoesteroides. Aproximadamente 25% de los enfermos con HA grave no son candidatos para recibir dicho tratamiento, ya sea por lesión renal, pancreatitis aguda, sangrado de tubo digestivo o infecciones activas (bacterianas, hepatitis B, tuberculosis, entre otras). Otro 25% de pacientes no tiene una adecuada respuesta al tratamiento con esteroides; dichos pacientes tienen una supervivencia menor a 25% a los 6 meses del diagnóstico. Si se opta por dar el tratamiento con corticoesteroides, las dosis recomendadas son metilprednisolona 32 mg/día o prednisolona 40 mg/día, cualquiera de las 2 opciones se administra por 28 días y puede suspenderse al completar el tratamiento o puede disminuirse de manera gradual por 2-3 semanas al finalizar los 28 días iniciales.

Pentoxifilina

La pentoxifilina es un inhibidor de fosfodiesterasa que tiene efectos antiinflamatorios y puede inhibir la producción de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), que contribuye a la cascada inicial de inflamación en los pacientes con HA. Asimismo, se ha observado que disminuye la incidencia de síndrome hepatorenal fatal. Sin embargo, en el estudio STOPAH, la pentoxifilina no tuvo ningún efecto en la supervivencia. Un metaanálisis reciente que evaluó el uso de pentoxifilina como monoterapia vs. placebo falló en demostrar disminución en los niveles de TNF α , lo que sugiere otros mecanismos de acción mediante los cuales la pentoxifilina reduce la incidencia de síndrome hepatorenal o las infecciones (7). Con base en lo anterior, probablemente la pentoxifilina pueda ser útil en los pacientes con contraindicación para la utilización de corticoesteroides, pero no como primera línea de tratamiento. La combinación de corticoesteroides y pentoxifilina no se recomienda debido a múltiples estudios que demuestran su ineficacia. Las últimas guías de la Sociedad Europea para el Estudio de las Enfermedades del Hígado (EASL, por sus siglas en inglés) publicadas en 2018 no recomiendan su uso debido al bajo nivel de evidencia y su poca o nula efectividad en los estudios más recientes (3).

N-Acetilcisteína (NAC)

La NAC es un potente antioxidante que repleta los depósitos de glutatión de los hepatocitos, disminuye los niveles de radicales libres y reprime la expresión del factor nuclear κ B y TNF α . Por lo anterior, se ha propuesto su uso como adyuvante en el tratamiento de la HA, principalmente en combinación con corticoesteroides. Un estudio multicéntrico francés comparó la combinación de prednisolona y N-acetilcisteína vs. prednisolona y placebo. La N-acetilcisteína se administró por 5 días de forma intravenosa. La mortalidad al mes fue significativamente menor en el grupo de prednisolona y N-acetilcisteína (8 vs. 24%, $p=0.006$), sin haber diferencia en la

mortalidad a los 6 meses (27 vs. 38%, $p = 0.07$). Dicha combinación también redujo la incidencia de síndrome hepatorenal (9 vs. 22%, $p = 0.02$) y de infecciones (8). Por lo anterior, parece ser que la prednisolona combinada con N-acetilcisteína disminuye la mortalidad en los pacientes con HA grave, sin embargo, se requieren ensayos clínicos más grandes para confirmar su eficacia.

Metadoxina

La metadoxina es un antioxidante que controla la depuración y el metabolismo del acetaldehído y etanol en el hígado y en el plasma. Asimismo, también restablece las concentraciones de glutatión, dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD) y de adenosín trifosfato (ATP). La metadoxina disminuye los niveles de triglicéridos, inhibe la síntesis de ácidos grasos y previene el daño asociado a la peroxidación de los lípidos en el hígado. En los pacientes con HA grave mantiene la abstinencia, mejora las tasas de supervivencia a los 3 y 6 meses y disminuye el desarrollo de síndrome hepatorenal y encefalopatía hepática (9).

S-adenosil L-metionina (SAME)

Este fármaco, además de ser un precursor de glutatión, es el principal donador de grupos metilo para la enzima metiltransferasa, involucrada en la regulación de la expresión de genes y procesos que promueven la regeneración de glutatión a partir de la homocisteína. Tiene, además, efectos protectores en pacientes con hepatitis alcohólica durante el curso del daño por alcohol, que incluyen la disminución de la expresión de TNF- α y en mantener la integridad mitocondrial. Un estudio reciente mostró que la combinación de prednisolona con SAME (800 mg/día IV) indujo una adecuada respuesta terapéutica en pacientes con enfermedad hepática y disminuyó la incidencia de síndrome hepatorenal, sin tener impacto en la mortalidad a los 28 días en los pacientes con HA grave (10). La dosis de 1200 mg al día ha demostrado reducir la mortalidad en pacientes con cirrosis de etiología alcohólica.

Fármacos biológicos anti-TNF α

La utilización de estos medicamentos se basó en modelos experimentales que sugirieron un rol clave del TNF- α en la fisiopatología de la HA (11). Se ha observado que los niveles altos de TNF- α son un indicador de mal pronóstico a largo plazo en los pacientes con HA. Por lo anterior, se evaluó la efectividad de etanercept (12) e infliximab (10 mg/kg IV a las semanas 0, 2 y 4) (13) en el contexto de HA. Estos estudios demostraron un aumento en la mortalidad y de infecciones en los pacientes tratados con fármacos anti-TNF. Por lo anterior, estos agentes no deben utilizarse en el tratamiento de la hepatitis alcohólica.

Antagonistas del receptor de IL-1 (Anakinra)

La unión del receptor de IL-1 (IL-1R) con la IL-1 β activa a las células estrelladas hepáticas y neutrófilos, ocasionando la necrosis de hepatocitos. El antagonista del receptor de IL-1 (IL-1Ra) es una citocina natural que se une al IL-1R que evita la unión de IL-1 α

o IL-1 β y su posterior activación. Anakinra es un anticuerpo monoclonal antagonista del IL-1R que atenúa la inflamación hepática inducida por alcohol y la esteatosis y acelera la regeneración de los hepatocitos en modelos experimentales murinos, por lo que en un futuro próximo pudiera ser una opción de tratamiento (14).

Inhibidores de caspasas (Emricasan)

Las caspasas son moléculas de inducción a la apoptosis. Emricasan, un inhibidor de pancaspasas inhibe la producción de IL-1 β y la activación de inflamomas de hepatocitos esteatósicos y mejora la fibrogénesis hepática. Un ensayo clínico fase 2 mostró atenuación de la apoptosis y de la inflamación y mejoró los niveles de bilirrubina, INR y los puntajes de MELD y Child-Pugh en pacientes con cirrosis hepática (15). Sin embargo, un estudio fase 2 en pacientes con hepatitis alcohólica grave (NCT01912404) tuvo que terminarse de manera temprana debido a que se identificaron niveles séricos elevados del fármaco que podrían exceder los valores identificados como seguros en modelos experimentales.

Zinc

Las alteraciones en el metabolismo del zinc o su deficiencia son frecuentes en los pacientes con enfermedad hepática por alcohol. La suplementación con zinc puede preservar la integridad intestinal, reducir la muerte de hepatocitos mediante la restricción de la vía mediada por Fas/Fas-L y disminuir el estrés oxidativo, la producción de citocinas inflamatorias y la endotoxemia. Asimismo, también incrementa la actividad de las enzimas reductasa de glutatión y alcohol deshidrogenasa a nivel hepático suprimiendo el estrés oxidativo inducido por alcohol. La dosis recomendada en enfermedad hepática es de 220 mg de sulfato de zinc (equivalente a 50 mg de zinc elemental) administrado con alimentos para reducir la náusea, la cual es un efecto adverso potencial (16).

Calostro bovino hiperinmune

El Imm-124 es un tipo de calostro bovino hiperinmune que contiene niveles elevados de IgG anti lipopolisacárido (LPS). Comparado con esteroides más placebo, la combinación de esteroides con Imm-124 fue más eficiente en disminuir los niveles circulantes de endotoxina en pacientes con HA grave. Actualmente, se está desarrollando un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo en pacientes con hepatitis alcohólica grave (NCT01968382) (17). Se espera que esté terminado a principios de 2019; analizará la combinación de prednisolona con Imm-124 y su impacto en la mortalidad.

Trasplante de microbiota fecal (TMF)

El trasplante de microbiota fecal en modelos experimentales ha demostrado proteger contra la depleción de las especies de *Bacteroides* inducidas por alcohol y la disrupción de la homeostasis intestinal en ratones. En un estudio piloto, el TMF

disminuyó de manera segura y efectiva la gravedad de la enfermedad hepática a un año y mejoró la supervivencia en los pacientes con HA grave (18).

NUEVAS TERAPIAS

Aunque el tratamiento conservador es de utilidad en los casos de HA leves, los pacientes con HA grave con un puntaje de Lille mayor a 0.45 después de 7 días de tratamiento con corticosteroides tienen una mortalidad mayor a 70% a los 6 meses. Por lo anterior, se han estudiado otras opciones de tratamiento que serán descritas a continuación.

Factor estimulante de colonias de granulocitos (FEC-G)

El FEC-G es una glucoproteína que estimula a la médula ósea para producir y liberar a la circulación células troncales y neutrófilos. En pacientes con enfermedad hepática relacionada con el alcohol, el FEC-G aumenta la regeneración hepática mediante diversos mecanismos, siendo los más importantes el injerto hepático de las células troncales CD 34+ movilizadas, el aumento de los niveles del factor de crecimiento de hepatocitos y de la función fagocítica de los neutrófilos. Adicionalmente, el FEC-G disminuye las puntuaciones del MELD, Child-Pugh y SOFA y previene el desarrollo de encefalopatía hepática, sepsis y síndrome hepatorenal. En los pacientes con HA grave, la administración de FEC-G a una dosis de 5 mcg/kg c/12 horas por 5 días mejoró significativamente la supervivencia a los 60 días (19). Recientemente, en un estudio prospectivo, controlado y aleatorizado, se compararon 3 grupos: uno con tratamiento estándar (definido por la administración de pentoxifilina 400 mg c/8 horas por 28 días con un aporte nutricional completo) vs. tratamiento estándar con FEC-G (5 mcg/kg c/12 h por 5 días) vs. tratamiento estándar con FEC-G (5 mcg/kg c/12 h por 5 días) y N-acetilcisteína IV. El objetivo primario fue la supervivencia a los 90 días, la cual fue significativamente mayor en el grupo de FEC-G con tratamiento estándar (88.8%) y en el grupo de FEC-G con tratamiento estándar y N-acetilcisteína (68.4%) en comparación con el grupo que sólo recibió tratamiento estándar (30%) (20).

Granulocitoaféresis

La granulocitoaféresis ha mostrado reducir los niveles de expresión de los receptores TNF- α en los granulocitos, la cantidad de neutrófilos activados y los niveles de citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1b, IL-6, IL-8 e IL-12) en la circulación. Además, aumenta los niveles de HGF en los neutrófilos, estimulando la regeneración hepática. Con base en lo anterior, se ha estudiado en pacientes con hepatitis alcohólica con resultados contradictorios, por lo que se tendrán que realizar estudios más grandes para determinar su utilidad (21).

Soporte hepático extracorpóreo

El soporte hepático extracorpóreo puede remover algunas moléculas circulantes dañinas, por eso el interés en la hepatitis alcohólica. La diálisis con albúmina mostró resultados preliminares alentadores en los pacientes con hepatitis alcohólica, sin embargo, a la fecha, no se ha demostrado un beneficio clínico claro en estas terapias, ya que no aumentan la supervivencia. Probablemente pudiera ser de utilidad como puente al trasplante en pacientes adecuadamente seleccionados (22).

CONCLUSIONES

El tratamiento de la HA continúa siendo un reto, especialmente los casos graves en los que se documenta la poca efectividad de los corticoesteroides o en donde éstos están contraindicados. La combinación de los diversos factores pronósticos estáticos (MELD) y dinámicos (Lille) es lo más apropiado para predecir el desenlace de esta enfermedad. La abstinencia del alcohol y el asegurar una adecuada nutrición enteral son parte fundamental en el manejo de estos pacientes. La tendencia actual, según las últimas recomendaciones de la EASL es la utilización de prednisolona con o sin N-acetilcisteína y valorar la respuesta a los 7 días con la puntuación de Lille. En caso de que se determine que el paciente no es respondedor a esteroides, se debe considerar el trasplante hepático. Recientemente, algunas terapias como el FEC-G, la diálisis hepática/plasmaféresis, el trasplante fecal de microbiota y la combinación de corticoesteroides con N-acetilcisteína han demostrado ser útiles en casos de HA graves. Todo parece indicar que probablemente las terapias que promueven la regeneración hepática sustituirán a las terapias antiinflamatorias en el futuro.

REFERENCIAS

1. Wang W, Xu Y, Jiang C, Gao Y. Advances in the treatment of severe alcoholic hepatitis. *Curr Med Res Opin* 2018 (in press).
2. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. Section IX: Liver. Chapter: 74 Overview of Cirrhosis. Tenth Edition. Saunders, 2016.
3. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol* 2018;69:154-81.
4. Moreno C, Deltenre P, Senterre C et al. Intensive enteral nutrition is ineffective for patients with severe alcoholic hepatitis treated with corticosteroids. *Gastroenterology*. 2016;150:903-10.
5. Thursz MR, Richardson P, Allison M et al. Prednisolone or pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2015;372:1619–1628.
6. Vergis N, Atkinson SR, Knapp S et al. In patients with severe alcoholic hepatitis, prednisolone increases susceptibility to infection and infection-related mortality and is associated with high circulating levels of bacterial DNA. *Gastroenterology* 2017;152: 1068-1077.

7. Lee YS, Kim HJ, Kim JH et al. Treatment of severe alcoholic hepatitis with corticosteroid, pentoxifylline, or dual therapy: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2017;51:364-377.
8. Nguyen-Khac E, Thevenot T, Piquet MA et al. Glucocorticoids plus N-acetylcysteine in severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2011;365:1781-1789.
9. Higuera-de la Tijera F, Servin-Caamano AI, Serralde-Zuniga AE et al. Metadoxine improves the three- and six-month survival rates in patients with severe alcoholic hepatitis. *World J Gastroenterol* 2015 28;21:4975-85.
10. Tkachenko P, Maevskaya M, Pavlov A et al. Prednisolone plus S-adenosil-L-methionine in severe alcoholic hepatitis. *Hepatol Int* 2016;10:983-987.
11. Jimuro Y, Gallucci RM, Luster MI, Kono H, Thurman RG. Antibodies to tumor necrosis factor alfa attenuate hepatic necrosis and inflammation caused by chronic exposure to ethanol in the rat. *Hepatology* 1997;26:1530-1537.
12. Boetticher NC, Peine CJ, Kwo P et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of etanercept in the treatment of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 2008;135:1953-60.
13. Naveau S, Chollet-Martin S, Dharancy S et al. A double-blind randomized controlled trial of infliximab associated with prednisolone in acute alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2004;39:1390-1397.
14. Iracheta-Vellve A, Petrasek J, Gyogyosi B et al. Interleukin-1 inhibition facilitates recovery from liver injury and promotes regeneration of hepatocytes in alcoholic hepatitis in mice. *Liver Int* 2017;37:968-73.
15. C. Frenette GM, Shiffman M, Frederick RT, Rubin RA. Emricasan (IDN-6556) orally for three months in patients with cirrhosis and MELD scores 11-18 improves Clinical Parameters of cirrhosis in patients with baseline MELD score ≥ 15 . *J Hepatol*. 2016;64:S210.
16. McClain C, Vatsalya V, Cave M. Role of zinc in the development/progression of alcoholic liver disease. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2017;15:285-95.
17. Safety and Efficacy of IMM 124-E for Patients with severe alcoholic hepatitis (TREAT). Available in: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01968382>. Consultado el 05 de julio de 2018.
18. Philips CA, Pande A, Shasthry SM et al. Healthy donor fecal microbiota transplantation in steroid-ineligible severe alcoholic hepatitis: A pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15:600-602.
19. Singh V, Sharma AK, Narasimhan RL et al. Granulocyte colony-stimulating factor in severe alcoholic hepatitis: A randomized pilot study. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:1417-23.
20. Singh V, Keisham A, Bhalla A et al. Efficacy of granulocyte colony stimulating factor and N-acetyl cysteine therapies in patients with severe alcoholic hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018 (in press).
21. Kamimura K, Imai M, Sakamaki A et al. Granulocytapheresis for the treatment of severe alcoholic hepatitis: A case series and literature review. *Dig Dis Sci*. 2014;59:482-8.
22. Pares A, Mas A. Extracorporeal liver support in severe alcoholic hepatitis. *World J Gastroenterol* 2014;20:8011-7.

TRATAMIENTO DE HEPATITIS ALCOHÓLICA Y EL DETERIORO DE LA ENFERMEDAD ALCOHÓLICA CRÓNICA DEL HÍGADO

Dr. Michael Ronan Lucey MD

Professor of Medicine
Chief, Division of Gastroenterology and Hepatology
University of Wisconsin School of Medicine and Public Health
Madison, Wisconsin

En este artículo se abordarán cinco temas:

1. La persona que tiene enfermedad alcohólica del hígado en realidad tiene dos dolencias: la primera es el alcoholismo y la segunda es daño del hígado.
2. El tratamiento requiere enfrentar ambos problemas.
3. En el caso de la enfermedad alcohólica del hígado, la abstinencia del alcohol es una condición *sine qua non* de toda forma de terapia.
4. Hoy en día, las terapias contra la enfermedad alcohólica del hígado son rudimentarias e inefectivas.
5. El trasplante de hígado se mantiene como una opción extrema para el paciente con un riesgo de muerte por la enfermedad alcohólica del hígado.

El alcoholismo y el daño del hígado

Se estima que el alcohol es responsable de 3.3 millones o 5.9% de todas las muertes a nivel mundial. El consumo excesivo de alcohol es la causa de daño de muchos órganos anatómicos: el hígado, el corazón, el páncreas, el cerebro y los nervios; muchas formas de cáncer, accidentes domésticos y profesionales, accidentes en la carretera, así como violencia social y doméstica son atribuidos a la ingesta excesiva de alcohol.

En la tabla 1 se describe la evidencia sobre el impacto de la enfermedad alcohólica del hígado en la salud del mundo (1).

Tabla 1: La enfermedad alcohólica del hígado es un gran problema

493,000 muertes en 2010
0.9% de las muertes en todo el mundo
47.9% de las muertes por cirrosis
Enfermedad alcohólica del hígado y cáncer: 80,600 muertes

Modificada de referencia 1

El tratamiento requiere enfrentar ambos problemas

Alcoholismo (“trastorno por consumo de alcohol” o *alcohol use disorder* en inglés) es común en América del norte, central y del sur. Frecuentemente, es oculto, en particular en mujeres. Es importante que los médicos incluyan preguntas sobre alcohol en sus entrevistas profesionales: “busca y encontrarás”. La primera etapa de rehabilitación es el reconocimiento del problema y entonces la necesidad de cambiar.

El daño de hígado ocurre lentamente, tras muchos años (2). En tabla 2 se muestran los factores que aumentan o reducen el riesgo de enfermedad alcohólica del hígado. Pero, muchas veces, hay señales de peligro antes de alcanzar la cirrosis.

Se describen tres formas individuales del daño: la acumulación de grasa o esteatosis, la hepatitis, y finalmente, la cirrosis. La recuperación de cada forma es posible, incluso la cirrosis, si el paciente deja el alcohol.

Tabla 2. Factores que aumentan el riesgo de enfermedad alcohólica del hígado

Factores que aumentan el riesgo de enfermedad alcohólica del hígado • La dosis total de alcohol • El género: el riesgo es mayor en mujeres con la misma dosis • Los factores genéticos • Peso corporal alto • Condiciones adicionales: la hepatitis viral crónica, la hemocromatosis
Factores que reducen el riesgo de la enfermedad alcohólica del hígado • Factores genéticos • Consumo de café

Abstinencia de alcohol es una condición *sine qua non* de todas formas de terapia

Hay pocos estudios de terapias psicológicas dirigida a sobriedad en personas con enfermedad alcohólica del hígado, pero los resultados parecen malos. Hay muchas medicinas que prometen reducir el deseo de beber alcohol, pero sólo un estudio conducido en una población alcohólica con cirrosis utilizando baclofen, que se administró durante 12 semanas, se asoció con una mejora significativa en la abstinencia (3).

Las terapias contra enfermedad alcohólica del hígado son rudimentarias e ineficaces.

La relación de las medicinas propuestas como terapias de la hepatitis alcohólica aguda es larga, pero la lista de terapias eficaces es corta. Por supuesto, es controvertido decir que hay una medicina efectiva. El agente predilecto es prednisolona, pero no hay un beneficio en muchos casos y sí tiene muchos efectos peligrosos también. El estudio británico llamado STOPAH ha indicado que la prednisolona tiene un menor beneficio de corta duración (28 días), pero tal efecto se pierde en 90 días (4). Es importante tener cuidado con la selección de pacientes que recibirán prednisolona, que debe administrarse solamente en personas de alto riesgo, evitando pacientes que sangran y limitando la duración de la administración. El Lille score es un método para identificar tempranamente a los pacientes que no mejoran con prednisolona.

El trasplante de hígado en la cirrosis alcohólica

El artículo de Mathurin y cols. ha cambiado el entendimiento mundial sobre trasplante de hígado en personas con el alcoholismo y falla de hígado aguda (5). Al parecer, el trasplante de hígado puede salvar a algunos de estos pacientes a pesar de intervalos cortos de sobriedad (5, 6). El proceso de seleccionar o rechazar a estos pacientes aún es controvertido y hay muchas opiniones contradictorias.

REFERENCIAS

1. Rehm J, Samokhvalov AV, Shield KD. Global burden of alcoholic liver diseases. *J. Hepatol* 2013;59:160-168.
2. Lucey MR, Morgan T, Mathurin P. Alcoholic Hepatitis. *N Engl J Med* 2009;360:2758-69.
3. Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A et al. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: Randomized, double-blind controlled study. *Lancet* 2007;370:1915-1922.
4. Thursz MR, Richardson P, Allison M et al. Prednisolone or pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2015;372:1619-1628.
5. Mathurin P, Moreno C, Samuel D et al. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2011;365:1790-1800.
6. Lee BP, Mehta N, Platt L et al. Outcomes of early liver transplantation for patients with severe alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 2018 (in press).

ROL DEL TRASPLANTE HEPÁTICO EN HEPATITIS ALCOHÓLICA SEVERA: ¿ES ADECUADO Y ÉTICAMENTE CORRECTO?

Dr. Daniel A. Calle Rodas

Dr. Juanita Pérez Escobar

Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático
Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"
Ciudad de México, México

INTRODUCCIÓN

La hepatitis alcohólica severa (HAS) es una entidad con criterios clínicos, biológicos e histológicos bien definidos. Es un síndrome clínico asociado con el inicio reciente de ictericia y/o ascitis en un paciente con abuso crónico de alcohol y que a nivel histológico presenta esteatosis, balonización en los hepatocitos e infiltrado inflamatorio. La gravedad puede ser objetivamente graduada sobre la base de datos de laboratorio, usando la escala de Maddrey, la HAS se define por una función discriminante >32 puntos y se asocia con un alto riesgo de mortalidad temprana. Entre los pacientes con HAS, la terapia médica, particularmente los corticoesteroides, han demostrado ser efectivos para reducir la mortalidad. Sin embargo, el pronóstico sigue siendo pobre en los pacientes que no responden a esta terapia, con tasas de mortalidad de 75% a 6 meses.

Un importante paso para el manejo de la HAS ha sido el desarrollo del Modelo Lille, que permite una evaluación rápida de la respuesta al tratamiento en función de la evolución del nivel de bilirrubina total al día 7. En el subgrupo de pacientes, identificado por el Modelo de Lille con un valor >0.45 que no responde al tratamiento médico, es en quienes se ha propuesto primero el trasplante hepático ortotópico (THO), una opción terapéutica que proporciona una supervivencia de 76% a 6 meses en comparación con 23% en pacientes no llevados a THO. La supervivencia en estos pacientes con HAS que no responden a la terapia médica y que son sometidos a un THO temprano a 2 años es de aproximadamente 76% (2). Si bien la falta de órganos disponibles para trasplante impone la necesidad de definir prioridades en la asignación de injertos, dado que el trasplante hepático ortotópico (THO) es en muchos casos un procedimiento que salva vidas, la selección de receptores es un punto crítico que integra los principales aspectos éticos.

Tales dilemas, donde el tratamiento individual óptimo no se puede proveer a cada paciente, no son únicos en la práctica médica moderna. Por tanto, es una necesidad para cada centro especializado en THO establecer un sistema adecuado para la asignación de órganos y definir los criterios de selección en las listas de espera a un órgano. Esto requerirá una reevaluación periódica de los criterios utilizados para la selección y priorización de los receptores de órganos. En pacientes receptores a un trasplante hepático cuya etiología es cirrosis por hepatitis alcohólica severa es necesario definir claramente los puntos finales deseables, que pueden variar desde la evaluación de la recurrencia de la enfermedad hasta la supervivencia del injerto y del paciente a la reintegración social (3).

CRITERIOS DE SELECCIÓN

En la práctica actual, el cumplimiento en pacientes con HAS que son candidatos para THO es evaluado predominantemente por su capacidad para mantener la abstinencia de consumo de alcohol después del trasplante. Los consensos norteamericanos, europeos y los centros especializados en THO en México consideran que un paciente con antecedente de HAS, para ser integrado a una lista de espera a trasplante, debe pasar por lo menos 6 meses de abstinencia, además de pertenecer a un grupo de apoyo (4). En el proceso de selección, la adhesión del paciente a este principio se puede considerar como parte de un acuerdo con sus médicos tratantes. La regla de que se requieren 6 meses de abstinencia tiene varios objetivos principales: en primer lugar, identificar aquellos pacientes que permanecerán abstinentes después del trasplante, evaluar la posibilidad de estabilización o mejoría de la función hepática al dejar de consumir alcohol y lo que eventualmente puede obviar la necesidad de un THO adicional.

La validez de la regla de los 6 meses ha sido debatida recientemente. Se han demostrado varias debilidades de este criterio, incluida su duración, basado en estudios previos entre pacientes con cirrosis alcohólica han indicado que la regla de abstinencia de 6 meses identifica pobremente a los pacientes con consumo recurrente de alcohol después del trasplante de hígado y el hecho de que no considera la presencia de otros factores predictivos asociados con la recaída en el consumo de alcohol, como la dependencia de drogas, el consumo de tabaco o la depresión (5). En este contexto, el valor discriminatorio de la regla de los 6 meses es limitado, ya que la duración de la abstinencia previa al trasplante no se correlaciona con la supervivencia postrasplante. Varios estudios han demostrado que no hay efectos perjudiciales directos del consumo de alcohol en los resultados posteriores al trasplante, incluidos el cumplimiento terapéutico, la función del injerto y la supervivencia del injerto (6). Aun así, algunos centros pueden argumentar que la capacidad de respetar el periodo de abstinencia de 6 meses es un paso necesario para asegurar que el paciente merece un trasplante, sin embargo, esta regla pierde aplicabilidad en pacientes con HAS que no cuentan con otra opción terapéutica.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Los problemas con el THO en pacientes con hepatitis alcohólica severa son múltiples, partiendo de si un paciente con una enfermedad autoinfligida merece un injerto hepático, ya que los pacientes en esta etapa avanzada pueden no haber demostrado convincentemente arrepentimiento por su comportamiento y demostrar la capacidad de controlar su enfermedad. La renuencia a adoptar estos programas está, en parte, relacionada con las preocupaciones sobre el riesgo de recaída después de recibir el injerto, lo que puede conducir al desperdicio de un órgano. Sin embargo, y bajo estas consideraciones éticas, existe la necesidad de respetar el derecho de cada individuo a ser tratado sin discriminación. Las responsabilidades del personal médico especializado ante la familia, la opinión pública y el mismo gremio médico siguen siendo potencialmente conflictivas tanto en el contexto moral como ético. Aunque el número de pacientes en lista de espera continúa incrementando, se estima que la disponibilidad de órganos disminuirá en la próxima década, lo que complica aún más la escasez de órganos. Modificación de la legislación, criterios extendidos de idoneidad para la selección de órganos, inversión, infraestructura y educación a la población son importantes para aumentar el número de donantes (9).

VALORACIÓN MÉDICA DE PACIENTES EN LISTA DE ESPERA

La gravedad de la enfermedad hepática es evaluada al momento de decidir el inicio de un protocolo de trasplante, además del protocolo estandarizado en cada centro previo a éste. La investigación al trasplante debe evaluar la función pancreática, la función renal y el estado nutricional, así como detectar neuropatía central y periférica, miopatía y cardiomiopatía. Estudios previos no han podido demostrar que otras manifestaciones clínicas de la descompensación hepática, como la hemorragia varicosa, la encefalopatía hepática, la ascitis de nueva aparición o la PAS, fueran predictores independientes de la supervivencia por encima del puntaje MELD, se debe tener en cuenta el riesgo de encefalopatía crónica en cuanto a descartar demencia relacionada con alcohol (11). La alta prevalencia de consumo de tabaco justifica un escrutinio de enfermedad cardiovascular (ateroesclerosis y cardiopatía isquémica), además, es crucial descartar cualquier enfermedad neoplásica, ya que dichos pacientes parecen tener una mayor incidencia de ciertos tumores malignos postrasplante, sobre todo a nivel de tracto respiratorio y gastrointestinal, entre ellos el adenocarcinoma de esófago (10).

RIESGO DE RECAÍDA

En estudios de consumo de alcohol después de THO, la recaída se define como cualquier ingesta de alcohol. A pesar de la gran cantidad de datos sobre el trasplante hepático en HAS, la tasa de consumo recurrente de alcohol después del trasplante está reportada entre 20 a 50% y las tasas de consumo excesivo de alcohol varían de 10 a

20% (7). Varios reportes han publicado un riesgo no significativo de recaída en pacientes con HAS en comparación de pacientes con cirrosis por alcohol sometidos a un trasplante hepático electivo y la supervivencia a 6 meses en estos dos grupos es de 85% (8). La mayoría de los estudios documentan el consumo de alcohol después del trasplante mediante análisis retrospectivo de pruebas de detección de rutina, cuestionarios o entrevistas con pacientes y/o familiares durante el seguimiento. Existe un riesgo sustancial de que estos métodos puedan subestimar los hábitos reales de consumo del paciente, en parte debido a la retrospección, pero también a las presiones sobre los pacientes para que nieguen el consumo de alcohol (12).

COMPLICACIONES EXTRAHEPÁTICAS

Como se describió con anterioridad en este escrito, es importante investigar complicaciones extrahepáticas previo al trasplante, así como comorbilidades asociadas a pacientes con enfermedad hepática alcohólica; posterior al trasplante, la incidencia de eventos cardiovasculares es mayor en los pacientes trasplantados en comparación con los pacientes trasplantados por otras causas de enfermedad hepática (8% frente a 5.3%). También es probable que la incidencia de enfermedad renal crónica, diabetes mellitus, hipertensión y otros componentes del síndrome metabólico pueda ser mayor después del trasplante por enfermedad hepática alcohólica que otras indicaciones. Se requiere una mayor vigilancia y una gestión proactiva para mejorar los resultados a largo plazo (13). El riesgo de malignidades *de novo* aumenta de 6% antes del trasplante hepático a 55% 15 años después de éste. Dichas enfermedades malignas también representan un riesgo significativo de muerte tardía.

REFERENCIAS

1. Donckier V, Lucidi V, Gustot T, Moreno C. Ethical considerations regarding early liver transplantation in patients with severe alcoholic hepatitis not responding to medical therapy. *J Hepatol* 2014;60:866--871.
2. Lucey MR, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2009;360:2758-2769.
3. Mathurin P, Lucey MR. A patient with alcoholic liver failure referred for liver transplantation. *Liver Transpl* 2007;13: S83-S86.
4. Brown Jr RS. Transplantation for alcoholic hepatitis-time to rethink the 6-month "rule". *N Engl J Med* 2011; 365:1836-1838.
5. Tamura S, Sugawara Y, Kukudo N. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2012;313:S77-478.
6. Pfitzmann R, Benschmidt B, Langrehr JM, Schumacher G, Neuhaus R, Neuhaus P. Trends and experiences in liver transplantation over 15 years. *Liver Transpl* 2007;2:248-257.

7. Cuadrado A, Fábrega E, Casafont F, Pons-Romero F. Alcohol recidivism impairs long-term patient survival after orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. *Liver Transpl* 2005;11:420-426.
8. Marot A, Dubois M, Trépo E, Moreno C, Deltenre P. Liver transplantation for alcoholic hepatitis: A systematic review with meta-analysis. *PLoS One* 2018;13:e0190823.
9. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol* 2016;64:433-485.
10. Kenngott S, Gerbes AL, Schauer R, Bilzer M. Rapid development of esophageal squamous cell carcinoma after liver transplantation for alcohol-induced cirrhosis. *Transpl Int* 2003;16:639-641.
11. Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, Freeman RB, Port FK, Wolfe RA. The survival benefit of liver transplantation. *Am J Transplant* 2005;5:307-313.
12. Tome S, Martinez-Rey C, Gonzalez-Quintela A et al. Influence of superimposed alcoholic hepatitis on the outcome of liver transplantation for end-stage alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2002;36:793-798.
13. Simo KA, Sereika S, Bitner N, Newton KN, Gerber DA. Medical epidemiology of patients surviving ten years after liver transplantation. *Clin Transplant* 2011;25:360-367.
14. Haagsma EB, Hagens VE, Schaapveld M et al. Increased cancer risk after liver transplantation: A population-based study. *J Hepatol* 2001;34:84-91.

PROFILAXIS PRIMARIA EN VÁRICES ESOFÁGICAS: ¿BETA BLOQUEADORES O LIGADURA?

Dr. José Antonio Velarde Ruiz Velasco¹

Dr. Juan Manuel Aldana Ledesma²

¹Departamento de Gastroenterología. Clínica de Hígado
Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde

²Departamento de Gastroenterología
Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde

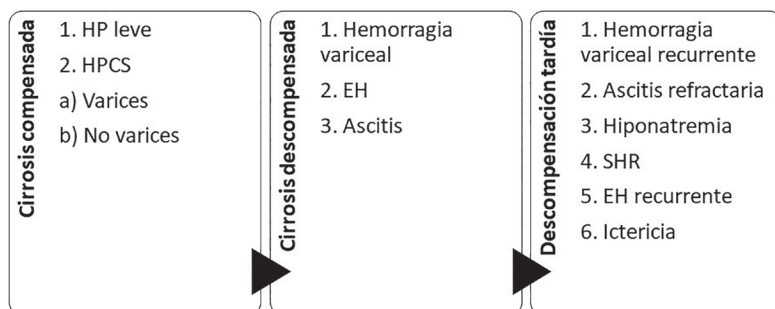
INTRODUCCIÓN

La hipertensión portal (HP) es la principal consecuencia de la cirrosis y es responsable de la mayoría de sus complicaciones, específicamente, hemorragia variceal, ascitis y encefalopatía, complicaciones clínicas que denotan la presencia de una etapa descompensada (1). La HP se define como un aumento patológico de la vena porta al gradiente de presión de la vena cava inferior mayor de 5 mm Hg. (2) Según el consenso mexicano (2013) sobre HP, ésta se define como el aumento en el gradiente de presión portosistémica en cualquier segmento del sistema venoso portal y puede resultar de alteraciones *a)* pre hepáticas (trombosis de la vena porta o esplénica), *b)* intra hepáticas no cirróticas (esquistosomiasas, síndrome de obstrucción sinusoidal), cirróticas (causa más común de hipertensión portal) y *c)* post hepáticas (síndrome de Budd-Chiari) (3).

La hemorragia por várices es la complicación más temida de la hipertensión portal y a pesar de los avances significativos en el tratamiento en las últimas 2 décadas, todavía se asocia con una morbilidad y mortalidad importantes. Por tanto, la prevención de la hemorragia variceal sigue siendo un objetivo relevante en el tratamiento de pacientes con várices esofágicas (2).

La cirrosis progresa a lo largo de diferentes etapas de pronóstico, cada una con un pronóstico diferente y distintos mecanismos patogénicos predominantes, y por tanto, diferentes objetivos terapéuticos. Las etapas más importantes son las compensadas y descompensadas, definido por la presencia (o ausencia) de complicaciones clínicamente manifiestas, específicamente ascitis, hemorragia varicosa y encefalopatía hepática (1).

Figura 1. Estadios de la cirrosis, hipetensión portal (HP), hipertensión portal clínicamente significativa (HPCS), encefalotopía hepática (EH), síndrome hepato-renal (SHR)



Se han propuesto varias condiciones clínicas asociadas con resultados significativamente diferentes como estadios clínicos relevantes durante el curso de la cirrosis (4, 5).

ESTADIOS CLÍNICOS DE LA CIRROSIS

Estadio 1 (cirrosis compensada sin varices)

Éste es el estadio más temprano de la enfermedad con una baja incidencia de descompensación y muy baja mortalidad. Al menos 50% de los pacientes en esta etapa tiene una hipertensión portal leve (>5 mmHg, pero <10 mmHg). Incluso algunos dividen este estadio en cirrosis compensada sin varices sin hipertensión portal clínicamente significativa (estadio 0) y cirrosis compensada sin varices con hipertensión portal clínicamente significativa (estadio 1) (6, 7).

Estadio 2 (cirrosis compensada con varices)

Estos pacientes tienen HPCS y están en riesgo de hemorragia variceal y descompensación, debido a esto, requieren una monitorización diferente y un tratamiento específico de acuerdo con la severidad del riesgo (8). La *descompensación* se define por presentar al menos uno de los siguientes eventos: hemorragia variceal, ascitis, ictericia o encefalopatía, y se presenta en 4-12% por año (4, 6). Se ha descrito que el primer evento más frecuente de descompensación es la presencia de ascitis (18-27%), seguido de hemorragia variceal (9-18%), encefalopatía (2-7%) e ictericia (1.5%) (9, 10).

Estadio 3 (hemorragia variceal)

Los pacientes con hemorragia variceal sola tienen mejor pronóstico que los pacientes con ascitis sin hemorragia y mucho mejor pronóstico que aquellos con hemorragia y ascitis (6, 11).

Estadio 4 (primera descompensación no hemorrágica)

La ascitis es la primera descompensación no hemorrágica más frecuente y, de hecho, es considerada el evento de descompensación por excelencia. Asimismo, de manera menos frecuente, la ictericia y encefalopatía hepática se pueden presentar como eventos no hemorrágicos de descompensación (6).

Estadio 5 (otra descompensación)

Posteriormente al primer episodio de descompensación, la mayoría de los pacientes presenta más eventos de descompensación antes de morir. La combinación más frecuente es hemorragia variceal y ascitis, aunque ictericia y encefalopatía también son frecuentes. Sin importar la combinación, la mortalidad a 5 años puede alcanzar 88% (6, 12).

Estadio 6 (descompensación avanzada/tardía)

En esta etapa hay aumento progresivo de la vasodilatación esplácnica, circulación hiperdinámica, traslocación bacteriana e inflamación sistémica, por lo cual la disfunción multiorgánica se vuelve clínicamente evidente. Las presentaciones típicas de esta etapa son la ascitis refractaria, infecciones, encefalopatía persistente y/o ictericia, falla renal, circulatoria o respiratoria. La mortalidad a 1 año es variable de 60 a 80% (6, 13).

DEFINICIÓN DE EVENTOS EN BAVENO VI

La introducción de la elastografía transitoria (ET) en la práctica clínica permitió identificar pacientes con enfermedad hepática crónica (EHC) en riesgo de presentar hipertensión portal clínicamente significativa (HPCS), llamándolos también “enfermedad hepática crónica avanzada compensada” (EHCAC), su principal característica es que son pacientes “asintomáticos”.

Criterios para sospechar de EHCAC

La rigidez hepática medida por ET es suficiente para sospechar en EHCAC en pacientes asintomáticos con factores de riesgo conocidos para desarrollar EHC. Se recomienda realizar 2 medidas en ayuno y en diferentes días para evitar falsos positivos. Los valores de ET >15 KPa son altamente sugestivos de EHCAH, valores entre 10-15 KPa son sugestivos y valores <10 KPa en ausencia de otros signos clínicos descartan la EHCAC (14).

Criterios para confirmar EHCAC

Los métodos invasivos se utilizan en centros de referencia en un abordaje escalonado cuando existe duda diagnóstica o como prueba confirmatoria: a) biopsia hepática, que reporta fibrosis severa o cirrosis establecida; b) área proporcional de colágena, medida cuantitativa histológica de la cantidad de fibrosis, con implicación pronóstica; c) endoscopia alta, con el fin de demostrar presencia de várices esófago-gástricas; d) gradiente de presión venoso hepático (GPVH): es el estándar

de oro para diagnosticar hipertensión portal (los valores arriba de 5 mmHg indican hipertensión portal) (14).

Diagnóstico de HPCS en pacientes con EHCAC

El GPVH es el estándar de oro para diagnosticar HPCS definida como GPVH ≥ 10 mmHg. Por definición, los pacientes sin HPCS no tienen várices esofagogástricas. En pacientes con EHCAC de etiología viral, los métodos invasivos son suficientes para descartar HPCS. El valor diagnóstico de la ET en otras etiologías para HPCS continúa en investigación. Cualquier estudio de imagen que muestre datos de circulación colateral es suficiente para diagnosticar HPCS en pacientes con EHCAC de cualquier etiología (14).

Seguimiento de las várices esofágicas

En pacientes compensados sin várices en la endoscopia de cribado y con daño hepático en marcha (alcoholismo activo, falta de respuesta viral sostenida en VHC), la endoscopia de seguimiento debe realizarse a intervalos de 2 años. En pacientes compensados con várices pequeñas y con daño hepático en marcha, la endoscopia de seguimiento debe realizarse a intervalos de 1 año. En pacientes compensados sin várices en la endoscopia de cribado en los que el factor etiológico se ha resuelto (p. ej., lograr respuesta viral sostenida en VHC, abstinencia prolongada en alcohólicos) y que no tienen cofactores (por ejemplo: obesidad), la endoscopia de seguimiento se debe repetir a intervalos de 3 años. En pacientes compensados con várices pequeñas en la endoscopia de cribado en los que el factor etiológico se ha resuelto y no tienen cofactores, la endoscopia de seguimiento se debe repetir cada 2 años (14).

Prevención de descompensación

a) Cura del agente etiológico: puede mejorar tanto la estructura hepática como su función, lo que llevará a disminución de la presión portal.

b) Comórbidos y desnutrición: los comórbidos (obesidad, diabetes, cáncer, osteoporosis, enfermedades pulmonares, renales y cardiovasculares) son frecuentes en pacientes con cirrosis compensada, algunos pueden contribuir a descompensaciones, mientras que otros son consecuencias de la enfermedad hepática. La desnutrición y sarcopenia han mostrado impacto en la encefalopatía hepática, desarrollo de ascitis, incidencia de infecciones y sobrevida en pacientes cirróticos.

c) Pacientes sin várices o várices pequeñas: hasta el momento, no existe indicación para usar beta bloqueadores para la prevención de formación de várices. Pacientes con várices pequeñas con puntos rojo o Clase C de la clasificación de Child tienen un riesgo elevado de hemorragia y deben ser tratados con beta bloqueadores no selectivos. Pacientes con várices pequeñas sin signos de riesgo de hemorragia pueden ser tratados con beta bloqueadores no selectivos (BBNS) para prevenir hemorragia, sin embargo, se necesitan de más estudios.

d) Pacientes con várices medianas-grandes: se recomienda utilizar BBNS o ligadura endoscópica para la prevención del primer episodio de hemorragia en várices medianas o grandes. La elección del tratamiento se debe basar en la experiencia y recursos locales, preferencia del paciente y características, contraindicaciones y eventos adversos (14).

FISIOPATOLOGÍA

La vena porta actúa como el tracto de salida principal de la circulación esplácnica. El sistema portal es un sistema de baja presión y baja resistencia. La presión de la vena porta normal es de 5 mmHg o menos, y es un producto del flujo sanguíneo (Q) y la resistencia (R) de acuerdo con los valores de la ley de Ohm: $\text{Presión del Portal} = Q (\text{flujo sanguíneo}) \times R (\text{resistencia portal})$.

La etiología del aumento de la resistencia portal se categoriza comúnmente de acuerdo con la ubicación anatómica en causas pre hepáticas, intrahepáticas y post hepáticas. En el mundo occidental, la sinusoidal secundaria a la cirrosis es la causa más común de HP (15).

En los pacientes cirróticos, la presión portal aumenta inicialmente como consecuencia de un aumento en la resistencia del flujo portal secundario a la fibrosis, compresión y estrechamiento de los sinusoides hepáticos y, además de este componente estructural de la resistencia intrahepática en cirrosis, existe un componente funcional que lo condiciona: un tono vascular intrahepático aumentado (vasoconstricción) debido a disfunción endotelial y aumento en la producción de vasoconstrictores. La HP conduce a la formación de colaterales porto-sistémicas. Sin embargo, este aumento de la presión portal persiste a pesar del desarrollo de estas colaterales por 2 razones: *i)* un aumento en el flujo venoso portal que resulta de la vasodilatación arteriolar esplácnica que ocurre concomitante con la formación de colaterales; y *ii)* descompresión portal insuficiente a través de colaterales, ya que éstos tienen una resistencia más alta que la del hígado normal (16).

CLASIFICACIÓN DE LA HP

1. Hipertensión portal leve. Aquellos pacientes con GPVH >5 mmHg, pero <10mmHg, estos pacientes pueden tener cirrosis, pero no tienen várices esofágicas o gástricas o cualquier otra complicación de hipertensión portal y tienen muy bajo riesgo de descompensación clínica en los próximos 5 años.

2. Hipertensión portal clínicamente significativa. Aquellos pacientes con GVPH >10 mmHg. Estos pacientes están en riesgo de tener várices esofágicas y gástricas, así como hemorragia variceal o cualquier otra descompensación (1, 17).

¿PREVENCIÓN DE CRECIMIENTO VARICEAL?

Respecto a la prevención del crecimiento de várices esofágicas pequeñas, hay al menos 2 estudio aleatorizados con resultados contradictorios. El primer estudio realizado demostró una tasa significativamente mayor de desarrollo de várices grandes en el grupo de pacientes que recibieron propranolol en comparación con el grupo placebo, sin embargo, otro estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo demostró que el nadolol redujo significativamente la progresión de várices esofágicas pequeñas a grandes a los 3 años (11% frente a 37%). Basado principalmente en estos resultados las guías de Baveno IV y en las guías de la Asociación Americana para el Estudio del Hígado (AASLD) de 2007, recomendaban la profilaxis con BBNS sólo para pacientes con várices gastroesofágicas pequeñas con alto riesgo de hemorragia, como aquellos con enfermedad hepática avanzada (Child-Pugh clase B /C) y/o la presencia de marcas rojas en las várices (2).

Sin embargo, es importante puntualizar que en el reporte de Baveno VI se mencionan como premisas importantes: a) no hay ninguna indicación, en este momento, de usar BBNS para la formación de varices; b) los pacientes con várices pequeñas con marcas rojas o clase C de Child-Pugh tienen un mayor riesgo de hemorragia y deben tratarse con BBNS; c) los pacientes con várices pequeñas sin signos de mayor riesgo se pueden tratar con BBNS para prevenir el sangrado (14).

PROFILAXIS FARMACOLÓGICA DE HEMORRAGIA VARICEAL

El objetivo de la profilaxis primaria es prevenir el primer episodio de sangrado y, en consecuencia, mejorar la supervivencia a través de la disminución de la muerte relacionada con la hemorragia. Los BBNS reducen la presión portal a través del bloqueo de los receptores adrenérgicos β_1 y β_2 . El bloqueo de estos receptores produce una disminución en el gasto cardíaco y una vasoconstricción esplácnica, con lo que finalmente tenemos reducción del flujo de portal. Por lo contrario, los agentes selectivos β_1 carecen del efecto vasoconstrictor esplácnico y, por tanto, no se utilizan para la profilaxis del sangrado variceal (2).

Los BBNS (propranolol y nadolol) se han estudiado para la prevención del sangrado variceal y se consideran la terapia de base para la profilaxis primaria. Numerosos estudios aleatorizados han confirmado la efectividad de estos fármacos para reducir el riesgo de un primer episodio de sangrado. Una revisión sistemática de los 11 ensayos controlados aleatorios que comparaban bloqueadores beta con placebo o tratamiento no activo, mostró una reducción de 9% del riesgo absoluto de la primera hemorragia variceal a los 2 años (de 24% con tratamiento no activo a 15% con bloqueadores beta). El número necesario por tratar para prevenir un sangrado variceal fue 10 (18).

El propranolol se indica con dosis inicial de 20 mg dos veces al día y dosis máxima de 160 mg dos veces al día, mientras que el nadolol se inicia también con 20 mg al día con dosis máxima de 240 mg al día. Iniciar los BBNS en dosis pequeñas y tomarlos por la noche puede reducir los efectos secundarios y mejorar el apego al tratamiento. Aproximadamente 15% de los pacientes requiere la interrupción de los BBNS debido a los efectos secundarios, como fatiga, disnea, impotencia o trastornos del sueño. Además, cerca de 15% de los pacientes tiene contraindicaciones para el uso de BB, como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave, estenosis aórtica severa, DM y bloqueo auriculoventricular (2).

Por otro lado, el carvedilol es un BBNS con actividad anti-alfa1-adrenérgica intrínseca, con efecto bloqueador α 1-adrenérgico, también disminuye la resistencia vascular intrahepática y porto-colateral, lo que resulta en una mayor reducción de la presión portal. Se ha demostrado que el carvedilol reduce el HVPG en más de 20% desde el inicio o hasta más de 12 mm Hg en una mayor proporción de pacientes en comparación con el propranolol (64% frente a 14%; $p < 0.05$) (2).

Existe evidencia de que el propranolol logra el objetivo de la reducción de HVPG sólo en aproximadamente un tercio de los pacientes, posiblemente porque el aumento en la resistencia porto-colateral perjudica la reducción de la presión portal. Este efecto se puede reducir agregando un vasodilatador como el mononitrato de isosorbida, que rescata a la mayoría de los pacientes que no responden al propranolol, aunque a expensas de aumentar los efectos secundarios. Por lo anterior, se han buscado combinaciones entre varios fármacos, incluso comparación entre BBNS. Una revisión sistemática y metaanálisis realizado por Sinagra y cols. incluyó 5 estudios clínicos donde comparaban carvedilol con propranolol para la reducción del gradiente de presión en la vena hepática. La conclusión final de este reporte muestra que el carvedilol reduce la HVPG significativamente más que el propranolol después de una única administración o en un plazo más prolongado de hasta 1 semana a 3 meses. Este efecto se logra a expensas de la marcada reducción de la presión arterial, que se vuelve sintomática en una proporción apreciable de pacientes. Si se toma la decisión de usar carvedilol, la dosis inicial debe ser muy baja con una valoración por etapas de hasta 12.5 (o 25 si se tolera) mg/día, preferiblemente en dos dosis diarias. La dosis puede ser menor en pacientes descompensados. Los efectos secundarios deben controlarse estrictamente, en particular la hipotensión y el empeoramiento de la retención de sodio y agua y la función renal (19). Otro estudio realizado por Kim y cols. reportó que el carvedilol no ofrece una ventaja clara sobre el propranolol, pero puede ser más eficaz en pacientes con cirrosis avanzada con un MELD (modelo para la enfermedad hepática en etapa terminal) ≥ 15 en la reducción del gradiente de presión portal. Sin embargo, este beneficio potencial puede venir con un costo de mayor riesgo de efectos secundarios y se necesitan datos de resultado a largo plazo para comprender el beneficio relativo del riesgo (20). Recientemente, Bhardwaj y cols. encontraron en un estudio prospectivo alea-

torizado de pacientes con cirrosis con várices esofágicas pequeñas que el carvedilol logró una reducción en la proporción de pacientes que evolucionan a várices esofágicas grandes durante un tratamiento y un periodo de seguimiento de 24 meses en comparación con el placebo, además de que el carvedilol redujo el tiempo de progresión de várices pequeñas a grandes de 18.7 meses (en el grupo placebo) a 20.8 meses. Hubo una reducción modesta de 8.64% en el HVPG a 1 año desde el inicio con el uso de carvedilol en comparación con el aumento de 0.33% con placebo, aunque esto no fue estadísticamente significativo (21).

PROFILAXIS ENDOSCÓPICA DE HEMORRAGIA VARICEAL

La ligadura de várices con bandas (LVB) se ha convertido en el método preferido para la prevención endoscópica del sangrado variceal porque se ha asociado con menos complicaciones que la escleroterapia endoscópica (2). En un metaanálisis de 5 estudios aleatorizados de LVB en comparación contra ningún tratamiento, se demostró que hay una disminución significativa en el riesgo de primera hemorragia variceal y menores tasas de mortalidad en el grupo LVB. En comparación con los BBNS, la ligadura reduce el riesgo de la primera hemorragia por várices, pero no tiene ningún efecto sobre la mortalidad, por lo cual debe considerarse sólo la profilaxis para pacientes con várices esofágicas grandes que no toleran los BBNS (22). Estos resultados también se reportaron en otro metaanálisis más recientemente publicado por Funakoshi y cols., donde se posiciona a la LVB como superior a los BBNS en la prevención de la primera hemorragia variceal, aunque los estudios analizados no son de alta calidad y tienen sesgos estadísticos. Además, se reporta que la LVB no impacta en la mortalidad, por lo cual se menciona que la evidencia actual no es suficiente para recomendar la LVB sobre BBNS como primera línea de tratamiento (23).

Los efectos secundarios de la LVB son menos frecuentes, pero más severos y pueden ser fatales en comparación con aquellos asociados con los BBNS. En cuanto a su efectividad en función de los costos, 2 estudios utilizaron un modelo de Markov para comparar LVB con BBNS y mostraron que los bloqueadores beta son más rentables. Sin embargo, uno de los estudios sugirió que LVB es más rentable cuando la calidad de vida es el punto primario (2).

CONCLUSIONES

La HP es el aumento patológico de la presión portal y es una manifestación fisiopatológica en los pacientes con cirrosis. La hemorragia por várices es la complicación más temida de la hipertensión portal con una morbilidad y mortalidad importantes. Actualmente, se recomienda la profilaxis primaria del sangrado variceal para todos los pacientes con várices esofágicas grandes, independientemente de la gravedad de la hepatopatía o la presencia de factores de riesgo. Se pueden utilizar BBNS o

LVB, y la elección del tratamiento depende de los recursos locales, la experiencia y la preferencia del paciente. La profilaxis primaria también se recomienda en pacientes con várices pequeñas con alto riesgo de hemorragia (Child-Turcotte-Pugh clase B / C o presencia de gacelas rojas en várices), y los bloqueadores beta no selectivos son generalmente preferidos en este contexto, a menos de que esté contraindicado o no bien tolerado, en cuyo caso debe considerarse ligadura de várices con bandas.

REFERENCIAS

1. Abraldes JG, Garcia-Tsao G. The design of clinical trials in portal hypertension. *Semin Liver Dis* 2017;37:73-84.
2. Simonetto DA, Shah VH, Kamath PS. Primary prophylaxis of variceal bleeding. *Clin Liver Dis* 2014;18:335-45.
3. Narváez-Rivera RM, Cortez-Hernández CA, González-González JA et al. Consenso mexicano de hipertensión portal, *Rev Gastroenterol Mex* 2013;78:92-113.
4. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006;44:217-231.
5. Garcia-Tsao G, Friedman S, Iredale J, Pinzani M. Now there are many stages where before there was one: In search of pathophysiological classification of cirrhosis. *Hepatology* 2010;51:1445-1449.
6. D'Amico G, Morabito A, D'Amico M et al. Clinical states of cirrhosis and competing risks. *J Hepatol* 2018;68:563-576.
7. Villanueva C, Albillos A, Jenesà J et al. Development of hyperdynamic circulation and response to β -blockers in compensated cirrhosis with portal hypertension. *Hepatology* 2016;63:197-206.
8. Garcia-Tsao G, Abraldes J, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis and management: 2016 practice guidance by the American Association for the Study of the Liver. *Hepatology* 2017;65:310-335.
9. Jepsen P, Ott P, Andersen PK et al. The clinical course of alcoholic liver cirrhosis: A Danish population-based cohort study. *Hepatology* 2010;51:1675-1682.
10. D'Amico G, Pasta L, Morabito A et al. Competing risks and prognostic stages in cirrhosis: A 25-year inception cohort study of 494 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:1180-1193.
11. Zipprich A, Garcia-Tsao G, Rogowsky S et al. Prognostic indicators of survival in patients with compensated and decompensated cirrhosis. *Liv Int* 2012;1407-1414.
12. Fleming KM, Aithal GP, Card TR et al. The rate of decompensation and clinical progression of disease in people with cirrhosis: A cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:1343-1350.
13. Bernardi M, Moreau R, Angeli P, Schnabl B, Arroyo V. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilatation to systemic inflammation hypothesis. *J Hepatol* 2015;63:1272-1284.

14. De Franchis R, Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015;63:743-52.
15. Bloom S, Kemp W, Lubel J. Portal hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. *Intern Med J.* 2015;45:16-26.
16. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2086-2102.
17. Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G et al. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;133:481-48.
18. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: An evidence-based approach. *Semin Liver Dis* 1999;19:475-505.
19. Sinagra E, Perricone G, D'Amico M et al. Systematic review with meta-analysis: The haemodynamic effects of carvedilol compared with propranolol for portal hypertension in cirrosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:557-568.
20. Kim SG, Kim TY, Sohn JH et al. A randomized, multi-center, open-label study to evaluate the efficacy of carvedilol vs. propranolol to reduce portal pressure in patients with liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2016;111:1582-1590.
21. Bhardwaj A, Kedarisetty CK, Vashishtha C. Carvedilol delays the progression of small oesophageal varices in patients with cirrhosis: A randomised placebo-controlled trial. *Gut* 2017;66:1838-1843.
22. Imperiale TF, Chalasani N. A meta-analysis of endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of esophageal variceal bleeding. *Hepatology* 2001;33:802-7.
23. Funakoshi N, Duny Y, Valats JC. Meta-analysis: Beta-blockers versus banding ligation for primary prophylaxis of esophageal variceal bleeding. *Ann Hepatol* 2012;11:369-383.



Esta publicación ha sido editada y producida por
AM EDITORES, S.A. de C.V. a través de su sello registrado CLAVE EDITORIAL
Paseo de Tamarindos 400 B, suite 109, Col. Bosques de las Lomas
C.P. 05120, Ciudad de México. Tel. 52(55) 5258 0279

Esta edición se terminó de imprimir en octubre de 2018
en los talleres de Editorial Color, S.A. de C.V.

Naranjo No. 96 Bis, Colonia Santa María la Ribera,
Delegación Cuauhtémoc, C.P. 06400, Ciudad de México.

Tiraje: 300 ejemplares

