ASOCIACIÓN MEXICANA DE HEPATOLOGÍA

Segunda Hepatotrilogía 2021

Cambiando el paradigma
Nuevos conceptos en enfermedades hepáticas

Editores

Dra. Laura Esthela Cisneros Garza
Dra. María Fátima Higuera-de la Tijera
Dr. Daniel Erasmo Meléndez Mena

Segunda Hepatotrilogía 2021

Cambiando el paradigma
Nuevos conceptos en enfermedades hepáticas

Conacyt
Registro Nacional de Instituciones y Empresas Científicas y Tecnológicas
Registro: 1900019

Dra. Laura Esthela Cisneros Garza
Dra. María Fátima Higuera-de la Tijera
Dr. Daniel Erasmo Meléndez Mena

Segunda Hepatotrilogía 2021. Cambiando el paradigma. Nuevos conceptos en enfermedades hepáticas.
Es una publicación oficial de la Asociación Mexicana de Hepatología, A.C.
Los artículos y fotografías son responsabilidad exclusiva de los autores.

1a. edición, 2021
D.R. © Asociación Mexicana de Hepatología, A.C.
Av. Periférico Sur #4349, interior 16. C.P. 14210
Colonia Jardines de la Montaña.
Delegación Tlalpan, Ciudad de México.

Teléfonos y fax: (52) (55) 6811-5170 y 71.
http://hepatología.org.mx

ISBN: 978-607-99125-2-9

Editado y publicado con la autorización de la Asociación Mexicana de Hepatología, A.C., por Editorial Arquitónica.

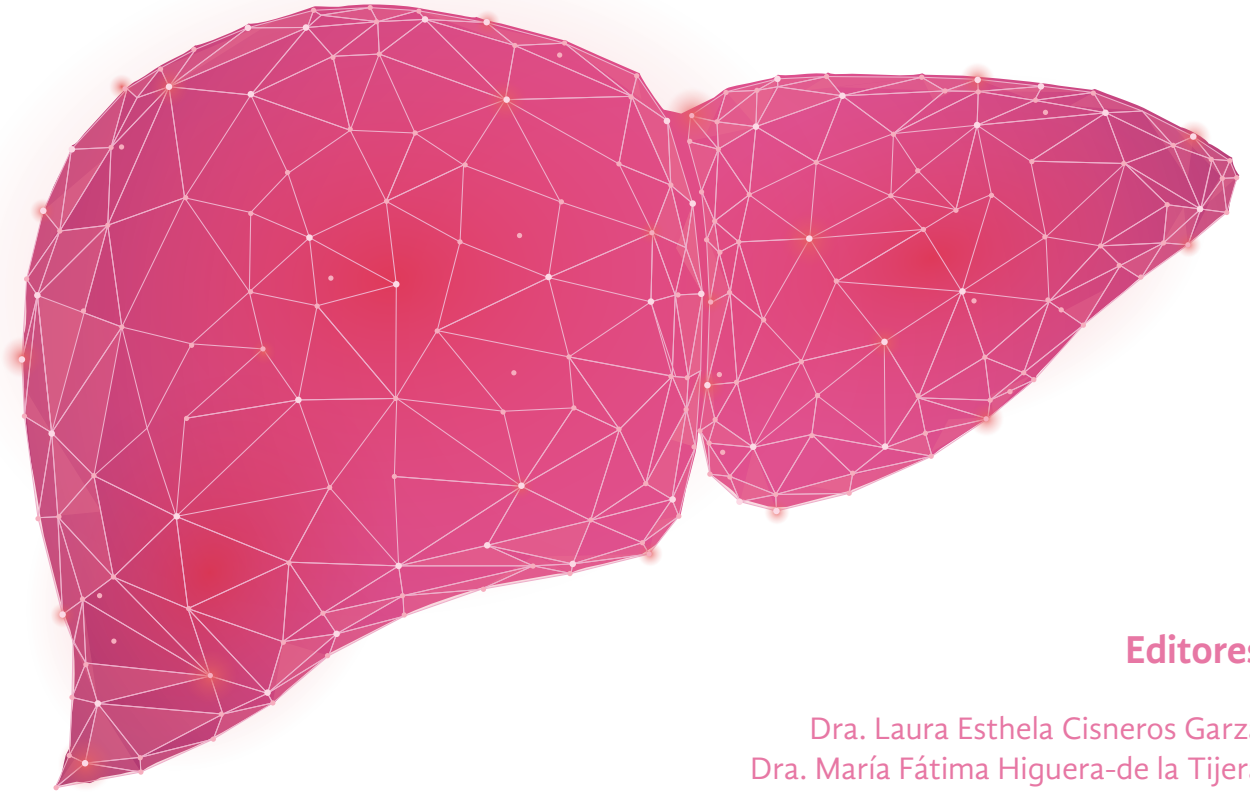
Todos los derechos reservados. Queda rigurosamente prohibida, sin la autorización escrita de los titulares del copyright y bajo las sanciones establecidas en las leyes, la reproducción parcial o total de la obra por cualquier medio o procedimiento, comprendidos la reproducción y el tratamiento informático, así como la reproducción de ejemplares de ella mediante alquiler o préstamos públicos.

Impreso en México / *Printed in Mexico*

ASOCIACIÓN MEXICANA DE HEPATOLOGÍA

Segunda Hepatotrilogía 2021

Cambiando el paradigma
Nuevos conceptos en enfermedades hepáticas



Editores

Dra. Laura Esthela Cisneros Garza
Dra. María Fátima Higuera-de la Tijera
Dr. Daniel Erasmo Meléndez Mena

Prólogo

El estudio de las enfermedades hepáticas es de capital interés y por ello ha sido motivo de importantes investigaciones y estudios. El segundo curso de hepatotrilogía virtual 2021 que organiza la Asociación Mexicana de Hepatología (AMH), da cuenta de un trabajo que es producto del compromiso académico y de la capacidad de convocatoria de la AMH.

Durante este curso que es impartido por cuatro profesores internacionales y veinte profesores nacionales, se abordan padecimientos que representan un significativo problema de salud global que incluye la cirrosis hepática y sus complicaciones, el manejo integral del síndrome metabólico e hígado graso, las hepatitis virales crónicas, los tumores hepáticos y las repercusiones del SARS CoV-2 y COVID-19 en el hígado.

El curso virtual es una forma de enseñanza innovadora, permite la actualización de conceptos en distintos aspectos de las enfermedades hepáticas tales como la epidemiología, la fisiología, el diagnóstico y el manejo terapéutico. Se abordan asuntos novedosos, como la asociación entre los trastornos de coagulación y la fibrosis hepática; la relación entre sepsis, respuesta inflamatoria y su efecto directo en el funcionamiento hepático; nuevos conceptos sobre la enfermedad hepática grasa de origen metabólico, la microeliminación del virus de la hepatitis C, el tratamiento de la hepatitis B crónica a largo plazo y las nuevas perspectivas sobre el diagnóstico y el tratamiento de los tumores hepáticos.

El diseño de este curso de hepatotrilogía virtual permite conocer cómo cada uno de los avances mencionados se puede entrelazar con los otros. Este aspecto es fundamental, ya que los avances científicos resultan en la construcción de nuevos paradigmas, propósito central de este curso. Ello permitirá a los asistentes, no sólo la actualización, sino también tener una mejor visión de futuro. Las enfermedades del hígado tienen una dinámica propia que permite que estos nuevos paradigmas reemplacen a otros que anteriormente prevalecían.

El componente innovador del curso de hepatotrilogía virtual es, sin lugar a dudas, una oportunidad de profundizar y avanzar en el manejo de las enfermedades hepáticas y sus complicaciones. Se trata de promover la salud hepática con congruencia y evidencia. Estoy seguro de que el curso continuará con la tradición de excelencia académica de la AMH.

Dr. David Kershenobich Stalnikowitz.
Director General del Instituto Nacional de
Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"
Ciudad de México.

Mesa Directiva

Presidenta
Dra. Laura Esthela Cisneros Garza
Hospital Christus Muguerza
Alta Especialidad
Monterrey, Nuevo León

Tesorera
Dra. Mayra Virginia Ramos Gómez
Centro Médico Nacional 20 de
Noviembre ISSSTE,
Ciudad de México

Relaciones Internacionales
Dr. Ignacio Aiza Haddad
Hospitales Ángeles Lomas,
Ciudad de México

Vicepresidenta
Dra. Rosalba Moreno Alcantar
Centro Médico Nacional Siglo XXI,
Ciudad de México

Protesorera
Dra. Eira Cerda Reyes
Hospital Central Militar,
Ciudad de México

Vocal
Dra. Nayelli Cointa Flores García
Instituto Nacional de Ciencias
Médicas y Nutrición "Salvador
Zubirán", Ciudad de México

Secretario
Dr. Mauricio Castillo Barradas
Hospital de Especialidades
"Dr. Antonio Fraga Mouret". Centro
Médico Nacional La Raza IMSS,
Ciudad de México

Secretaria de Actas
Dra. María Fátima Higuera-de la Tijera
Hospital General de México,
Ciudad de México

Vocal
Dr. Daniel Erasmo Meléndez Mena
Unidad Médica de
Alta Especialidad IMSS,
Puebla, Puebla

Relaciones Nacionales
Dra. María Saraí González Huezo
Centro Médico ISSEM y M,
Toluca, Estado de México

Comité Científico
Dr. José Luis Pérez-Hernández
Hospital General de México,
Ciudad de México

Editores

Dra. Laura Esthela Cisneros Garza
Gastroenterología, Endoscopía Digestiva y Hepatología,
Doctorado en Medicina con Especialidad en
Hepatología UANL, Hospital Christus Muguerza
Alta Especialidad, Monterrey, Nuevo León.
Presidenta de la Asociación Mexicana de Hepatología

Dr. Daniel Erasmo Meléndez Mena
Jefe de la División de Educación en Salud, Unidad
Médica de Alta Especialidad, Centro Médico Nacional
"General de División Manuel Ávila Camacho", Unidad
Médica de Alta Especialidad, Instituto Mexicano del
Seguro Social, Puebla, Puebla

Dra. María Fátima Higuera-de la Tijera
Jefa del Servicio de Gastroenterología y Hepatología,
Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

Autores

Dr. Juan Miguel Abdo Francis
Hospital Ángeles Acoxpa,
Ciudad de México

Dr. Jorge Miguel Abdo Rodríguez
Escuela de Medicina ITESM, Campus
Ciudad de México

Armando A. Baeza-Zapata
Departamento de Gastroenterología, Instituto
Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
"Salvador Zubirán", Ciudad de México

Sofía Murúa Beltrán Gall
Servicio de Enfermedades Digestivas y Obesidad,
Médica Sur, Ciudad de México

Dr. Mauricio Castillo Barradas
Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret",
Centro Médico Nacional La Raza IMSS,
Ciudad de México

Dra. Laura Esthela Cisneros Garza
Gastroenterología, Endoscopía Digestiva y Hepatología,
Doctorado en Medicina con Especialidad en
Hepatología UANL, Hospital Christus Muguerza
Alta Especialidad, Monterrey, Nuevo León.
Presidenta de la Asociación Mexicana de Hepatología

Dra. Nayelli Cointa Flores García
Clínica de Hígado y Trasplante Hepático,
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
"Salvador Zubirán", Ciudad de México

Dra. Mónica Chapa Ibargüengoitia
Departamento de Radiología e Imagen Molecular
"Adán Pitol Croda", Instituto Nacional
de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán",
Ciudad de México

Luis C. Chávez-García
Departamento de Gastroenterología, Instituto
Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador
Zubirán", Ciudad de México

Dr. Norberto Carlos Chávez Tapia
Servicio de Enfermedades Digestivas y Obesidad,
Médica Sur, Ciudad de México

Dra. Margarita Dehesa Violante
Hospital Santa Coleta, Fundación Mexicana para la
Salud Hepática, Ciudad de México

Dra. Agustina Giménez
Unidad de Hígado y Trasplante Hepático,
Hospital Universitario Austral, Universidad Austral,
Buenos Aires, Argentina

Dra. María Fátima Higuera-de la Tijera
Jefa del Servicio de Gastroenterología y Hepatología,
Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga",
Ciudad de México

Dr. Héctor Infante Sierra
Médico Internista, Hospital Central Sur
de Alta Especialidad PEMEX,
Ciudad de México

Fanny J. Leyva Rendón
Consultora independiente

Dr. René Malé Velázquez
Director Médico del Instituto de
Salud Digestiva y Hepática, Guadalajara, Jalisco

Dr. Ernesto Márquez-Guillén
Departamento de Gastroenterología, Instituto
Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
"Salvador Zubirán", Ciudad de México

Esteban Martínez Villaseñor
Instituto de Salud Digestiva y Hepática, Zapopan, Jalisco

Dr. Daniel Erasmo Meléndez Mena
Jefe de la División de Educación en Salud, Unidad Médica de Alta Especialidad, Centro Médico Nacional "General de División Manuel Ávila Camacho", Unidad Médica de Alta Especialidad, Instituto Mexicano del Seguro Social, Puebla, Puebla

Dr. Manuel Mendizabal
Unidad de Hígado y Trasplante Hepático, Hospital Universitario Austral, Universidad Austral, Buenos Aires, Argentina

Nicolás Moreno Aguilar
Residente de la Especialidad de Gastroenterología, Unidad Médica de Alta Especialidad, Centro Médico Nacional "General de División Manuel Ávila Camacho", Instituto Mexicano del Seguro Social, Puebla, Puebla

Dr. José Luis Pérez-Hernández
Coordinador de la Clínica de Hígado, Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Ciudad de México

Dra. Mayra Virginia Ramos Gómez
Jefa de Servicio de Gastroentrología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE, Ciudad de México

Dr. Ezequiel Ridruejo
Jefe de la Sección de Hepatología, Departamento de Medicina, Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas Norberto Quirno "CEMIC", Buenos Aires, Argentina

Itzayana Rodríguez Antonio
Servicio de Enfermedades Digestivas y Obesidad, Médica Sur, Ciudad de México

Edgar Rodríguez-Fuentes
Coordinador del Instituto Nacional de Salud y Bienestar (INSABI), Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Ciudad de México

Ángel Daniel Santana Vargas
Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Ciudad de México

Dra. Aurora E. Serralde Zúñiga
Coordinadora de Nutriología Clínica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", Ciudad de México

Dr. Aldo Torre Delgadillo
Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", Ciudad de México

Dr. Rafael Ignacio Trejo Estrada
Centro Médico ABC, Ciudad de México

Dr. Carlos Moctezuma Velázquez
Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", Ciudad de México

Contenido

Módulo I. TÓPICOS CANDENTES EN CIRROSIS

Capítulo 1
21 Albúmina en cirrosis, más allá de los usos establecidos, ¿cuál es la evidencia?
Aldo Torre Delgadillo

Capítulo 2
29 Trombosis venosa portal en el paciente cirrótico, ¿cómo abordarlo?
Carlos Moctezuma Velázquez

Capítulo 3
35 Lesión renal aguda y síndrome hepatorrenal: nuevos conceptos clave y estrategias de manejo
Ernesto Márquez-Guillén, Armando A. Baeza-Zapata, Luis C. Chávez-García

Capítulo 4
43 Encefalopatía hepática de cambios mínimos, detección y manejo
José Luis Pérez-Hernández, Ángel Daniel Santana Vargas, María de Fátima Higuera-de la Tijera

Módulo II. SARS-CoV-2 y COVID-19, ¿nueva entidad que afecta al hígado?

Capítulo 5
55 COVID-19, ¿daño hepático directo, manifestación de sepsis y respuesta inflamatoria sistémica, o hepatotoxicidad por fármacos?
Ezequiel Ridruejo

Capítulo 6
65 COVID-19 e impacto en nuestros pacientes pos-trasplantados. ¿Qué debemos vigilar?
Agustina Giménez, Manuel Mendizabal

Capítulo 7
73 Panorama epidemiológico general del COVID-19 en México y el mundo
Juan Miguel Abdo Francis, Jorge Miguel Abdo Rodríguez

Módulo III. Manejo integral del síndrome metabólico e hígado graso

Capítulo 8
85 Enfermedad hepática grasa de origen metabólico (MAFLD): nuevos conceptos
Rafael Trejo Estrada

Capítulo 9
93 Estrategias para evaluar el riesgo cardiovascular en pacientes con síndrome metabólico e hígado graso
Mauricio Castillo Barradas

Capítulo 10
103 ¿Cómo fortalecer el apego a la dieta y la actividad física en pacientes con síndrome metabólico e hígado graso?
Aurora E. Serralde Zúñiga, Fanny J. Leyva Rendón, Héctor Infante Sierra

Capítulo 11
113 Manejo integral del síndrome metabólico en el paciente con MAFLD
Sofía Murúa Beltrán Gall, Itzayana Rodríguez Antonio, Norberto Carlos Chávez Tapia

Capítulo 12
123 Terapias específicas para MAFLD, ¿en dónde estamos y qué está por venir?
Dr. Carlos Moctezuma Velázquez

Módulo IV. HEPATITIS VIRALES CRÓNICAS, ¿EN DÓNDE ESTAMOS?

Capítulo 13
133 Hepatitis virales crónicas, ¿en dónde estamos? Estrategias para optimizar la microeliminación del virus de la hepatitis C (VHC)
Margarita Dehesa Violante

Capítulo 14
139 Manejo del paciente con hepatitis C candidato a cuidado simplificado en el primer nivel de atención
Fátima Higuera-de la Tijera, José Luis Pérez-Hernández, Edgar Rodríguez-Fuentes

Capítulo 15
149 Manejo del paciente con virus de la hepatitis C (VHC) con cirrosis compensada y descompensada
Mayra Virginia Ramos Gómez

Capítulo 16
163 Tratamiento de hepatitis B crónica a largo plazo, ¿en quiénes sí y en quiénes no?
René Malé Velázquez, Esteban Martínez Villaseñor

Capítulo 17
175 Reactivación del VHB en pacientes bajo esquemas de inmunosupresión
Nayelli Cointa Flores García

Módulo V. LO ESENCIAL SOBRE TUMORES HEPÁTICOS

Capítulo 18
185 Los tres tumores hepáticos benignos más frecuentes, ¿cómo identificarlos, vigilarlos y/o tratarlos?
Daniel Erasmo Meléndez Mena, Nicolás Moreno Aguilar

Capítulo 19
197 Lo que todos debemos saber del hepatocarcinoma
Laura E. Cisneros Garza

Módulo

I

Tópicos candentes en cirrosis

Capítulo | 1

Albúmina en cirrosis, más allá de los usos establecidos, ¿cuál es la evidencia?

Aldo Torre Delgadillo

Introducción

La cirrosis se caracteriza por un periodo asintomático de inflamación hepática persistente, esto lleva a remodelación de la matriz extracelular con el subsecuente depósito de colágena a nivel del tejido hepático. Con el tiempo estos depósitos de colágena condicionan hiperplasia y proliferación focal de hepatocitos, alteración en la arquitectura normal de los mismos llevando a nódulos de regeneración (1). Durante esta fase de la enfermedad los datos clínicos en el paciente se encuentran ausentes, pero el proceso inflamatorio y el incremento en la presión portal condicionan la aparición de complicaciones propias de la hipertensión portal como ascitis, várices esofágica, encefalopatía, sarcopenia, hepatocarcinoma, entre otras (2).

Una vez que se presenta una complicación, la recurrencia de las mismas es común, siendo la sobrevida promedio del paciente de 2 años (3). Aunado al incremento en la presión portal recientemente se ha incrementado el conocimiento de la fisiopatología de daño agudo sobre el hígado cirrótico (*acute on chronic liver failure*, ACLF), el cual es síndrome caracterizado por un insulto agudo con falla orgánica rápida del hígado y órganos extra-hepáticos como riñón, circulación sistémica, coagulación o cerebro (4). El ACLF a menudo ocurre en pacientes con historia de cirrosis descompensada y se asocia con mortalidad importante a un mes, siendo la causa más frecuente de mortalidad en el cirrótico (5).

Vasodilatación arterial periférica: conceptos para entender el uso racional de la albúmina en la cirrosis

El evento fisiopatológico más importante es el compromiso en la función circulatoria relacionado con la hipertensión portal (6). La disfunción en la circulación arterial consiste en la reducción de las resistencias vasculares sistémicas secundario a la vasodilatación arterial en el lecho esplácnico. Esta vasodilatación es secundaria a factores vasodilatadores (como canabinoides, óxido nítrico y/o monóxido de carbono) los cuales se relacionan con traslocación bacteriana mediada por la hipertensión portal y vías contráctiles disfuncionales (7). En la cirrosis descompensada, la presión arterial se mantiene por un incremento en la actividad de los factores vasoconstrictores sistémicos, mediados por el sistema renina-angiotensina-aldosterona, sistema nervioso simpático (noradrenalina), y secreción no osmótica de la hormona antidiurética (6). Asimismo, en este estadio de la enfermedad el gasto cardíaco se ve comprometido en cuanto a su función inotrópica y dromotrópica comprometiendo la función cardíaca (8).

El entendimiento de las anormalidades circulatorias en la cirrosis llevan al desarrollo de estrategias terapéuticas como vasoconstrictores y expansores de volumen para mejorar el infra-llenado arterial, siendo la albúmina una molécula dirigida a mejorar esta alteración (9).

En la actualidad hay indicaciones aceptadas del uso de albúmina como lo es la prevención de la disfunción circulatoria post paracentesis de gran volumen, prevención de síndrome hepatorrenal (SHR) en pacientes con peritonitis bacteriana espontánea (PBE), y en el manejo de SHR en asociación con vasoconstrictores (10), pero con el entendimiento de la fisiopatología del proceso inflamatorio en la cirrosis como condicionante de ACLF y progresión de la enfermedad hace que la albúmina sea una molécula muy interesante para focos terapéuticos a futuro.

Inflamación sistémica

La inflamación sistémica incrementa progresivamente conforme avanza la cirrosis (11). Por otro lado, la inflamación sistémica se ve incrementada ante cualquier insulto o daño agudo (DA) que presente un paciente con cirrosis pudiendo culminar en un ACLF. Los marcadores característicos de la inflamación son los niveles plasmáticos de proteína C reactiva (PCR), citocinas pro-inflamatorias y anti-inflamatorias, mediadores de estrés oxidativo (albúmina oxidada y no mercaptoalbúmina 2 [HNA2]), los cuales se encuentran francamente alterados cuando se comparan con personas sanas y pacientes con daño hepático compensado (12).

Los pacientes con ACLF tienen niveles sumamente elevados de PCR, moléculas inflamatorias y HNA2 que aquellos pacientes conDA; por otro lado, los pacientes con DA suelen cursar con cifras normales de leucocitos, mientras que los que tienen ACLF presentan leucocitosis, lo que traduce la gran cascada inflamatoria presente en estos pacientes. Se conoce poco acerca de los gatillos detonantes de DA y de la cascada inflamatoria, pero las infecciones bacterianas se encuentran presentes en el 33% de los casos (13), siendo incluso una prevalencia probablemente infraestimada. Recientemente los resultados del estudio PREDICT indican que la ACLF ocurre en dos distintos escenarios: el primero asociado con infecciones bacterianas, aun si la razón de la hospitalización fue hepatitis alcohólica sobre un hígado cirrótico o hemorragia de tubo digestivo alto, mientras que el segundo escenario se relaciona al DA sin reconocimiento claro (infección, quemadura, trauma, choque hipovolémico, entre otros) (14). Toda esta cascada inflamatoria lleva a muerte celular, siendo la apoptosis la vía mayormente involucrada.

Parálisis inmune

La respuesta inflamatoria está dada principalmente por monocitos, pero se ha visto que presentan una respuesta lenta, o una parálisis inmune en respuesta a los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs), manifestada por defectos en la fagocitosis, inadecuada depuración bacteriana, supresión de monocitos con el subsecuente incremento en la susceptibilidad a las infecciones bacterianas (15).

Por qué la albúmina es una molécula útil en el cirrótico

La albúmina es una proteína de 67kDa, globular, soluble, con carga negativa y pH neutral con una secuencia de 609 aminoácidos. Es la proteína más abundante en el suero (3.5 a 5 gr/dL), lo cual representa aproximadamente la mitad de las proteínas plasmáticas (16). La albúmina es

exclusivamente sintetizada en los hepatocitos, donde es trasladada de un gen simple como pre-albúmina, importada al retículo endoplásmico para su unión a la porción N terminal por una proteasa de serina y trasportada al aparato de Golgi para ser secretada al torrente sanguíneo (17), con una vida media de 20 días, aproximadamente.

Albúmina como expansor plasmático, antioxidante, inmunomodulador y molécula pleotrópica

La albúmina determina el 75% de la presión oncótica, siendo su mayor evidencia clínica como expansor plasmático (18). Asimismo, la albúmina tiene varias funciones homeostáticas, es un potente pepenador, antioxidante e inmuno-modulador (18), y, por último, la albúmina posee 7 sitios de unión a ácidos grasos con moderada a alta afinidad.

Efectos en la función cardiocirculatoria e inflamación sistémica

La albúmina es usada frecuentemente como expansor plasmático dado que su administración incrementa el volumen sanguíneo circulante. Estudios desde la década de los ochenta del siglo pasado justificaron su uso en prevenir la disfunción circulatoria post paracentesis, alteración caracterizada por falla renal posterior a un incremento en la renina plasmática secundaria a la disminución del volumen arterial e hipovolemia efectiva cuando no se sustituye con albúmina. La administración de esta previene la disminución del gasto cardíaco y, por lo tanto, evita el incremento en la renina plasmática (19).

La albúmina también ha sido usada para prevenir la disfunción y muerte en pacientes con PBE (20). Su administración mejora el volumen sanguíneo efectivo impactando en la vasodilatación arterial periférica y en la disfunción endotelial, lo que lleva a la desactivación de los sistemas vasoconstrictores e incremento en la presión arterial.

Por último, los pacientes con SHR, la administración conjunta de albúmina con terlipresina o norepinefrina actúa directamente en la vasodilatación esplácnica y en la hipoperfusión renal, manteniendo la presión arterial en los pacientes cirróticos con lo que se mejora la función renal (21).

Usos a futuro

Los tratamientos a futuro de la albúmina se orientan al tratamiento personalizado de la cirrosis. La farmacocinética de la albúmina en infusión son los principales determinantes en el volumen sanguíneo, concentración sérica de albúmina y cantidad infundida. La infusión constante y continua de albúmina lleva a modificar las formas oxidadas de albúmina, con lo que se logra impactar en la cascada de citocinas pro-inflamatorias limitando la inflamación en los pacientes con cirrosis (22). En paralelo, la albúmina mejora las funciones de unión y detoxificación, antioxidación y habilidad de quelar metales (23).

Administración crónica de albúmina

Es una estrategia orientada a modificar el curso natural de la enfermedad, se busca prevenir el desarrollo de complicaciones, mejorando la sobrevida, calidad de vida y costos al sistema de salud en pacientes con daño hepático descompensado (10).

El estudio ANSWER (human **A**lbumin for the trestme**N**t of a**S**cites in patients **W**ith h**E**patic ci**R**rhosis) incluye 431 pacientes con ascitis persistente pese al tratamiento con diurético. Fueron aleatorizados a recibir 40 gr de albúmina dos veces por semana y posteriormente 40 gr por semana más manejo estándar con diurético durante 18 meses *vs*. solo manejo con diurético. Una diferencia significativa se observó en sobrevida en los pacientes que recibieron albúmina 77% *vs*. 66%, correspondiendo a una reducción del 38% en el desarrollo de SHR. También se observó una mejoría en el manejo de la ascitis, necesidad de paracentesis e incidencia de ascitis refractaria con un descenso del 50%. Con relación a PBE, infecciones no PBE, episodios de disfunción renal definidos como elevación de creatinina por arriba de 1.5 gr/dL, SHR tipo 1, encefalopatía hepática severa grado III-IV, hiponatremia severa e hiperkalemia el uso de albúmina mostró un descenso del 70% en dichas complicaciones *vs*. 27% del tratamiento estándar. Por último, las hospitalizaciones relacionadas a causa hepática, días de estancia hospitalaria y los costos finales fueron menores en el grupo de tratamiento con albúmina (24).

La clave de estos resultados es obtener niveles séricos mayores de albúmina con el tiempo. Un análisis post hoc del estudio ANSWER mostró que el nivel de albúmina que

mejora después de un mes de tratamiento predice la probabilidad de sobrevida a 17 meses, siendo mayor del 90% en aquellos pacientes con cifras de albúmina mayores a 4 gr/dL (25).

Las expectativas a futuro del uso de albúmina son importante en pacientes con cirrosis compensada y descompensada, pero la clave parece estar en el inicio temprano, el uso prolongado y la dosis adecuada para alcanzar concentraciones séricas arriba de 3.5 gr/dL, situaciones con las cuales los efectos reconocidos de la albúmina tienen impacto positivo, aunado a que la tormenta inflamatoria es menor, lo cual permite revertir los efectos con relación a las complicaciones de la cirrosis.

Referencias

1. Rockey DC, Bell PD, Hill JA. Fibrosis a common pathway to organ and failure. *N Engl J Med*. 2015; 372: 11138-11149.

2. De Franchis R, Baveno V Faculty. Revinsing consensus in portal hypertension: Report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol*. 2010; 53. 762-768.

3. Dámico G, Garcia Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systemic review of 118 studies. *J Hepatol*. 2006; 44: 217-231.

4. Hernaez R, Solá E, Moreau R e*t al*. Acute on chronic liver failure; an update. *Gut*. 2017; 66: 541-553.

5. Arroyo V, Moreau R, Kamath PS *et al*. Acute on chronic liver failure in cirrhosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016; 2: 16041.

6. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M *et al*. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and wáter retention in cirrhosis. *Hepatology*. 1988; 8: 1151-1157.

7. Martin P-Y, Ginés P, Schirier RW. Nitric oxide as a mediator of hemodynamic abnormalities and sodium and wáter retention in cirrhosis. *N Eng J Med Overseas Ed*. 1998; 339: 533-541.

8. Arroyo V, Terra C, Ginés P. Advances in the pathogenesis and treatment of type 1 and type 2 hepatorenal syndrome. *J Hepatol*. 2007; 46: 935-946.

9. Gerbes AL . *Liver cirrhosis and kidney. Dig Dis*. 2016; 34: 1135-1145.

10. European Association for the Study of the LIver. EASL clinical practice guidelines for the management of patients with acute decompensation of cirrhosis. *J Hepatol*. 2018; 69: 406-460.

11. Albillos A, Lario M, Alvarez Mon M. Cirrhosis associated immune dysfuntion: Distinctive features and clinical relevance. *J Hepatol*. 2014; 61: 1385-1396.

12. Claria J, Stauber RE, Coenraad MJ *et al*. Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: Characterization and role in acute on chronic liver failure. *Hepatology*. 2016; 64: 1249-1264.

13. Moreau R, Jalan R, Gines P *et al*. Acute on chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis, *Gastroenterology*. 2013; 144: 1426-1437.

14. Trebicka J, Amoros A, Pitarch C *et al*. Addresing profiles of systemic inflammation across the diferent clinical phenotypes of acutely decompensated cirrhosis**.** *Front Immunol*. 2019; 10: 476.

15. Tritto G, Bechlis Z, Stadbauer V *et al*. Abnormalities of neutrophil phagocytosis, intracelular killing and metabolic activity in alcoholic cirrhosis and hepatitis. *J Hepatol*. 2011; 55: 574-581.

16. Fernandez J, Claia J, AMoros A *et al*. Effects of albumin treatment on systemic and portal hemodynamics and systemic inflammation in patinets with decompensated cirrhosis. *Gastroenterology*. 2019; 157: 149-162.

17. Arroyo V, García Martinez R, Salvatella X. Human serum albumin, systemic inflammation, anad cirrhosis. *J Hepatol*. 2014; 61: 393-407.

18. Cistola DP, Small DM: Fatty acid distribution in systems modeling the normal and diabetc human circulation, A 13C nuclear magnetic resonance study. *J Clin Invest*. 1991; 87: 431-441.

19. Ginés A, Fernandez-Esparrach G, Monescillo A *et al*. Randomized trial comparing albumin, dextran 70, and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. *Gastroenterology*. 1996; 111: 1002-1010.

20. Sort P, Navasa M, Arroyo V *et al*. Effect of intravenous albumino n renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Eng J Med*. 1999; 341: 403-409.

21. Ortega R, Ginés P, Uriz J *et al*. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results os a prospective, nonrandomized study. *Hepatology*. 2002; 36: 941-948.

22. Oettl K, Birner-Gruenberger R, Spindelboeck W *et al*. Oxidative albumin damage in chronic liver failure: relation to albumin binding capacity, liver dysfunction and survival. *J Hepatol*. 2013; 59: 978-983.

23. Jalan R, Schnurr K, Mookerjee RP *et al*. Alterations in the functional capacity of albumin in patients with decompensated cirrhosis is associated wiht increased mortality. *Hepatology*. 2009; 50: 555-564.

24. Caraceni P, Riggio O, Angeli P *et al*. Long term albumin administration in decompensated cirrhosis (answer): an open label randomisez trial. *Lancet*. 2018: 391: 2417-2429.

25. Caraceni P, Riggio O, Angeli P *et al*. PS-083 serum albumin concentration as guide for long term albumin treatment in patients with cirrhosis and uncomplicated ascites: lesson from the answer study. *J Hepatol*. 2019; 70: e53.

Capítulo | 2

Trombosis venosa portal en el paciente cirrótico, ¿cómo abordarlo?

Carlos Moctezuma Velázquez

Introducción

El abordaje de la trombosis portal (TVP) en el paciente con cirrosis implica tomar decisiones prácticas basadas en evidencia principalmente de estudios observacionales y en recomendaciones de expertos. Cuando tenemos un paciente con cirrosis y trombosis portal necesitamos contemplar los factores que veremos en los siguientes párrafos:

- ¿Cuáles son la incidencia y la prevalencia de trombosis portal?
- ¿Qué factores aumentan el riesgo de trombosis portal?
- ¿Cómo clasificar/estadificar la trombosis portal?
- ¿Empeora el pronóstico de mi paciente?
- ¿Qué estudios adicionales necesito solicitar?
- ¿Necesito aplicar anticoagulantes al paciente?
- ¿Puedo usar anticoagulantes de acción directa (DOAC)?
- ¿Cuál es el papel del cortocircuito protosistémico transyugular intrahepático (TIPS)?

Frecuencia de la trombosis portal en el paciente con cirrosis

La incidencia anual de TVP en estudios de seguimiento en pacientes con cirrosis se ha calculado en 3-4%, mientras que la prevalencia varía dependiendo de la serie estudiada,

pero varía entre 1.3 y 9.8%. La prevalencia de TVP aumenta conforme la disfunción hepática incrementa, y es por ello que en pacientes en lista de espera para trasplante la prevalencia de TVP es de hasta 20% (1, 2).

Factores asociados al desarrollo de trombosis portal

Los factores asociados a trombosis venosa considerados en la clásica tríada de Virchow, probablemente también desempeñan un papel importante en la TVP, aunque no existe evidencia concluyente acerca del peso de cada uno de estos factores. Recordando, la tríada se compone de:

- **Estasis.** Conforme aumentan la hipertensión portal y la disfunción hepática, el flujo portal se hace más lento, siendo le disminución en la velocidad de la porta (<15cm/s) uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de trombosis portal (3). Teóricamente, los beta bloqueadores pudieran enlentecer el flujo y promover la trombosis portal al disminuir el flujo portal, pero no hay evidencia contundente al respecto (4).
- **Daño endotelial.** No hay evidencia robusta al respecto, pero es probable que los productos de traslocación bacteriana que lleva el sistema portal puedan provocar daño y disfunción del endotelio vascular, que promuevan la trombosis.
- **Alteraciones en la coagulación.** Contrario a lo que antes se pensaba (que el paciente con cirrosis, por efecto de la prolongación de los tiempos de coagulación tenía cierta propensión al sangrado), ahora se sabe que existe un re-balance de la coagulación, dado que el hígado cirrótico no sintetiza factores de coagulación, pero tampoco de anticoagulación, y que este balance puede incluso estar un poco inclinado hacia la procoagulación conforme la disfunción hepática avanza. Por ejemplo, los pacientes con cirrosis descompensada tienen niveles elevados del factor de Von Willebrand, lo cual puede favorecer un efecto protrombótico.

Otros factores que se han visto implicados en la trombosis portal son metabólicos, como la obesidad, el hígado graso asociado a disfunción metabólica, el síndrome metabólico y el hepatocarcinoma (5, 6).

Clasificación de la trombosis portal

Existen distintas formas de clasificar la trombosis portal, pero lo importante de una clasificación es que tenga implicaciones en el manejo. Por ello, la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD, por sus siglas en inglés) recomienda caracterizar la trombosis portal en el paciente con cirrosis con base en los siguientes puntos (7):

a. **Curso en el tiempo:** Será reciente cuando se considere que su desarrollo lleva menos de seis meses, y crónica si lleva más de seis. Lo anterior es importante porque la probabilidad de disolver el coágulo con tratamiento de anticoagulación en trombosis crónica es baja.
b. **Porcentaje de oclusión del tronco principal de la porta:** Puede haber oclusión completa (100%), parcial (más de 50%, menos de 100%) o mínima (menos de 50%). En este mismo rubro se describe la presencia del cavernoma portal.

Anatómicamente, la clasificación más utilizada por sus implicaciones pronósticas en el periodo postrasplante es la de Yerdel (5):

- **Grado I:** Oclusión menor a 50% de la porta principal.
- **Grado II:** Oclusión mayor a 50% de la porta principal.
- **Grado III:** Oclusión completa de la porta principal y de la porción proximal de la mesentérica superior.
- **Grado IV:** Oclusión completa de la porta principal y de la mesentérica superior.

Pronóstico de los pacientes que desarrollan trombosis portal

Es aún controversial si la trombosis portal empeora el pronóstico de los pacientes con cirrosis, o si es simplemente un reflejo del grado de disfunción hepática e hipertensión portal. El estudio mejor diseñado para estudiar esto, un estudio prospectivo, concluyó que la trombosis portal parece ser más la consecuencia, mas no la causa, de la disfunción hepática (8). Un escenario distinto es el de los pacientes que van a trasplante hepático, en donde las trombosis ex-

tensas (*i.e.* Yerdel III/IV) que obligan a reconstrucciones no fisiológicas, se han asociado a menor sobrevida postrasplante hepático (9).

Estudios que se deben solicitar ante la detección de trombosis portal

Cuando se detecta trombosis portal, uno debe considerar si es necesario hacer alguno de los siguientes estudios (10):

- **Estudio contrastado (tomografía o resonancia magnética).** Es importante para definir la extensión de la trombosis y para descartar la presencia de un hepatocarcinoma/trombo tumoral.
- **Endoscopia.** En general, si se plantea iniciar anticoagulación total, es fundamental realizar una endoscopia para detectar si existen várices tributarias a tratamiento (*i.e.* beta bloqueador no selectivo y/o ligadura endoscópica, dependiendo de si es profiláxis primaria/secundaria), en cuyo caso es importante iniciar una estrategia de profiláxis a la par de la anticoagulación.
- **Panel hematológico para descartar síndromes protrombóticos.** En general, no se recomienda hacerlo de rutina en el paciente con cirrosis, ya que a diferencia del paciente sin cirrosis, la causa suele ser la cirrosis *per se*.

Iniciar anticoagulación a un paciente

El inicio de la anticoagulación es una decisión que implica considerar varios factores. En primer término se tiene que considerar que si se retrasa puede ocurrir que el trombo se disuelva de forma espontánea, lo que ocurre en 40% de los casos (11), pero también que haya progresión del mismo; de igual forma, la posibilidad de lograr recanalización con anticoagulación baja entre más se retrase su inicio. En pacientes que tendrán un trasplante, la resolución de la trombosis portal puede mejorar el pronóstico al permitir una reconstrucción fisiológica; sin embargo, en ausencia de un trasplante hepático, no es claro si la resolución de la trombosis portal mejora el desenlace en los pacientes (2, 9).

Básicamente podemos distinguir tres distintos escenarios (7, 10):

a. **Vigilancia estrecha (repetir imagen para revalorar trombo en tres meses):** Se prefiere sobre iniciar anticoagulación en trombos recientes de ramas intrahepáticas de la porta, o en casos de oclusión mínima de la porta principal.
b. **Anticoagulación:** En trombos recientes con afección mayor a 50% de la porta principal, cuando hay afección de la mesentérica superior, o cuando hay progresión del trombo con respecto a estudio previo.
c. **Manejo expectante (no existe beneficio en anticoagular):** En trombosis crónica y/o cavernoma portal.

Tipo de anticoagulación

Los medicamentos más estudiados en pacientes con cirrosis con los antagonistas de la vitamina K y la heparina de bajo peso molecular. Los relativamente nuevos anticoagulantes de acción directa ya han sido estudiados en pacientes con cirrosis compensada y, aunque con evidencia limitada, se puede recomendar su uso. En el caso de cirrosis descompensada, no existe evidencia suficiente de la seguridad del uso de los anticoagulantes de acción directa, por lo que se desaconseja su uso en tanto no se tenga mayor experiencia (12, 13).

Uso de TIPS

El TIPS se reserva para pacientes con trombosis crónica a los que se busca realizarles trasplante hepático, así como para aquellos con trombosis crónica e hipertensión portal de difícil manejo (*e.g.* ascitis refractaria y/o sangrado variceal con falla a profiláxis secundaria) (7). También se puede considerar en pacientes en los que la trombosis progrese a pesar del uso de anticoagulación.

Conclusiones

Podemos concluir que la TVP en el paciente con cirrosis es una entidad frecuente en la que la decisión sobre anticoagular debe ser individualizada y debe tomar en cuenta las características del paciente y de la trombosis y las metas del tratamiento.

Referencias

1. Maruyama H, Okugawa H, Takahashi M, Yokosuka O. De novo portal vein thrombosis in virus-related cirrhosis: predictive factors and long-term outcomes. *Am J Gastroenterol*. 2013 Apr;108(4):568-74. eng. Epub 2013/02/05. doi:10.1038/ajg.2012.452. Cited in: Pubmed; PMID 23381015.

2. Eshraghian A, Nikeghbalian S, *et al.* Portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis and its impact on early and long-term outcomes after liver transplantation. *Int J Clin Pract*. 2018 Dec:e13309. eng. Epub 2018/12/28. doi:10.1111/ijcp.13309. Quoted in: Pubmed; PMID 30592793.

3. Stine JG, Wang J, *et al.* Decreased portal vein velocity is predictive of the development of portal vein thrombosis: A matched case-control study. *Liver Int*. 2018 01;38(1):94-101. eng. Epub 2017/09/09. doi:10.1111/liv.13500. Quoted in: Pubmed; PMID 28632958.

4. Xu X, Guo X, *et al.* Nonselective beta-blockers and development of portal vein thrombosis in liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int*. 2019 Jul; 13(4):468-481. eng. Epub 2019/06/07. doi:10.1007/s12072-019-09951-6. Quoted in: Pubmed; PMID 31175581.

5. Yerdel MA, Gunson B, *et al.* Portal vein thrombosis in adults undergoing liver transplantation: risk factors, screening, management, and outcome. *Transplantation*. 2000 May; 69(9):1873-81. eng. doi:10.1097/00007890-200005150-00023. Quoted in: Pubmed; PMID 10830225.

6. Reyes L, Herrero JI, *et al.* Risk factors and impact of portal vein thrombosis in liver transplantation. *Rev Esp Enferm Dig*. 2019 Jun; 111(6):437-444. eng. doi:10.17235/reed.2019.5819/2018. Quoted in: Pubmed; PMID 31021168.

7. Northup PG, Garcia-Pagan JC, *et al.* Vascular Liver Disorders, Portal Vein Thrombosis, and Procedural Bleeding in Patients with Liver Disease: 2020 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2021 Jan; 73(1):366-413. eng. Epub 2021/01/20. doi:10.1002/hep.31646. Quoted in: Pubmed; PMID 33219529.

8. Nery F, Chevret S, *et al.* Hépatocellulaire GdEedTdC. Causes and consequences of portal vein thrombosis in 1,243 patients with cirrhosis: results of a longitudinal study. *Hepatology.* 2015 Feb; 61(2):660-7. eng. Epub 2015/01/05. doi:10.1002/hep.27546. Quoted in: Pubmed; PMID 25284616.

9. Bhangui P, Lim C, *et al.* Novel classification of non-malignant portal vein thrombosis: A guide to surgical decision-making during liver transplantation. *J Hepatol.* 2019 11; 71(5):1038-1050. eng. Epub 2019/08/20. doi: 10.1016/j.jhep.2019.08.012. Quoted in: Pubmed; PMID 31442476.

10. Nicoară-Farcău O, Soy G, *et al.* New Insights into the Pathogenesis, Risk Factors, and Treatment of Portal Vein Thrombosis in Patients with Cirrhosis. *Semin Thromb Hemost*. 2020 Sep; 46(6):673-681. eng. Epub 2020/08/20. doi:10.1055/s-0040-1715473. Quoted in: Pubmed; PMID 32820481.

11. Qi X, Guo X, *et al.* Transient portal vein thrombosis in liver cirrhosis. BMC Med. 2018 06;16(1):83. eng. Epub 2018/06/05. doi: 10.1186/s12916-018-1069-8. Quoted in: Pubmed; PMID 29871683.

12. Ai MH, Dong WG, *et al.* Efficacy and safety study of direct-acting oral anticoagulants for the treatment of chronic portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2020 10; 32(10):1395-1400. eng. doi:10.1097/MEG.0000000000001846. Quoted in: Pubmed; PMID 32675774.

13. Mohan BP, Aravamudan VM, *et al.* Treatment response and bleeding events associated with anticoagulant therapy of portal vein thrombosis in cirrhotic patients: Systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol.* 2020 2020 Sep-Oct; 33(5):521-527. eng. Epub 2020/05/30. doi:10.20524/aog.2020.0503. Quoted in: Pubmed; PMID 32879600.

Lesión renal aguda y síndrome hepatorrenal: nuevos conceptos clave y estrategias de manejo

Ernesto Márquez-Guillén, Armando A. Baeza-Zapata,
Luis C. Chávez-García

Introducción

La cirrosis avanzada se caracteriza por el deterioro de la función hepática, hipertensión portal, aumento del volumen sanguíneo esplácnico y del gasto cardiaco que provocan un estado hiperdinámico acompañado de vasodilatación y respuesta inflamatoria sistémica(1). Una complicación grave y frecuente en estos pacientes es la disfunción renal, que se asocia con mayor mortalidad (2, 3), presente hasta en 40% de los pacientes hospitalizados (4).

La nomenclatura en la definición de lesión renal aguda (LRA) en cirrosis ha cambiado durante los últimos años, pues tradicionalmente se tomaban en cuenta valores de creatinina, volumen de diuresis y la asociación con un daño estructural renal previo (1).

La aparición de lesión renal en el paciente cirrótico es un factor de riesgo importante antes o después del trasplante hepático, lo que plantea desafíos diagnósticos, éticos y terapéuticos para el médico (5). Debido a esto, los valores de creatinina se incorporaron a la puntuación MELD (Model for End-stage Liver Disease), con un puntaje incluso mayor que el de las bilirrubinas, lo que mejora su precisión en el pronóstico en comparación con modelos más antiguos, como el Child-Pugh-Turcotte (2), lo que da una buena predicción de mortalidad a los 90 días.

Las causas más comunes de lesión renal aguda en cirrosis compensada son la necrosis tubular aguda, la hiperazoemia prerrenal y el síndrome hepatorrenal (SHR) (6), que se presentan en 44.4%, 36.4% y 19.2% de los casos, respectivamente (7). Por el contrario, en cirrosis avanzada, la mayoría de las lesiones renales es funcional, resultante de alteraciones hemodinámicas, los mecanismos autorreguladores renales y la función cardiaca (8).

Definiciones

La lesión renal en el paciente con cirrosis se presenta en un aspecto muy heterogéneo, que va desde la lesión renal aguda prerrenal secundaria, a depleción del volumen intravascular efectivo, hasta la necrosis tubular.

Existe una expresión de lesión renal aguda en el paciente con cirrosis que se manifiesta en el menor número de casos, denominada síndrome hepatorrenal (9). Esta entidad se define como disfunción renal en el paciente con cirrosis, sin una causa atribuible (2), inicialmente catalogada como síndrome hepatorrenal tipo 1 que se caracterizaba por el deterioro progresivo rápido de la función renal y SHR tipo 2 asociado a una enfermedad renal crónica (ERC) preexistente (10). Hoy, estos conceptos han sido reemplazados por otros más adecuados a la fisiopatología y las manifestaciones clínicas que se presentan en cada uno: SHR tipo 1, por SHR-LRA; y SHR tipo 2, por SHR-ERC (2); las características clínicas, el diagnóstico el y tratamiento serán abordados a continuación.

Para poder entender el comportamiento de la disfunción renal en el paciente con cirrosis es necesario comprender algunos términos básicos. Actualmente, los criterios para el diagnóstico de lesión renal aguda más utilizados son los propuestos por el Club Internacional de Ascitis (ICA, por sus siglas en inglés), adaptados de las guías KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) para el diagnóstico de lesión renal aguda (Tabla 1) (10, 11).

Tabla 1. Definición y estadios de LRA.

Definición de LRA	Aumento de la creatinina sérica 0.3 mg/dL en 48 horas; o un aumento porcentual del 50% de la creatinina sérica basal que se sabe o presume que ocurrió dentro de los 7 días anteriores.
Estadio de LRA	**Estadio 1:** Aumento de la creatinina sérica 0.3 mg/dL o un incremento de la creatinina >1.5 a 2 veces del valor basal. **Estadio 2:** Incremento de la creatinina sérica de 2 a 3 veces del valor basal. **Estadio 3:** Incremento de la creatinina sérica >3 veces del valor basal, creatinina sérica >4 mg/dL con un incremento agudo de 0.3 mg/dL o al iniciar terapia de sustitución renal.[12]

Fisiopatología

Existen múltiples mecanismos que nos conducen a una disminución de la perfusión renal y la disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG) en los pacientes con cirrosis.

a. **Disfunción circulatoria:** El aumento de la presión de los vasos portales aumenta la producción local de óxido nítrico, monóxido de carbono, adrenomedulina, glucagón, entre otros, lo que provoca vasodilatación a escala esplácnica.
b. **Vasoconstricción renal:** La vasodilatación esplácnica provoca disminución del volumen circulatorio efectivo, lo que desencadena la activación del sistema simpático y del sistema renina-angiotensina-aldosterona y provoca una reducción profunda del flujo renal, principalmente a escala cortical con la disminución de la TFG.
c. **Miocardiopatía cirrótica:** El estado hiperdinámico condiciona una disfunción cardiaca que favorece la disminución del gasto cardiaco, perfusión renal y TFG.

Existen asociaciones con lesión renal en cirrosis aún con poca evidencia, algunos con sólo reportes experimentales, como son la nefrotoxicidad por ácidos biliares, el estado inflamatorio, la nefropatía colémica, insuficiencia adrenal y la hipertensión portopulmonar (9,12).

Tipos de lesión renal aguda en cirrosis

Depleción de volumen intravascular efectivo

- Hipoalbuminemia
- Vasodilatación excesiva
- Uso de diuréticos
- Diarrea por laxantes
- Paracentesis de gran volumen
- Sangrado de tubo digestivo

Necrosis tubular aguda

- Fármacos
- Infecciones
- Choque por sangrado de tubo digestivo

Síndrome hepatorrenal

Diagnóstico

El reconocimiento temprano de la LRA es crucial debido a que el valor de creatinina es directamente proporcional a la mortalidad. La identificación y el tratamiento del evento precipitante son indispensables, y el fenotipo de la lesión no importa en las primeras 48 horas (4).

Los últimos cambios en los criterios diagnósticos en SHR-LRA ocurren en el contexto de cirrosis que presenta elevación de creatinina sérica que no responde a la expansión de volumen, sin evidencia de choque, exposición a nefrotóxicos/diuréticos o enfermedad renal estructural preexistente. Actualmente, el SHR no es la única ni la principal causa de LRA en la enfermedad hepática crónica; sin embargo, la mayoría de los casos se considera una agudización de la falla hepática crónica (ACLF) (10).

Biomarcadores

Las diferentes etiologías de la lesión renal pueden requerir terapias específicas y están asociadas a diferentes tasas de mortalidad. Debido a esto, la importancia de detectar moléculas en suero u orina puede ser útil para el diagnóstico, aunque hasta el momento se carece de sensibilidad para la detección temprana y no es posible discriminar entre las diferentes etiologías (13).

La creatinina sérica continúa siendo el parámetro clínico más utilizado para la evaluación de la función renal, aunque tiene importantes limitaciones en el paciente cirrótico (2, 12). Además, pierde valor diagnóstico debido a su disminución en la síntesis hepática, disminución en la masa muscular, baja ingesta de proteínas, aumento del volumen de distribución y aumento de la secreción tubular.

De momento, los nuevos biomarcadores, como Cistatina C y Lipocalina asociada con la Gelatinasa de los Neutrófilos (NGAL) sérica o urinaria en combinación con la medición del índice de resistencia de la arteria renal, mejoraron el rendimiento diagnóstico para la detección de LRA, y si bien, no mostraron superioridad significativa en comparación con la medición de creatinina sérica sola, mejoraron la predicción de los pacientes que iban a desarrollar LRA durante la hospitalización (13).

El NGAL urinario se ha encontrado elevado en los pacientes con lesión tubular, l o que podría orientar acerca de la causa de la LRA; así como la Cistatina C se eleva de manera temprana al producirse la afectación del riñón antes de elevar creatinina sérica (14).

Criterios diagnósticos de SHR:

- Diagnóstico de cirrosis y ascitis.
- Diagnóstico de LRA según los criterios de la ICA.
- Ausencia de respuesta después de dos días de suspender diurético y administración de expansor de volumen con albúmina 1 gr/kg de peso corporal.
- Ausencia de choque.
- Sin uso actual o reciente de nefrotóxicos.
- No datos de afectación estructural renal.
  1. Ausencia de proteinuria (>500 mg/día).
  2. Ausencia de hematuria macroscópica (>50 eritrocitos por campo de alto poder).
  3. Ultrasonografía renal normal (10).

Tratamiento

Al igual que en pacientes sin cirrosis con diagnóstico de lesión renal, identificar la causa es primordial para poder establecer un tratamiento efectivo; como ya se ha mencionado, diversos factores podrían precipitar disfunción renal; dichos factores no son infrecuentes e incluso pudieran estar asociados al tratamiento o a las complicaciones de la misma cirrosis, que pueden ser insultos agudos graves, como hemorragia o infección.

La lesión renal debe ser investigada con prontitud e, incluso, considerar hospitalizar al paciente. Si éste está en algún tratamiento con diuréticos, éstos deben ser suspendidos por completo (15). En caso de encontrarse en tratamiento con betabloqueadores, la recomendación actual consiste en la reducción de la dosis o hasta suspensión temporal, en particular si la LRA coexiste con hiponatremia o hipotensión arterial (ej. sistólica <90 mmHg o presión arterial media <65 mmHg), con la premisa de reiniciarse una vez que se haya restablecido la función renal y/o se haya corregido el insulto culpable (16). Otros fármacos asociados a lesión renal, como AINE, IECA / ARA-II, deben ser suspendidos hasta que la función renal esté restablecida (15, 17).

Es primordial la búsqueda exhaustiva de infección, sobre todo en pacientes con ascitis; se recomienda realizar paracentesis diagnóstica y descartar peritonitis bacteriana espontánea (el diagnóstico y el tratamiento de esta entidad no serán abordados en este capítulo) (15).

Una de las causas más frecuentes de disfunción renal en el paciente con cirrosis y ascitis es la disfunción circulatoria inducida por paracentesis, que sucede al evacuar volúmenes grandes de líquido de ascitis sin reposición volumen intravascular; para prevenir este fenómeno (y la LRA) se recomienda la administración de 8 g de albúmina por cada litro de líquido evacuado, a partir de cinco litros, es decir, si se evacúan ocho litros, la reposición deberá ser de 64 g en total (18).

Hasta 66% de los pacientes con cirrosis que ingresan a hospitalización y desarrollan LRA, responderá a la reposición de volumen intravascular, por lo que la recomendación de las sociedades americana y europea es que durante las primeras 48 horas se administre una dosis de 1 g/kg de peso/día de albúmina humana, dividida en 3-4 dosis para mejorar el volumen arterial efectivo (15, 17).

Si después de haber corregido el factor agresor, suspendido la administración de potenciales fármacos nefrotóxicos y realizado una adecuada expansión de volumen, no hay mejoría en la tasa de filtrado glomerular (hasta 33% de los casos), el diagnóstico de SHR-LRA debe ser considerado e investigado conforme los criterios diagnósticos mencionados (15).

El tratamiento de HRS-LRA consiste en la administración de albúmina en infusión intravenosa en conjunto con un vasopresor, ya sea norepinefrina, midodrina o, más frecuentemente utilizada, terlipresina (1, 9).

Diferentes estudios han demostrado la efectividad de terlipresina, con tasas de respuesta (reducción de la creatinina <25%) en entre 25% y 75% de los casos. La administración puede ser en bolos de 1 mg cada 4-6 h hasta una dosis máxima de 2 mg cada 4 h; o en infusión intravenosa continua 2-12 mg al día (1). Existen efectos adversos asociados a la administración de estos fármacos, entre los cuales los más temidos son isquemia miocárdica y/o intestinal, por lo que estos pacientes deben ser monitorizados preferentemente en una unidad de cuidados críticos.

El trasplante hepático es el tratamiento definitivo de elección para la resolución de SHR-LRA, con tasas de éxito entre 65-75%; la terapia con vasopresor en combinación con albúmina debe ser utilizada como "puente" en caso de que el paciente sea candidato a trasplante, de lo contrario la tasa de mortalidad es sumamente alta (1, 9).

La terapia sustitutiva renal debe ser considerada para aquellos que no respondan a la administración de terapia combinada y sean candidatos a trasplante hepático. De lo contrario, la mortalidad ascendería hasta casi 90% (2, 9).

Conclusión

La lesión renal aguda es una entidad muy frecuente en el paciente cirrótico, que tiene una implicación directa con el aumento de la mortalidad. La detección temprana y la determinación de la etiología son de gran importancia para iniciar el tratamiento, esto ha favorecido el estudio y el desarrollo de biomarcadores que hasta el momento no tienen una implicación clínica relevante. El síndrome hepatorrenal es un diagnóstico de exclusión debido a que se presentan con mayor frecuencia otros tipos de LRA con respuesta a reposición a volumen y suspención o tratamiento del desencadenante. El tratamiento del SHR con albúmina y vasopresor mejora en algunos casos la función renal y debería utilizarse para mantener la función del riñón antes del trasplante.

Referencias

1. Francoz C, Durand F, *et al.* Hepatorenal Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. May 7 2019;14(5):774-781. doi:10.2215/cjn.12451018.

2. Carrion AF, Radhakrishnan R, Martin P. Diagnosis and management of renal dysfunction in patients with cirrhosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. Jan 2020;14(1):1-7. doi:10.1080/17474124.2020.1708190.

3. Umemura T, Joshita S, Shibata S, *et al.* Renal impairment is associated with increased risk of mortality in patients with cirrhosis: A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. Feb 2019;98(6):e14475. doi:10.1097/md.0000000000014475.

4. Francoz C. Acute kidney injury in cirrhosis: An immediate threat but also a ticking time bomb. *J Hepatol*. Jun 2020;72(6):1043-1045. doi:10.1016/j.jhep.2020.02.015.

5. Chen YW, Wu CJ, *et al.* Renal function in patients with liver cirrhosis. *Nephron Clin Pract*. 2011;118(2):c195-203. doi:10.1159/000321384.

6. Garcia-Tsao G, Parikh CR, Viola A. Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology*. Dec 2008;48(6):2064-77. doi:10.1002/hep.22605.

7. Prakash J, Mahapatra AK, *et al.* Clinical spectrum of renal disorders in patients with cirrhosis of liver. *Ren Fail*. 2011; 33(1):40-6. doi:10.3109/0886022x.2010.541582.

8. Teneva BH. Pathogenesis and assessment of renal function in patients with liver cirrhosis. *Folia Med (Plovdiv)*. Oct-Dec 2012; 54(4):5-13. doi:10.2478/v10153-011-0100-z.

9. Velez JCQ, Therapondos G, Juncos LA. Reappraising the spectrum of AKI and hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. *Nat Rev Nephrol*. Mar 2020; 16(3):137-155. doi:10.1038/s41581-019-0218-4.

10. Chancharoenthana W, Leelahavanichkul A. Acute kidney injury spectrum in patients with chronic liver disease: Where do we stand? *World J Gastroenterol*. Jul 28 2019;25(28):3684-3703. doi:10.3748/wjg.v25.i28.3684.

11. Ginès P, Solà E, *et al.* Hepatorenal syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. Sep 13 2018;4(1):23. doi:10.1038/s41572-018-0022-7.

12. Piano S, Brocca A, Angeli P. Renal Function in Cirrhosis: A Critical Review of Available Tools. *Semin Liver Dis*. Aug 2018;38(3):230-241. doi:10.1055/s-0038-1661372.

13. Jaques DA, Spahr L, Berra G, *et al.* Biomarkers for acute kidney injury in decompensated cirrhosis: A prospective study. *Nephrology (Carlton)*. Feb 2019;24(2):170-180. doi:10.1111/nep.13226.

14. Mindikoglu AL, Pappas SC. New Developments in Hepatorenal Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. Feb 2018;16(2):162-177.e1. doi:10.1016/j.cgh.2017.05.041.

15. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. Aug 2018; 69(2):406-460. doi:10.1016/j.jhep.2018.03.024.

16. Rodrigues SG, Mendoza YP, Bosch J. Beta-blockers in cirrhosis: Evidence-based indications and limitations. *JHEP Rep*. Feb 2020; 2(1):100063. doi:10.1016/j.jhepr.2019.12.001.

17. Urrunaga NH, Mindikoglu AL, Rockey DC. Renal dysfunction in cirrhosis. *Curr Opin Gastroenterol*. May 2015;31(3):215-23. doi:10.1097/mog.0000000000000168.

18. Bernardi M, Caraceni P, *et al.* Albumin infusion in patients undergoing large-volume paracentesis: a meta-analysis of randomized trials. *Hepatology*. Apr 2012;55(4):1172-81. doi:10.1002/hep.24786.

Capítulo | 4

Encefalopatía hepática de cambios mínimos, detección y manejo

José Luis Pérez Hernández, Ángel Daniel Santana Vargas,
María de Fátima Higuera de la Tijera

La encefalopatía hepática es un trastorno caracterizado por alteraciones en el estado mental y en el funcionamiento cognitivo causado por una derivación venosa portosistémica y/o enfermedad hepática aguda o crónica. Esta condición tiene un amplio espectro de anomalías neurológicas y psiquiátricas que pueden ir desde cambios subclínicos, hasta el coma (1), a pesar del avance en el conocimiento de la fisiopatología, como la teoría del amonio, los falsos neurotransmisores y otras neurotoxinas, la respuesta inflamatoria sistémica, la depleción de zinc y manganeso, etc., falta por conocerse en detalle los procesos neurofisiológicos que subyacen a ellos.

En este sentido, una de las condiciones más difíciles de estudiar en la práctica clínica es la encefalopatía hepática mínima, subclínica o encubierta, que puede afectar a entre 30% y 50% de los pacientes con enfermedad hepática crónica (2). Los cambios neurológicos y psiquiátricos que se producen en esta etapa son muy sutiles, de tal manera que son difíciles de analizar con objetividad. Se han realizado importantes esfuerzos para detectar, cuantificar y diferenciar la encefalopatía hepática mínima de otras condiciones que afectan la cognición (1, 2).

Otro factor que agrava los obstáculos preexistentes es que existen pocos estudios en la literatura que consideran la posibilidad de superposición de encefalopatía hepática mínima con otras condiciones que también producen déficits neurofisiológicos y cognitivos como, por ejemplo, la demencia e, incluso, el consumo crónico de alcohol favorece un deterioro cognitivo sin que se trate de encefalopatía hepática como tal (2). En aquellos en los que se tienen en cuenta estos sesgos de confusión o factores sumatorios, hasta 84% de la muestra seleccionada mostró una condición concomitante agregada que justificó o empeoró la capacidad cognitiva (3). La importancia de realizar el diagnóstico es

que la encefalopatía subclínica puede afectar la calidad de vida del paciente, del cuidador primario y confiere mayor riesgo de accidentes viales, así como ser un predictor de desarrollo de encefalopatía clínica y menor sobrevida a mediano y largo plazos. Se han descrito varias pruebas psicométricas y neurofisiológicas para el diagnóstico de encefalopatía hepática mínima. Sin embargo, su aplicabilidad ha mostrado gran variabilidad, según las diferencias sociodemográficas de las poblaciones estudiadas e, incluso, la destreza o la capacitación de quien realiza estas pruebas.

Hasta el momento no existe un estándar de oro para diagnosticar la encefalopatía hepática mínima (4). Aunque tradicionalmente se ha descrito como una patología que afecta la velocidad de procesamiento de la información, la atención, la motricidad y la coordinación (5), existen razones suficientes para sospechar que otras funciones cognitivas pueden ser alteradas y que, incluso, los déficits mínimos pueden tener gran impacto en la calidad de vida, con un aprendizaje reducido, en la capacidad para conducir, lo que conlleva un aumento en la carga del cuidador (2). El consenso de Viena, elaborado en 2003 por la Organización Mundial de Gastroenterología, consideró las pruebas cognitivas, el mapeo topográfico de la actividad eléctrica cerebral y los potenciales evocados auditivos de larga latencia (P300), como recursos válidos para su detección (6). Hasta ahora se ha validado y utilizado el examen mini-mental (MM) como *triage;* y como instrumento de detección para encefalopatía hepática mínima, la puntuación psicométrica de encefalopatía hepática (PHES) validada para población mexicana, la frecuencia crítica de parpadeo, los potenciales evocados e, incluso, el *stroop test,* entre otras muchas pruebas que existen (7).

El examen mini-mental

Proporciona información relevante acerca del rendimiento cognitivo general, incluidos memoria, atención, lenguaje y habilidades visoespaciales, se puede realizar de cinco a 10 minutos. Fue creado por Folstein y McHung en 1975 con la intención de poder detectar o descartar un principio de demencia o de deterioro cognitivo. Antes de iniciarla debe realizarse una entrevista para conocer el nombre completo, la edad y la escolaridad del paciente. El MM incluye un conjunto de ítems que forman un test que mide orientación (personal, espacial y temporal), memoria a corto y a largo plazos (fijación y recuerdo diferido), atención, lenguaje (expresión verbal y escrita, comprensión verbal y escrita) praxias, habilidades visoconstructivas. Permite evaluar de manera rápida la sospecha de déficit cognitivo; sin embargo, no debe utilizarse como una evaluación clínica completa del estado mental, ya que no permite estudiar de manera detallada la función cognitiva alterada ni conocer la causa del déficit. Es recomendable realizar dicha prueba de manera individual en un entorno tranquilo, confortable, libre de distractores y ruidos y sin presiones de tiempo. Si bien podemos encontrar diferentes escalas o versiones, una de ellas se hace sobre una puntación máxima de 30 puntos, mientras que en otra el puntaje máximo es de 35.

A continuación se exponen las áreas cognitivas que exploran las diferentes pruebas de las que se compone el mini-mental:

Orientación

Se realizan preguntas relacionadas con la fecha y el lugar en que nos encontramos y se interroga de manera específica sobre el año, la estación y el día de la semana. El objetivo es observar si el paciente está orientado en tiempo y espacio. Cada respuesta correcta equivale a un punto, pudiéndose obtener un máximo de 10 puntos.

¿En qué año estamos?, ¿en qué estación del año?, ¿qué día del mes es hoy?, ¿qué día de la semana es hoy?, ¿en qué mes del año estamos?, ¿en qué país estamos?, ¿en qué provincia estamos?, ¿en qué ciudad estamos?, ¿dónde estamos en este momento?, ¿en qué piso/planta estamos?

Fijación

"Voy a decirle tres palabras y usted tiene que repetirlas una vez que yo acabe" (Se repiten tres veces las tres palabras). Se asigna un punto por cada respuesta correcta, pudiendo obtenerse un máximo de tres puntos en la prueba.

"Repita estas tres palabras: Bicicleta, cuchara, manzana."

Atención y cálculo

Esta prueba se divide en dos partes. En la primera se le pide al sujeto que realice la siguiente operación: "¿Cuánto es 100 menos siete?". Una vez hayamos obtenido una respuesta, el sujeto debe ir restando de siete en siete en cuatro

ocasiones más. Se asigna un punto por cada número enunciado de manera correcta, siendo los números correctos 93, 86, 79, 72, 65.

En la segunda parte se le pide lo siguiente al sujeto: "Deletréeme la palabra MUNDO, al revés" (O-D-N-U-M). Esta vez se asignaría un punto por cada letra en orden inverso dicha de manera correcta.

Memoria

Se le pide al sujeto que recuerde las tres palabras que le dijimos en pruebas anteriores ("bicicleta", "cuchara", "manzana"). "¿Puede recordar las palabras que le dije antes?" .

Se le asignaría un punto por cada palabra recordada. En caso de que el sujeto no sea capaz de recordar ninguna palabra, no se le daría ninguna puntuación. A pesar de eso, se puede indagar en la memoria del sujeto haciendo preguntas de tipo semántico o fonológico (por ejemplo: "es un medio de transporte" o "empieza por la sílaba bi-, respectivamente"). De este modo, podríamos obtener información sobre si el sujeto, con la ayuda de algunas claves, podría mayor recordar.

Lenguaje y praxias

- Mostrar un lápiz. ¿Qué es esto? Se da un punto si lo reconoce.
- Mostrar un reloj. ¿Qué es esto? Se da un punto si lo reconoce.
- Repetición. "Escuche bien la frase que voy a decir y repítala: NI SÍ NI NO NI PERO". Se da un punto si dice la frase de manera correcta.
- Comprensión. "Sujete este papel con la mano derecha, dóblelo por la mitad y déjelo encima de la mesa." Se da un punto por cada acción bien realizada, pudiendo obtener un máximo de tres puntos si realiza bien las tres acciones que se le piden.
- "Lea lo que está escrito en el siguiente folio y haga lo que se le pide: CIERRE LOS OJOS". Deben leerlo y realizar la acción demandada. Se asigna un punto si lo realizan de manera correcta.
- Se solicita al sujeto que escriba una frase completa: "Escriba una frase. Si no sabe qué escribir, piense en lo que va a hacer esta tarde y escríbalo". Se asigna un punto si realiza una frase de manera correcta.
- Copia del dibujo. "Copie este dibujo" (se le dan un folio y un lápiz y se muestra un dibujo de dos pentágonos con una intersección entre ellos). Se asigna un punto si el sujeto realiza el dibujo.

¿Para qué sirve el mini-mental?

Se trata de una prueba para hacer una observación exhaustiva de signos y síntomas, además de la aplicación de diferentes pruebas neuropsicológicas para detectar la aparición de problemas neurológicos. Puede ser la primera prueba en pacientes con sospecha de EHM; si da positivo NO hace el diagnóstico de EHM, el siguiente paso será realizar alguna otra prueba como la PHES o la FCP.

Interpretación mini-mental

La puntuación máxima del Mini-Mental se divide como sigue:

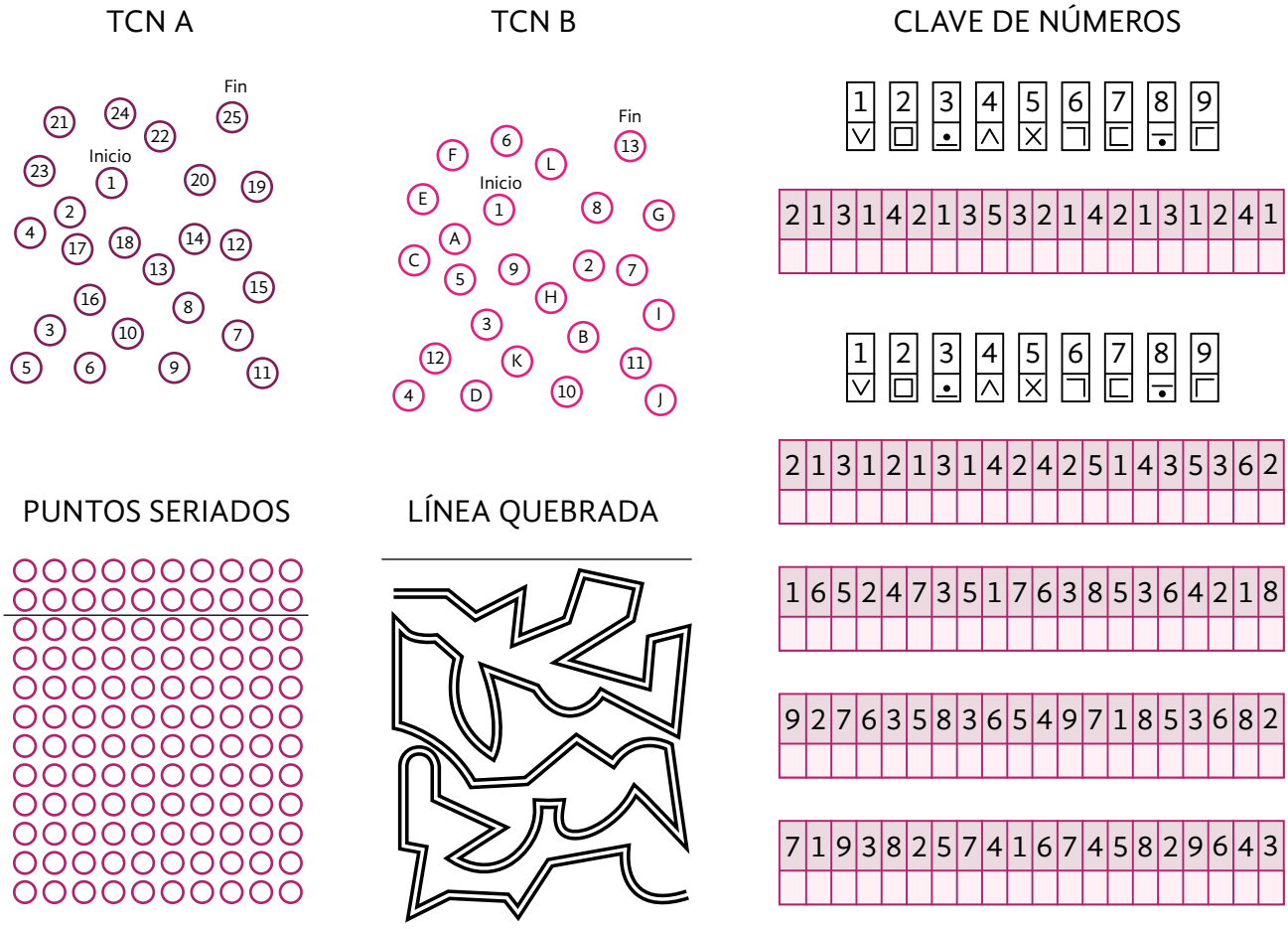
- Orientación temporal (5 puntos).
- Orientación espacial (5 puntos).
- Fijación (3 puntos).
- Atención y cálculo (5 puntos).
- Evocación (3 puntos).
- Denominación (2 puntos).
- Repetición (1 punto).
- Comprensión (3 puntos).
- Lectura (1 punto).
- Escritura (1 punto).
- Dibujo (1 punto).

En la totalidad del test, la máxima puntuación posible es de 30. La puntuación final es la suma de las puntuaciones de los diferentes subapartados y en función de cuántos números se obtengan. La interpretación final de la evaluación sería: Entre 30 y 27 = Sin deterioro; entre 26 y 25 = dudoso o posible deterioro; entre 24 y 10 = probable encefalopatía hepática mínima (7).

Pruebas psicométricas para encefalopatía hepática PHES

Se trata de una batería de cinco pruebas que evalúan pre-

Figura 1. PHES



dominantemente atención, psicomotricidad, velocidad de procesamiento y funciones ejecutivas (8). Incluye cinco subtests (Figura 1):

1. **Test de dígitos y símbolos (DST):** Evalúa la velocidad de procesamiento y la memoria de trabajo. La prueba de símbolo de dígitos incluye una numeración que va del 1 al 9, cada uno emparejado con un símbolo único y fácil de dibujar, como "v", "+" o ">". Debajo de la clave hay una serie de los números 1-9 en orden aleatorio y se repiten varias veces. A la persona que realiza la prueba se le dan entre 90 a 120 segundos para completar el símbolo correspondiente para cada número. Esta tarea requiere que la persona escanee visualmente la clave de respuesta proporcionada en la parte superior de la prueba y luego escriba el símbolo correcto por cada número.

2. **Test de conexión numérica A (NCTWA):** Evalúa la velocidad de procesamiento y la atención. En esta prueba se utilizará una hoja con los números del 1 al 25. El paciente deberá unir los números en el orden correcto, se medirá el tiempo que necesitó para hacerlo. El reloj se detendrá cuando se alcance el número 25, y se anotará el tiempo en la hoja de la prueba.

3. **Test de conexión numérica B (NCTWB):** Evalúa la velocidad de procesamiento y la atención. En esta prueba se deberá utilizar una hoja con los números del 1 al 13 y las letras de la A a la L. Ahora, la tarea será conectar números y las letras alternándolos; es decir, del 1 a la A, del 2 a la B, y así consecutivamente hasta el final. Esta prueba se deberá realizar tan rápidamente como sea posible. Se medirá el tiempo que

la persona necesite para completar la prueba. El reloj se detendrá cuando se alcance el número 13.

4. **Test de puntos seriados (SD):** Evalúa la coordinación visoespacial. Se utilizará una hoja con 10 filas de círculos. La prueba consiste en poner un punto en el centro de cada círculo, con tanta precisión como sea posible, comenzando siempre por la parte izquierda de la fila. Se debe realizar antes un ejercicio de ensayo. Al iniciar la prueba, el paciente deberá colocar un punto tan rápidamente como pueda en los círculos vacíos de las filas que no se han rellenado. También se medirá el tiempo.

5. **Test de la línea quebrada:** Evalúa la coordinación visoespacial. En esta prueba se deberá dibujar una línea continua entre las dos líneas dadas (laberinto). Al hacerlo, no se deberán tocar ni cruzar las líneas pintadas. Se medirá el tiempo que necesite el paciente para realizarla. Es importante que se cometan pocos errores y que no se salga de las líneas. El tiempo comienza cuando el paciente pone el rotulador sobre el papel en el punto inicial, y acaba cuando llega al final. Se debe anotar el tiempo medido (T=).

A partir de los resultados obtenidos en los cinco subtests, se determina la puntuación PHES corregida en función de la edad y el nivel de estudios de los sujetos mediante una aplicación informática disponible en la *web* **http://www.redeh.org**, tomando como referencia los valores para la población española de la Red Española de Encefalopatía Hepática (9). Se considera con diagnóstico de EHM a aquellos pacientes cuyo resultado sea una puntuación global igual o inferior a una desviación estándar menor a 4. Y si bien en México está validado el PHES (10), el nivel de estudios de España y México es diferente.

La medición de la frecuencia crítica de parpadeo (FCP)

La medición de la frecuencia crítica de parpadeo ha mostrado ser útil en el diagnóstico de la EHM. Se realiza con un equipo llamado hepatotorm con el que se exploran las neuronas más cercanas, que son las de la retina, para lo cual se coloca el visor, que simula una distancia de 12 metros, proyecta una luz parpadeante que, en forma progresiva, disminuye de velocidad. El paciente ha de pulsar un botón cuando note el parpadeo de un punto luminoso (Fotografía 1). Si la frecuencia es superior a 39 HZ, la prueba se considera normal; en cambio, los cirróticos con alteraciones neuropsicológicas muestran registros de la medición de la frecuencia crítica de parpadeo descendidos en comparación con aquéllos sin EHM. La seguridad diagnóstica de la medición de la frecuencia crítica de parpadeo es de 83.3% en comparación con los tests psicométricos como criterio diagnóstico. No obstante, la concordancia entre la FCP y los PHES no es absoluta, y un tercio de los pacientes presenta alterada sólo una de las pruebas. Además, la FCP alterada predice de forma independiente el riesgo de encefalopatía hepática clínica. Asimismo, la FCP desciende conforme se agrava la encefalopatía hepática. La edad o el nivel de instrucción no influyen en el resultado y no se presenta el fenómeno de aprendizaje. Además, su aplicación en práctica clínica es sencilla y no requiere más de 5-10 minutos. Por todo ello, se ha propuesto como método diagnóstico de primera línea en la EHM, pudiéndose utilizar en lugar de los tests psicométricos (11). Está restringida para aquellos enfermos con alteraciones de agudeza visual, y se ve limitado por la escasez de equipos para realizar la prueba.

Potenciales evocados

El electroencefalograma (EEG) es el registro de la actividad eléctrica del cerebro ampliamente utilizado para detectar alteraciones funcionales que ocurren en la encefalopatía abierta. Para detectar alteraciones en la EHM se requieren métodos computarizados cuantitativos para calcular las diferencias en las potencias de las bandas que lo componen (alfa, beta, theta y delta) o la frecuencia media dominante (FMD). Son de particular interés las ondas theta y delta, que son ondas lentas cuyo aumento se asocia a alteraciones en el funcionamiento del cerebro. Un estudio reciente encontró que 23.5% de los pacientes con cirrosis tuvo ondas teta y 9.8 ondas delta. En este estudio se encontró correlación de alteraciones del EEG con la prueba PHES (12) (EEG1), similar a otros estudios donde los pacientes con alteraciones psicométricas correlacionan con alteraciones en la FMD y con alteraciones en las ondas lentas (13) (EEG2, EEG3). En otro estudio aplicado al diagnóstico de la EHM, la potencia relativa de la banda theta tuvo una sensibilidad de 96%, especificidad de 84%

y exactitud de 90%, mejorando significativamente después de tres meses de tratamiento con lactulosa (14) (EEG5).

Un uso diferente del EEG es el análisis en el dominio del tiempo y no de la frecuencia. De ello se obtienen los potenciales evocados (PE) y los potenciales relacionados con eventos (PRE), entre otros. Para ello se requiere presentar estímulos que generen una respuesta sensorial o exógena, o bien cognitiva, considerada también como endógena, que pueda asociarse a cambios en el EEG. Al promediar los segmentos de EEG en respuesta a dichos estímulos se obtiene un potencial, que es una onda con varias deflexiones o picos que corresponden a cambios de polaridad respecto de la línea base. En cada pico se mide su amplitud en microvolts, que se nombran de acuerdo con el tiempo o la latencia en milisegundos (ms) en que presentan pareado el tiempo de inicio del estímulo y de acuerdo con su polaridad, asignando una "P" para un pico positivo y una "N" para uno negativo. De esta forma, P100 denota un pico o componente positivo cuyo máximo está alrededor de los 100 ms y un N2 denota un pico mínimo alrededor de los 200 ms. En el estudio de la cirrosis y de la EHM, el potencial más estudiado es el P300.

El P300 se obtiene al presentar dos tipos de estímulos; uno frecuente en mayor proporción (80%) y uno infrecuente (20%), esto se conoce como el paradigma *oddball* y se requiere que se emita una respuesta ante estímulos infrecuentes, ya sea presionando un botón o contándolos mentalmente. Se puede obtener tanto con estímulos auditivos como visuales y, aunque son pocos los estudios que han comparado ambas modalidades, se ha concluido que sólo los P300 auditivos son replicables y reproducibles para la detección de la EHM (15)(P3-5).

Cambios en la amplitud del P300 prácticamente no han sido significativos en los pacientes con cirrosis ni en los que presentan EHM, y esto se debe a que la amplitud se asocia a cambio en los generadores de los potenciales que son las grandes poblaciones de neuronas implicadas en el procesamiento de los estímulos. En cambio, la latencia es la que se ha visto prolongada tanto en pacientes con cirrosis como en los que se complican a EH (P3-1). Se ha reportado este corrimiento de la latencia, que es mayor en pacientes que presentan EHM, por lo que se consideró como un marcador electrofisiológico con utilidad diagnóstica y no sólo como complemento del daño hepático o para seguimiento de tratamientos. El P300 tiene correlación positiva tanto con las pruebas psicométricas empleadas para el diagnóstico de la EHM, como con el EEG (P3-2). El porcentaje de pacientes con EHM que tienen alteraciones en la latencia del P300 es variable, y depende en parte de la referencia empleada como *gold standard* para el diagnóstico de la EHM. En comparación con pruebas psicométricas, se reportó que 23.5% de pacientes tuvo alteraciones, y 21% FCC(16) (P3-3). Estudios con muestras grandes de pacientes con cirrosis han encontrado porcentajes altos de pacientes con alteraciones tanto psicométricas como del P300 (67%), permaneciendo con alteración incluso después del tratamiento con lactulosa (35%) (17) (P3-4).

El P300 tiene un alto potencial para desarrollarse como un método diagnóstico de la EHM; sin embargo, tiene algunas limitantes, como el uso de equipo especializado y entrenamiento. No obstante, su desempeño es similar al de las pruebas de referencia, como el PHES y el FCC. Hay dos investigaciones recientes en las que el P300 tiene un desempeño superior al de las pruebas psicométricas (P3-6) y o similar al FCC (72.2% de sensibilidad y 74.2 % de especificidad) (18) (P3-7), además de que se ha demostrado su utilidad en la evaluación de pacientes con hepatitis viral (P3-8).

Stroop test

Otro tipo de prueba psicométrica empleada para detectar la EHM es la *Stroop*, que es una prueba neuropsicológica que consiste en inhibir la interferencia cognitiva causada por el proceso primario, que es la lectura frente a la denominación de colores. La prueba tiene dos fases: una sin interferencia, donde se nombra el color de las letras (ejemplo, series de equis en color verde, azul, rojo o amarillo), o bien, leer las palabras en blanco y negro (ejemplo, rojo, verde, etc.) El efecto de interferencia se logra cuando se pide decir el color de la palabra, no lo que dice, de esta forma hay interferencie en un proceso sobre el otro. El resultado es un aumento en el tiempo de reacción de estímulos incongruentes (rojo escrito en azul) de estímulos congruentes (rojo escrito en rojo). Este principio se utilizó para desarrollar una aplicación para teléfonos inteligentes donde se comparó contra otras pruebas de interferencia y contra el *gold estándar* PHES, logrando 78% de sensibilidad y 90% de especificidad (19)(stroop-1). La aplicación es de fácil uso y portátil, lo que ha facilitado su utilidad dando lugar a su validación multicéntrica al mantener una sensibilidad mayor a 70% (20)(stroop-2) y extenderse a

otros idiomas, como el koreano (stroop-3). Para la aplicación del *stroop* si se requiere que el paciente tenga escolaridad suficiente para que se logre el efecto de interferencia con la lectura, y la edad si es un factor relevante. Al ser una prueba psicométrica, no tiene una relación directa fisiológica con le EHM y es susceptible a alteraciones de lectoescritura, de percepción de colores o de seguimiento de instrucciones.

Tratamiento

Hasta ahora hay muy pocos estudios que evalúen el tratamiento en pacientes con encefalopatía hepática mínima. Entre ellos, el más significativo es el de Sing y Sharma (14) que utilizó lactulosa en un grupo de 100 pacientes, 50% de ellos sin EHM y el otro grupo con EHM; fueron evaluados mediante pruebas psicométricas y potenciales evocados. La mejoría en aquellos con EHM fue de apenas 50%. En un grupo piloto, con datos aun no publicados, que incluyó a 30 pacientes con diagnóstico de EHM mediante pruebas psicométricas PHES, FCP y P300, de la clínica de Hígado del Hospital General de México, el doctor Pérez Hernández y el Doctor Santana Vargas encontraron mejoría en 50% de los pacientes.

Conclusiones

Con respecto a la encefalopatía hepática mínima ha habido debate acerca de si debe estudiarse a todos los pacientes cirróticos, a los candidatos a trasplante hepático, o sólo a aquellos con factores de riesgo, tales como deterioro cognitivo, pacientes que conducen o desarrollan tareas laborales peligrosas o aquellos con baja importante en el rendimiento en el trabajo. La Sociedad Internacional para Encefalopatía Hepática y Metabolismo del Nitrógeno (ISHEN, por sus siglas en inglés) en sus guías prácticas recomienda el PHES debido a que puede ser aplicado transculturalmente, además de que se requiere una traducción mínima para su aplicación; sin embargo, los valores de normalidad deben ser establecidos independientemente para cada país; se debe entrenar a los médicos en el uso de PHES, que hasta ahora es la herramienta con la que se puede contar; la FCP y los potenciales evocados están limitados a centros de investigación; el *stroop test* requiere mejor validación en población mexicana.

Figura 2. Realización de frecuencia crítica de parpadeo en la clínica de Hígado del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga".

Referencias

1. Vilstrup, H. *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. Amodio P, Montagnese S, *et al.* Where are we going? Translational research in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 2016; 31: 1231-1237.

3. Torres DS, Abrantes,J , Brandão-Mello CE. Cognitive assessment of patients with minimal hepatic encephalopathy in Brazil. *Metab Brain Dis.* 2003; 28, 473-483.4. Morgan MY. Current state of knowledge of hepatic encephalopathy (part III): non-absorbable dissacharides. *Metab Brain Dis.* 2016; 31: 1361-1364.

5. Cauli O. *et al.* Glutamatergic and GABAergic neurotransmission and neuronal circuits in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 2009; 24: 69-80.

6. Ferenci P *et al.* Hepatic encephalopathy–definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2003; 35: 716-721.

7. Koziarska D, Ewa W, *et al.* Mini-mental state examination in patients with hepatic encephalopathy and liver cirrhosis. A prospective, quantified electroencephalography study. *BMC Gastroenterol* 2013; 13: 107-113.

8. Weissenborn, K. PHES: One label, different goods?! *J Hepatol.* 2008; 49: 308-312.

9. Romero Gómez Manuel, Córdoba Juan *et al.* Tablas de normalidad de la población española para los tests psicométricos utilizados en el diagnóstico de la encefalopatía hepática mínima. *Med Clin* (Barc). 2006;127(7):246-9.

10. Duarte-Rojo A. *et al.* Validation of the psychometric hepatic encephalopathy score (PHES) for identifying patients with minimal hepatic encephalopathy. *Dig Dis Sci.* 2011, 56: 3014-3023.

11. Kircheis G, Wettstein M, *et al.* Critical flicker frequency for quantification of low grade hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2002; 35: 357-66.

12. Alemam AI, Shaaban MA, Abdelhafez MA. Electroencephalography Versus Psychometric Tests in Diagnosis of Minimal Hepatic Encephalopathy. *J Neurol Res.* 2016;6(4):65-71.

13. Duarte-Rojo A, Estradas J, *et al.* Validation of the psychometric hepatic encephalopathy score (PHES) for identifying patients with minimal hepatic encephalopathy. *Dig Dis Sci*. 2011;56(10):3014-23.

14. Singh J, Sharma BC, *et al.* Spectral electroencephalogram in liver cirrhosis with minimal hepatic encephalopathy before and after lactulose therapy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31(6):1203-9.

15. Montagnese S, Amodio P, Morgan MY. Methods for diagnosing hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: A multidimensional approach. *Metab Brain Dis*. 2004;19(3-4):281-312.

16. Sharma P, Sharma BC, *et al.* Minimal Hepatic Encephalopathy in Patients With Extrahepatic Portal Vein Obstruction. 2008;(9):1406-12.

17. Sharma BC, Sharma P, Sarin SK. Predictors of nonresponse to lactulose for minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Liver Int*. 2009;29(9):1365-71.

18. Santana Vargas ÁD, Higuera-De la Tijera F, Pérez Hernández JL. Auditory and visual P300 event-related potentials to detect minimal hepatic encephalopathy. *Rev Española Enfermedades Dig*. 2021.

19. Bajaj JS, Thacker LR, *et al.* The stroop smartphone application is a short and valid method to screen for minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology.* 2013;58(3):1122-32.

20. Allampati S, Duarte-Rojo A, *et al.* Diagnosis of Minimal Hepatic Encephalopathy Using Stroop EncephalApp: A Multicenter US-Based, Norm-Based Study. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2016;111(1):78-86. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2015.377

Módulo

II

SARS-CoV-2 y COVID-19, ¿nueva entidad que afecta al hígado?

COVID-19, ¿daño hepático directo, manifestación de sepsis y respuesta inflamatoria sistémica, o hepatotoxicidad por fármacos?

Ezequiel Ridruejo

Visión general

La pandemia mundial de la enfermedad del nuevo coronavirus 2019 (COVID-19) causada por el coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) comenzó en Wuhan, China, en diciembre de 2019, y desde entonces se ha extendido por todo el mundo (1). El 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró el brote de SARS-CoV-2 como una pandemia debido al número constantemente creciente de casos fuera de China (2). Hasta el 19 de marzo de 2021, se han reportado casi 122 millones de casos confirmados y más de 2.7 millones de muertes en 213 países y territorios de todo el mundo por la pandemia de COVID-19, según la Universidad de John Hopkins (3). Sin embargo, a pesar de estos aumentos que se informan ampliamente, muchas personas están siendo dadas de alta de los hospitales y se están recuperando por completo.

A medida que aumenta el número de casos en todo el mundo, a través de una mayor detección como de la propagación viral, es esencial desarrollar estrategias para proteger a las personas que son más vulnerables a tener una enfermedad grave de la infección por SARS-CoV-19. El Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) han publicado una guía específica para las personas con mayor riesgo de morbilidad y mortalidad graves por COVID-19, incluidos los pacientes con enfermedades hepáticas crónicas, entre muchas otras (4). A su vez, las principales sociedades científicas han publicado guías sobre el manejo del COVID-19 en los pacientes con enfermedades hepáticas (5-7).

En este capítulo revisamos los datos actuales sobre cómo el COVID-19 puede afectar el hígado en pacientes con y sin enfermedad hepática previa y cómo una enfermedad hepática preexistente puede afectar los resultados de COVID-19. El objetivo es brindar a los hepatólogos clínicos información actualizada para enfrentar esta pandemia en la práctica diaria.

Consideraciones generales

La primera y más evidente consecuencia de la pandemia de COVID-19 es su impacto en la atención de rutina de los pacientes con enfermedades hepáticas crónicas. La atención clínica tradicional de los pacientes con enfermedades crónicas en entornos ambulatorios cambió desde la aparición de esta pandemia. Para evitar la transmisión, se suspendieron casi todos los controles rutinarios presenciales y se recomienda el seguimiento por telemedicina o por teléfono (8). Es posible que la telemedicina no esté disponible en muchos países, pero debe utilizarse cualquier medio de consulta virtual para evitar visitas clínicas. El manejo a distancia de los pacientes dependerá de la situación epidemiológica de cada región, que puede cambiar en forma dinámica.

En pacientes con enfermedad hepática crónica deben aplicarse todas las recomendaciones de las autoridades locales para la población general. Dado que los pacientes con cirrosis pueden tener un mayor riesgo de mal pronóstico, debe brindarse asesoramiento sobre los síntomas de advertencia. Se recomienda el contacto inmediato ante la aparición de signos o síntomas compatibles con COVID-19 y/o cirrosis descompensada para derivación y tratamiento urgentes (5-7).

Evaluación de pacientes con COVID-19 y pruebas hepáticas anormales

La disfunción hepática puede ser común en pacientes ingresados por COVID-19. Se notificaron niveles elevados de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) en el 16-53% de los pacientes (9). Los pacientes con COVID-19 grave parecen tener tasas más altas de disfunción hepática. En un gran estudio de China, la AST / ALT se elevó en el 18.2 / 19.8% de los pacientes con enfermedad leve y en el 39.4 / 28.1% con enfermedad grave (10). Otro estudio realizado en Wuhan en China encontró resultados similares: la AST se elevó en el 62% de los pacientes en la unidad de cuidados intensivos (UCI) en comparación con el 25% en aquellos que no requirieron atención en la UCI (11). En pacientes con enfermedad subclínica, la AST y la ALT estaban elevadas en el 8.7 y el 8.9% de los pacientes, respectivamente (12). En un estudio de Nueva York que incluyó 5,700 pacientes, el 58.4% desarrolló valores de AST> 40 U / L y el 39% ALT > 46 U / L (13). En esta misma cohorte, 56 pacientes (2.1%) desarrollaron una lesión hepática aguda definida como una elevación de AST o ALT> 15 veces el límite superior de la normalidad. De estos 56 pacientes, 3 tenían entre 18 y 65 años (3/1373, 0.2%) y fueron dados de alta con vida, y 53 fallecieron: 25 tenían entre 18 y 65 años (25/134, 18.7%) y 28 tenían > 65 años (28/469, 6.7%) (13). Por tanto, la frecuencia de disfunción hepática aumenta cuanto más grave es el COVID-19.

En un estudio realizado en Latinoamérica encontramos que el 45.2% de la cohorte estudiada (IC 42,7-47,7) presentaba parámetros bioquímicos hepáticos anormales al ingreso (14). En aquellos pacientes con enfermedad hepática crónica, la proporción de pruebas hepáticas anormales al ingreso fue del 71.5% (IC 63,2-78,9). Los pacientes con ALT elevada, bilirrubina total y ALP representaron el 35.3%, 6.3% y 19.4%, respectivamente. Entre los pacientes con ALT elevada, el 32.6% de los casos presentaron elevación moderada (2-5 veces el LSN) y el 10.7% fueron graves (> 5 veces el LSN). Además, la incidencia de ALT elevada durante la hospitalización fue del 16.2% (IC 14,4-18,1). En comparación con los pacientes ingresados con pruebas hepáticas normales, el grupo de pacientes con valores elevados de bioquímica hepática al ingreso eran en su mayoría hombres (52.9% *vs*. 63.6%; p <0,0001), de mayor edad (50.7 ± 18.2 *vs*. 54.2 ± 16.1 años; p = 0,0001), y presenta una mayor proporción de hipertensión (27.1% *vs*.

33.5%; p = 0,006) e índice de masa corporal > 30 (14.2% *vs*. 20.8%; p <0,0001) (14).

Múltiples estudios reportan prevalencia de alteraciones de los parámetros bioquímicos hepáticos. Un metaanálisis que incluye 24 de estos estudios y más de 12,000 pacientes hospitalizados con COVID-19, encontró que la prevalencia general de lesión hepática aguda fue del 26.5%, de enfermedad hepática crónica del 2.6%, de la AST elevada del 41.1% y de la ALT elevada del 29.1% (15).

Impacto de la alteración bioquímica hepática en la evolución de COVID-19

En la mayoría de los estudios, la disfunción hepática parece ser leve, transitoria, no clínicamente significativa y no tiene ningún impacto en los resultados de COVID-19 (16). A pesar de estos resultados preliminares, los pacientes con pruebas hepáticas anormales de tipo hepatocelular o de tipo mixto al ingreso tenían un mayor riesgo de progresar a una enfermedad grave durante la hospitalización (17).

Si bien la alteración bioquímica es frecuente, existen controversias con respecto al impacto de esta injuria hepática en la evolución de la enfermedad. En nuestro estudio desarrolló COVID-19 grave el 43.8% (IC 41,4-46,3) de los pacientes y la tasa de mortalidad acumulada en la cohorte general fue del 15.1% (IC 13,4-16,9) después de una mediana de tiempo desde la admisión de 10.0 días (IQR4,0-18,5) (14). En esta cohorte la edad, el sexo masculino, la obesidad, la cirrosis y la diabetes mellitus se asociaron significativamente con un mayor riesgo de mortalidad como ya ha sido demostrado. La mortalidad fue significativamente mayor en los pacientes con elevación de las pruebas bioquímicas hepáticas al ingreso en comparación con aquellos con valores normales (18.7% *vs.* 12.2%; p <0,0001).

Los pacientes con pruebas hepáticas anormales al ingreso requirieron más frecuentemente derivación a la UCI (p <0,0001), desarrollaron COVID-19 grave con mayor frecuencia durante la hospitalización (57.5% frente a 32.4%, p <0,0001) y requirieron más días de hospitalización (10 días [IQR 6-16] frente a 7 días [IQR 5-12], p <0,0001). Las pruebas hepáticas anormales al ingreso se asociaron significativamente con un mayor riesgo de muerte (OR 1,4, IC 1,06–1,9; p = 0,02). Después de excluir a los pacientes con antecedentes de enfermedad hepática crónica, las pruebas anormales al ingreso se asociaron de forma independiente con un mayor riesgo de muerte (OR 1,5, IC 1,1–2,0; p = 0,01], ajustado por edad, sexo, diabetes y neumonía al ingreso. Al evaluar la severidad de la elevación de la ALT, solo el aumento severo (mayor de 5 veces de los normal), se asoció con un mayor riesgo de muerte [OR 2.0 (IC 1.1–3.7) p = 0.02].

Además, los pacientes con resultados anormales en las pruebas hepáticas tuvieron una probabilidad 2 veces mayor de desarrollar COVID-19 grave OR2,4 (IC 1,9-3,1; p <0,0001), ajustado por edad, sexo masculino, diabetes mellitus, IMC> 30 y neumonía (14).

Dado que hay varios estudios similares, evaluaremos los resultados reportados en el metaanálisis previamente citado (15). En este la presencia de alteraciones bioquímicas hepáticas se asoció con peor evolución en cuanto a riesgo de ingreso a UCI, requerimiento de O2 suplementario, riesgo de ingreso en ARM, riesgo de desarrollar enfermedad severa y riesgo de muerte (OR acumulado 1.68, IC95%: 1.04–2.70; p = 0.03), al igual que la elevación de AST (OR acumulado 2.98, IC95%: 2.35–3.77; p < 0.00001) y de ALT (OR acumulado 1.85, IC95%: 1.49–2.29; p < 0.00001) (15).

Cirrosis y enfermedades hepáticas preexistentes

La prevalencia de enfermedades hepáticas preexistentes en pacientes con COVID-19 varía del 2 al 11% (9). En el estudio de Nueva York, solo el 0.4% de los pacientes tenían una cirrosis preexistente (13). Si bien al inicio de la pandemia se desconocía su impacto sobre la enfermedad COVID-19, es sabido que la cirrosis se ha asociado con un aumento de la mortalidad en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (18). Dada la función inmune deficiente de los cirróticos y los peores resultados cuando están críticamente enfermos, se necesita una vigilancia más intensiva o enfoques terapéuticos personalizados para los pacientes graves con COVID-19 con enfermedades hepáticas preexistentes (9, 18).

En la cohorte latinoamericana la mortalidad acumulada global fue del 15.1% (IC 13.4-16.9) y la cirrosis al igual que la edad avanzada, la obesidad y la diabetes mellitus se asociaron significativamente con un mayor riesgo de mortalidad (14). En un análisis de los 96 pacientes cirróticos de esta cohorte la mortalidad fue del 47% y del 16% en pacientes sin cirrosis (p <0,0001) (19). La cirrosis se asoció de

forma independiente con la muerte [OR 3,1 (IC 1,9-4,8); p <0,0001], ajustado por edad, sexo e índice de masa corporal> 30. Los scores de Chronic Liver Failure Consortium (CLIF-C), el North American Consortium for the Study of End-Stage Liver Disease (NACSELD), Child Pugh y MELD-Na fueron útiles en la predicción de la mortalidad a 28 días en este grupo de pacientes (19).

En un estudio realizado en 13 países de Asia se evaluó el impacto del COVID-19 en pacientes cirróticos (20). En estos pacientes, la injuria hepática aguda al ingreso (32.6% *vs*. 20%, p <0,001) y el desarrollo de injuria hepática en el hospital (39.5% *vs*. 7%, p <0,001) fue más frecuente que en los pacientes no cirróticos. Las complicaciones relacionadas con COVID-19, como falla renal aguda (18.6% *vs*. 5.4%, p <0,001), insuficiencia respiratoria (23.2% *vs*. 8.6%, p <0.001) e hipotensión (14% *vs*. 3.8%, p <0,001) también fueron más frecuentes en este subgrupo. A pesar de presentar más complicaciones, mayor frecuencia de injuria hepática y complicaciones relacionadas con el hígado la mortalidad fue comparable entre los no cirróticos y los pacientes con cirrosis compensada. Por el contrario, los pacientes con cirrosis descompensada tenían casi el doble de mortalidad que aquellos con cirrosis compensada [33% *vs*. 16.3%, OR = 2,5 (CI 95% 0,7–9,4) p = 0,05]. El score de Child Pugh al ingreso puede predecir la supervivencia en estos pacientes [AUROC 0.94, sensibilidad 86% y especificidad del 94%] y un score ≥9 se asoció con una mayor mortalidad (85.7%, HR = 19,2 (IC 95: 2,3–163,3), p <0,001) (20).

Una cohorte europea confirma que la mortalidad en cirróticos con COVID-19 es alta: 34% en los primeros 30 días de evolución (21). En pacientes con COVID-19, la mortalidad a 30 días fue menor en no cirróticos que en cirróticos (18% [IC 95% 15-22] frente a 34% [IC 95% 23-49], p =0,035). Para evaluar el impacto de la infección por COVID se comparó la mortalidad a 30 días en pacientes cirróticos con infecciones bacterianas, siendo del 34% (IC 95% 23-49;) en los pacientes con COVIDy del 17% (IC95% 8-32 p = 0,03) en las infecciones bacterianas. En estos pacientes un score de MELD ≥15 y un score de CLIF-OF >9 al ingreso se asociaron con mayor mortalidad (21).

Datos preliminares en 152 pacientes de los registros internacionales COVID-Hep.net y COVIDCirrhosis.org confirmaban la mayor mortalidad en pacientes cirróticos comparados con pacientes con hepatopatías crónicas no cirróticas y la asociación entre la severidad de la hepatopatía (según scores de Child Pugh y MELD) y el mayor riesgo de muerte (22). En la última actualización de este registro se incluyeron 745 pacientes (23). En esta cohorte la mortalidad fue del 32% en pacientes con cirrosis en comparación con el 8% en aquellos sin cirrosis (p <0,001). La mortalidad en los pacientes con cirrosis aumentó según la clase de Child-Pugh (A [19%], B [35%], C [51%]). Después de ajustar las características basales, los factores asociados con la muerte fueron la edad (OR 1,02; 1,01-1,04), score de Child-Pugh A (p 1,90; 1,03-3,52), B (p 4,14; 2,4- 7,65), o C (p 9,32; 4,80-18,08) y enfermedad hepática relacionada con el alcohol (p 1,79; 1,03-3,13). La mortalidad en pacientes con score Child-Pugh B (+ 20.0% [8.8% -31.3%]) y C (+ 38.1% [27.1% -49.2%]) fue significativamente mayor en aquellos sin cirrosis (23).

Finalmente, un estudio de Estados Unidos muestra que los pacientes con cirrosis y COVID-19 tienen una mayor mortalidad en comparación con los pacientes con COVID-19 (30% *vs*. 13%, p = 0,03). A diferencia de otros estudios en este no se vieron diferencias en la mortalidad entre los pacientes con cirrosis y COVID-19 y los pacientes con cirrosis hospitalizados por otras causas (30% *vs*. 20%, p = 0,16).

Mecanismos de la injuria hepática

Hay una serie de posibles contribuyentes a los elevados niveles de enzimas hepáticas en COVID-19. Los resultados de biopsia hepática en pacientes con SARS-CoV-2 se han caracterizado por hallazgos inespecíficos, incluida la esteatosis, inflamación leve lobulillar y/o portal, y patología vascular (25). En la mayoría de los casos, las alteraciones bioquímicas son probablemente multifactoriales con contribuciones potenciales de la respuesta inflamatoria inmunomediada, hepatotoxicidad por fármacos, congestión hepática y la posible infección directa de hepatocitos.

El virus SARS-CoV-2 puede entrar al hígado a través de los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) y otros receptores ubicados en los hepatocitos o en las células epiteliales biliares y producir la infección de estas células (26). Ante una respuesta subóptima del sistema inmune que no puede eliminar el virus por completo, esto conduce a una replicación persistente del virus e inflamación de las células infectadas (26). Si bien los estudios de histología hepática son muy escasos, hay alguna evidencia de que sugiere en daño directo del hepatocito por el virus (27).

El síndrome de liberación de citoquinas es considerado una de las causas principales de muerte en las infecciones por SARS-CoV y MERS CoV. La liberación de IL-6 y otras citoquinas llevarían a un estado de hiperinflamación e injuria hepática (27). La injuria hepática en la "tormenta de citoquinas" puede producirse por diversos mecanismos: disfunción vascular, hipoperfusión y estrés oxidativo; desbalance en el sistema renina-angiotensina-aldosterona; y disfunción endotelial y de las células de Kupffer y microtrombosis asociado a lesión por isquemia y/o hipoxia-reperfusión hepática (28).

Otro de los mecanismos de injuria es la toxicidad por fármacos

Algunos tratamientos específicos de COVID-19 han sido implicados en casos de lesión hepática inducida por fármacos, incluyendo lopinavir–ritonavir, tocilizumab y remdesivir (25). Además, hay que sumar a estos todos los fármacos que se utilizan en el tratamiento de un paciente crítico incluyendo antibióticos, analgésicos, etcétera.

Vacuna en pacientes con hepatopatías crónicas

Actualmente hay varias vacunas COVID-19 disponibles y muchas más en desarrollo, con diferentes mecanismos de acción incluyendo ARNm, vectores adenovirales, virus inactivados y proteínas recombinantes. La disponibilidad de estas varia de país a país. En general estas vacunas son eficaces y seguras en personas sanas y en personas con distintas comorbilidades.

Las principales sociedades científicas que estudian las enfermedades hepáticas han publicado sus recomendaciones sobre la vacunación en estos pacientes (29, 30).

Según el conocimiento actual, no hay evidencia que contradigan la seguridad e inmunogenicidad de las vacunas aprobadas actualmente en pacientes con enfermedad hepática crónica, cáncer hepatobiliar o en pacientes inmunodeprimidos con un trasplante de hígado. Dado que alto riesgo de consecuencias graves para la salud del COVID-19 en estos pacientes y el potencial beneficio de la vacuna para los pacientes de mayor riesgo, es probable estos que superen los riesgos asociados con la vacunación.

Por lo tanto, se recomienda la vacunación contra el SARS-CoV-2 en pacientes con: cirrosis o descompensación hepática, cáncer hepatobiliar, enfermedades hepáticas crónicas y riesgo factores de COVID-19 grave y trasplante hepático con factores de riesgo de COVID-19 severo. Se recomienda también no suspender tratamientos antivirales (HBV, HCV), ni los tratamientos inmunosupresores ni los tratamientos oncológicos para aplicar la vacuna (29, 30).

Conclusiones

La pandemia por COVID-19 ha venido para quedarse por un tiempo largo. Esto ha producido grandes cambios en la atención de pacientes con enfermedades hepáticas. Hemos aprendido que el SARS-CoV-2 puede generar alteraciones en los parámetros bioquímicos hepáticos por múltiples mecanismos. Si bien existe la injuria directa, lo más probables es que el hígado sea un componente más de un síndrome de respuesta inflamatorio sistémico. La alteración de los parámetros bioquímicos hepáticos es un indicador de mal pronóstico en los pacientes con COVID-19. La preexistencia de una hepatopatía crónica en estadio de cirrosis (especialmente si está descompensada) es un factor asociado con mayor morbimortalidad. Es fundamental vacunar a todos los pacientes con hepatopatías crónicas ya que éstos tienen un mayor riesgo que otros pacientes sin estas enfermedades.

Referencias

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, *et al.* A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020; 382: 727-733. DOI:10.1056/NEJMoa2001017.

2. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. [cited 22 Apr 2020]. Available: https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-COVID-19---11-march-2020. https://coronavirus.jhu.edu/map.html Acceso: 19 de marzo de 2021.

3. People Who Are at Higher Risk for Severe Illness | CDC [Internet]. Disponible en: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-at-higher-risk.html Acceso: 19 de marzo de 2021.

4. Fix OK, Hameed B, Fontana RJ, *et al.* Clinical Best Practice Advice for Hepatology and Liver Transplant Providers During the COVID-19 Pandemic: AASLD Expert Panel Consensus Statement. *Hepatology*. 2020; 72: 287-304.

5. Boettler T, Newsome PN, Mondelli MU, *et al.* Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper. *JHEP Rep*. 2020; 2: 100113.

6. APASL COVID-19 Task Force, Lau G, Sharma M. Clinical practice guidance for hepatology and liver transplant providers during the COVID-19 pandemic: APASL expert panel consensus recommendations. *Hepatol Int*. 2020; 14: 415-428.

7. Keesara S, Jonas A, Schulman K. COVID-19 and Health Care's Digital Revolution. *N Engl J Med*. 2020; 382: e82.

8. Zhang C, Shi L, Wang F-S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020; 5: 428-430.

9. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; 382: 1708-1720.

10. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395: 497-506.

11. Shi H, Han X, Jiang N, *et al.* Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20: 425-434.

12. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, *et al.* Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 2020; 323: 2052-2059.

13. Mendizabal M, Piñero F, Ridruejo E, *et al.* Prospective Latin American cohort evaluating outcomes of patients with COVID-19 and abnormal liver tests on admission. *Ann Hepatol*. 2021; 21: 100298.

14. Sharma A, Jaiswal P, Kerakhan Y, *et al.* Liver disease and outcomes among COVID-19 hospitalized patients - A systematic review and meta-analysis. *Ann Hepatol*. 2021; 21: 100273.

15. Bangash MN, Patel J, Parekh D. COVID-19 and the liver: little cause for concern. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020; 5: 529-530.

16. Cai Q, Huang D, Yu H, Zhu Z, Xia Z, Su Y, *et al.* Characteristics of Liver Tests in COVID-19 Patients. *J Hepatol*. 2020; 73: 566-574.

17. Gacouin A, Locufier M, Uhel F, Letheulle J, Bouju P, Fillatre P, *et al.* Liver Cirrhosis is Independently Associated With 90-Day Mortality in ARDS Patients. *Shock*. 2016; 45: 16-21.

18. Mendizabal M, Ridruejo E, Piñero F, *et al.* Comparison of different prognostic scores for patients with cirrhosis hospitalized with SARS-CoV-2 infection. *Ann Hepatol*. 2021; (en prensa).

19. Sarin SK, Choudhury A, Lau GK, *et al*; APASL COVID Task Force, APASL COVID Liver Injury Spectrum Study (APCOLIS Study-NCT 04345640). Pre-existing liver disease is associated with poor outcome in patients with SARS-CoV-2 infection; The APCOLIS Study (APASL COVID-19 Liver Injury Spectrum Study). *Hepatol Int*. 2020; 14: 690-700.

20. Iavarone M, D'Ambrosio R, Soria A, *et al.* High rates of 30-day mortality in patients with cirrhosis and COVID-19. *J Hepatol*. 2020; 73: 1063-1071.

21. Moon AM, Webb GJ, Aloman C, *et al.* High mortality rates for SARS-CoV-2 infection in patients with pre-existing chronic liver disease and cirrhosis: Preliminary results from an international registry. *J Hepatol*. 2020; 73: 705-708.

22. Marjot T, Moon AM, Cook JA, *et al.* Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with chronic liver disease: An international registry study. *J Hepatol*. 2021; 74: 567-577.

23. Bajaj JS, Garcia-Tsao G, Biggins SW, *et al.* Comparison of mortality risk in patients with cirrhosis and COVID-19 compared with patients with cirrhosis alone and COVID-19 alone: multicentre matched cohort. *Gut*. 2021; 70: 531-536.

24. Marjot T, Webb GJ, Barritt AS 4th, Moon AM, *et al.* COVID-19 and liver disease: mechanistic and clinical perspectives. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021; online ahead of print.

25. Li D, Ding X, Xie M, Tian D, Xia L. COVID-19-associated liver injury: from bedside to bench. *J Gastroenterol*. 2021; 56: 218-230.

26. Wang Y, Liu S, Liu H, *et al.* SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. *J Hepatol*. 2020; 73: 807-816.

27. Anirvan P, Narain S, Hajizadeh N, *et al.* Cytokine-induced liver injury in coronavirus disease-2019 (COVID-19): untangling the knots. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021; Publish Ahead of Print.

28. Cornberg M, Buti M, Eberhardt CS, Grossi PA, Shouval D. EASL position paper on the use of COVID-19 vaccines in patients with chronic liver diseases, hepatobiliary cancer, and liver transplant recipients. *J Hepatol*. 2021; 74: 944-951

29. Fix OK, Blumberg EA, Chang KM, *et al*; AASLD COVID-19 Vaccine Working Group. AASLD Expert Panel Consensus Statement: Vaccines to Prevent COVID-19 Infection in Patients with Liver Disease. *Hepatology*. 2021. Epub ahead of print.

COVID-19 e impacto en nuestros pacientes pos-trasplantados. ¿Qué debemos vigilar?

Agustina Giménez, Manuel Mendizabal

Introducción

El síndrome agudo respiratorio severo causado por el coronavirus 2 (SARS-CoV-2, por sus siglas en inglés) ha causado enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), generando una urgencia en salud pública a nivel mundial. Con una mortalidad global que prácticamente ha alcanzado los 3 millones de personas, obligó al sistema de salud a buscar respuestas terapéuticas y preventivas de manera apremiante. La infección por COVID-19 puede cursar de manera asintomática, leve o con manifestaciones graves; asociándose ésta última a la presencia de factores de riesgo como edad avanzada, obesidad, comorbilidades respiratorias y cardiovasculares (1).

Según datos de cepas de coronavirus previas (MERS-CoV y SARS-CoV), se ha planteado la hipótesis de que el COVID-19 tenga una fase de la replicación viral inicial y una segunda fase caracterizada por el aclaramiento viral como resultado de la respuesta inmune adquirida. Esta última puede eventualmente desencadenar una desregulación de las células T CD4+, activación de células T CD8+ y macrófagos, generando una tormenta de citoquinas y un síndrome hiperinflamatorio que se cree, estaría relacionada con la carga viral y el compromiso del tracto respiratorio inferior, generando así formas más severas de enfermedad (2). Esto sugiere que la inmunidad adaptativa es fácilmente inducida y contribuye al control viral en la mayoría de los infectados. Sin embargo, en algunos pacientes, se desencadena una tormenta de citoquinas que media la inflamación pulmonar severa y generalizada sistémica.

En los receptores de trasplantes de órganos sólidos (TOS), el grado de inmunosupresión se correlaciona con la gravedad de diversas enfermedades infecciosas, lo que llevó a la especulación inicial de que el receptor de TOS puede ser más propenso a presentar un curso grave de infección por COVID-19. Sin embargo, aunque el riesgo de mortalidad en los receptores de TOS parecería ser mayor que en la población general, esto no se ha podido comprobar de forma universal (2).

Se especula que las altas dosis de inmunosupresión en la infección reciente podrían retrasar la inducción de inmunidad específica, generando un insuficiente control de carga viral con la consecuente detección prolongada de ARN viral después del inicio de la enfermedad; en periodos alejados de la enfermedad los inmunosupresores pueden ser beneficiosos para suprimir los procesos proinflamatorios, apoyar la inactivación funcional y contraer inmunidad celular. Los inhibidores de calcineurina suprimen la activación de las células T, disminuyendo así la secreción de citoquinas como TNF alfa e interferón gama, pudiendo mitigar los estadios severos de la infección.

Es entonces el objetivo de esta revisión describir el impacto del COVID-19 en aquellos sujetos que recibieron un TOS, enfocados específicamente en los receptores de un trasplante hepático (TH).

Impacto de COVID y trasplante

Desafortunadamente, la pandemia por COVID-19 tuvo un impacto negativo inmediato en la tasa de ablación y trasplante, así como también en el ingreso a lista de espera. En el epicentro italiano se evidenció una disminución del 25% en la donación a nivel nacional. España experimentó una disminución de casi ocho veces en la actividad de trasplantes. Francia, los Países Bajos y el Reino Unido también sufrieron caídas sustanciales del 50% a 90% en la donación durante los meses pico de COVID-19 (2). En cuanto a EE.UU., el registro nacional de trasplantes (United Network for Organ Sharing, UNOS) comparó los trasplantes mensuales en enero y febrero de 2020 con los realizados en abril de 2020 demostraron una disminución del 35.9% en órganos trasplantados (3).

En Argentina la situación ha sido aún más dramática. Entre el 20 de marzo y el 15 de agosto del año 2020, el número de denuncias por donante cadavérico se redujo en 62% comparado con igual periodo de 2019. La donación efectiva de órganos se redujo en promedio a 59% para todos los órganos, comparándolo con el mismo periodo del año previo. Llamativamente, la mortalidad en lista de espera hepática no ha aumentado, en el periodo analizado siendo del 28%, en comparación con un 32% en 2020. Se especula que esto se debe a la menor inscripción de pacientes en lista de espera (4).

En resumen, la procuración de órganos se vio sensiblemente afectada a nivel mundial, con distintas estrategias para sobreponerse a este desafío. Ciertamente los países con mayores recursos económicos han podido hacer frente a este escenario de manera más rápida y ordenada.

Impacto clínico de infección por SARS-CoV2 en trasplantados de órganos sólidos

En el inicio de la pandemia se consideró a los TOS como una población de riesgo para el COVID-19. El tiempo ha demostrado que esta suposición es controvertida. Si bien los reportes iniciales describían una mayor mortalidad en esta población, estudios más recientes que incluyeron un mayor número de pacientes no describieron una mortalidad significativamente superior en los TOS que en la población general (5, 6).

En los TOS, la fiebre sigue presentándose como el síntoma principal (61-83%) seguido de tos (45-75%) y mialgias (37%) (2). En cuanto a los síntomas gastrointestinales, la diarrea es el más frecuente, evidenciándose mayor proporción en pacientes TH que en la población general (22-57%), sobre todo en los que se encontraban bajo tratamiento con micofenolato, mientras que los síntomas respiratorios no difieren en comparación con la población general (6). Un registro internacional comparó la evolución de los pacientes que recibieron un TH y presentaron infección por COVID-19 con la población general (7). En este estudio, la proporción de pacientes hospitalizados fue similar en la cohorte de TH y la población general, pero la proporción de pacientes admitidos en la unidad de cuidados intensivos (UCI) (28% *vs.* 8%; p<0.0001), y que recibieron asistencia ventilatoria mecánica (20% *vs.* 5%; p<0.0001) fue superior en los sujetos que recibieron un TH que en aquellos que no. Los autores especulan que esta diferencia se debe principalmente a que en el grupo control hubo un 21% de pacientes que presentaban indicación de ser admitidos en UCI pero que en ese momento fue considerado inapropiado. A pesar de estos hallazgos, la

Tabla 1. Mortalidad de los principales registros de trasplante.

AUTOR [REF.]	POBLACIÓN	N	MORTALIDAD
Kates [10]	Registro prospectivo EE.UU. (TOS)	482	18.7%
Belli [6]	Registro Europeo de Trasplante Hepático	243	20.2%
Colmenero [5]	Registro Español de Trasplantados Hepáticos	111	14.8%
Webb [7]	COVID-HEP SECURE-Cirrhosis	151	19%

Abreviaturas: TOS (trasplante de órganos sólidos).

mortalidad en el grupo de TH fue significativamente menor que en la cohorte control (19% *vs.* 27%; p=0.046) (7).

En los pacientes que recibieron un TH, el aumento de transaminasas es una causa de alerta importante ya que puede asociarse con un posible rechazo celular agudo. La lesión hepatocelular fue evidenciada en la población general con infección por COVID-19 en rango variable (14-54%), no pudiéndose discriminar entre aquellos en los cuales se debía a una lesión directa mediada por el virus y en cuántos a causas secundarias como farmacológicas o SIRS, ya que los hallazgos anatomo-patológicos evidenciaron cambios inespecíficos como esteatosis microvesicular y actividad inflamatoria portal y lobulillar leve (8, 9). En un registro español que incluyó pacientes que recibieron TH, la alteración en el hepatograma se observó en un 14.7%, y solo el 2.7% evidenció rechazo de injerto, sin pérdida de este. Los autores destacaron que dicho hallazgo estaba relacionado a pacientes que suspendieron la inmunosupresión (5). La principal causa de muerte en esta población fue la disfunción ventilatoria (77.6%), similar a la población general.

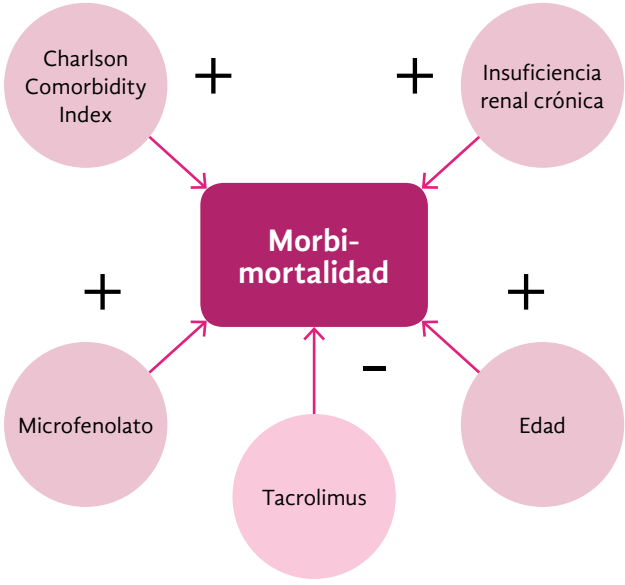
Al igual que en la población general, los receptores de un TH pueden presentar comorbilidades que se asocian con una peor evolución. En pacientes TH los factores que se asociaron de manera significativa a una mayor mortalidad a 28 días, fueron la edad avanzada (mayor a 65 años), insuficiencia renal crónica, obesidad, diabetes mellitus, enfermedades pulmonares crónicas y neoplasias no hepáticas, así como también la presencia de neumonía y linfopenia al momento del diagnóstico (6). A su vez, el tipo de inmunosupresores utilizados, la necesidad de más de un inmunosupresor y el tiempo desde el trasplante no se asociaron de forma independiente con una mayor mortalidad (10). La Tabla 1 resume la mortalidad de los principales registros de trasplante. En la Figura 1 se describen los principales factores que afectarían la evolución de los receptores de un TH.

Manejo de la inmunosupresión en trasplantados hepáticos con COVID-19

En los pacientes TOS que desarrollan una infección viral la inmunosupresión suele modificarse. Los trasplantólogos usualmente suspenden los antimetabolitos y/o reducen la dosis de los inhibidores de calcineurina con la intención de restituir la inmunidad antiviral y lograr controlar la infección. En aquellos pacientes con COVID-19 el manejo de la inmunosupresión representa un desafío, ya que los cuadros más severos de COVID-19 se producen por un desbalance en la respuesta del huésped manifestada por una baja expresión de interferón y una alta expresión de citoquinas proinflamatorias (11). Teóricamente, mantener la inmunosupresión con la inhibición de las células T tendría un efecto beneficioso reduciendo la respuesta inflamatoria. De todas maneras, el beneficio de la inmunosupresión en pacientes con COVID-19 se vería contrarrestado por la alta tasa de comorbilidades que presentan los receptores de TOS.

La experiencia reportada en receptores de TOS demostró que los inhibidores de calcineurina fueron suspendidos en 18%-29% y los antimetabolitos en el 66%-88% de los pacientes durante el curso de la infección por COVID-19 (2). Un registro prospectivo español evaluó las características clínicas y la evolución de los receptores de un TH diagnosticados con COVID-19. Los autores concluyeron que los pacientes que recibían micofenolato, en especial dosis mayores a 1000 mg/día, presentaban un riesgo aumentado de desarrollar COVID-19 severo. Por el contrario, esta

Figura 1. Los principales factores de riesgo que afectarían la evolución de los receptores de un trasplante hepático.



asociación no se evidenció con el uso de otros inmunosupresores como los inhibidores de calcineurina o mTOR (5). Estos resultados podrían explicarse con base en los diferentes mecanismos de acción de los distintos inmunosupresores. El micofenolato posee un efecto citostático sobre los linfocitos activados, que sumado al efecto citotóxico directo del virus SARS-CoV-2 sobre los linfocitos, particularmente los CD8+, justifica una mayor linfopenia sumado a una reconstitución inmune aberrante. En cambio, los inhibidores mTOR aumentan la calidad y funcionalidad de las células T de memoria y disminuyen la replicación viral de diferentes virus como el citomegalovirus, Eptein-Barr, virus herpes y virus de inmunodeficiencia humana (12). A su vez, los inhibidores de la calcineurina han demostrado *in vitro* efectos antivirales sobre el coronavirus, lo cual podría disminuir la tormenta de citoquinas y evitar formas severas (13). Recientemente, el registro europeo de TH reportó la evolución de 243 pacientes que recibieron un TH. Los autores reportaron que el uso de tacrolimus se asoció con una mejor evolución, teniendo un impacto positivo en la sobrevida (6). El debate sobre el uso de inmunosupresores en esta población se mantiene. Un estudio reciente analizó los registros COVID-Hep/SECURE-Cirrhosis y el Registro Español concluyendo que el tipo de inmunosupresión no impactaría en la mortalidad, pero sí se mantienen factores de riesgos ya conocidos como la edad y el índice de comorbilidad de Charlson (14). La Figura 2 describe la adaptación del algoritmo propuesto por el Registro Español para el manejo de la inmunosupresión en receptores de TH diagnosticados con COVID-19.

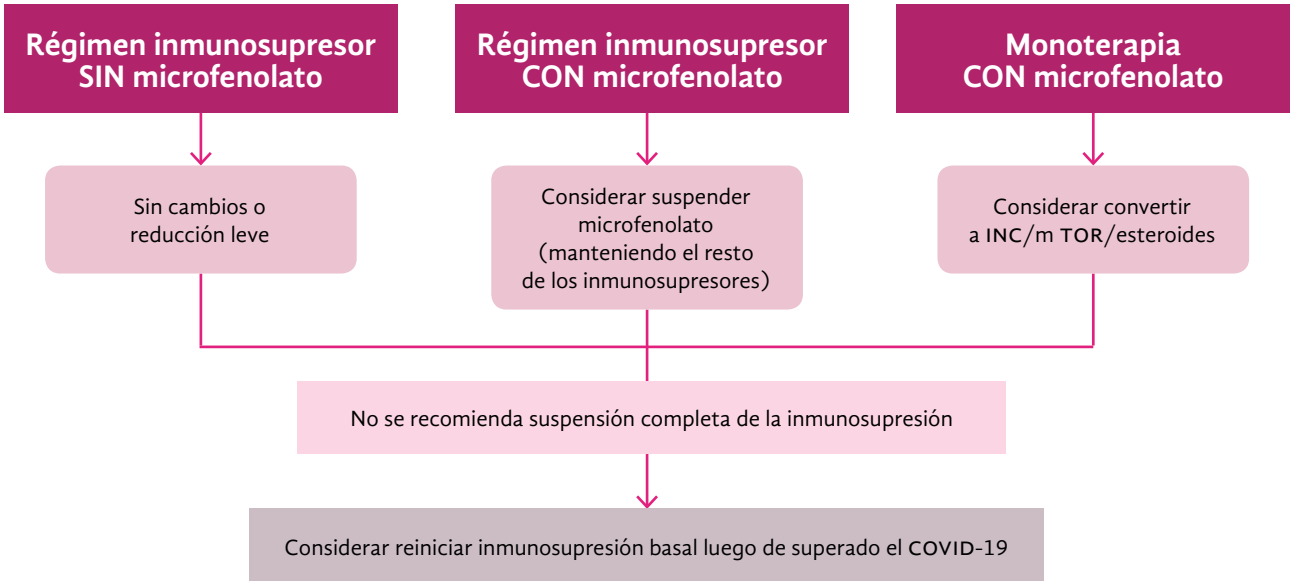
Otro punto para tener en cuenta en esta población es el potencial aumento de la tasa de rechazo celular agudo. Esto podría ser la consecuencia de un menor uso de inmunosupresión en el contexto de la pandemia. Además, podría haber un seguimiento subóptimo de estos pacientes durante la pandemia lo que conllevaría a un monitoreo defectuoso de los niveles de inmunosupresión. Igualmente, muy pocos estudios evaluaron la tasa de rechazo agudo asociado a COVID-19 y el manejo de la inmunosupresión durante la infección (10). El Registro Europeo de TH reportó tan solo 3 pacientes con rechazo celular agudo de los 243 incluidos en el análisis (6). Otra causa que podría explicar la baja tasa de rechazo celular en esta población es el uso de corticoesteroides como parte del tratamiento integral de pacientes con COVID-19 severo. En cualquier caso, el manejo complejo de la inmunosupresión durante el curso de la infección por COVID-19 debe ser abordado de manera multidisciplinaria por trasplantólogos, intensivistas e infectólogos.

¿Qué sabemos de la vacuna en esta población?

Los esfuerzos mundiales en el desarrollo y la evaluación clínica de las vacunas contra el SARS-CoV-2 han avanzado a un ritmo sin precedentes. Se están explorando varios tipos de vacunas, incluidos virus completos, atenuados o inactivados, vacunas de proteínas o péptidos, vectores virales o ácidos nucleicos virales con perfiles de seguridad e inmunogenicidad prometedores, y actualmente se están realizando grandes estudios de fase 3 en todo el mundo. Todos los tipos de vacunas impresionan ser prometedores para su aplicación en los receptores de TOS. Aunque los datos de seguridad y eficacia con las vacunas disponibles en esta población son limitados, se presume que los eventos adversos no serían más frecuentes ni se espera que la eficacia sea menor que en la población general; sin embargo, aún se necesitan estudios prospectivos adicionales (15, 16).

Actualmente, se recomienda vacunar a los pacientes receptores de un TH entre los 3-6 meses posteriores al trasplante, donde la inmunosupresión es menor (15). De todas maneras, la durabilidad de los anticuerpos genera-

Figura 2. Adaptación del algoritmo propuesto por el Registro Español para el manejo de la inmunosupresión en receptores de trasplante hepático diagnosticados con COVID-19.



dos por exposición aún no está establecido, se cree sobre todo en pacientes asintomáticos, que los niveles de IgG e IgM pueden disminuir alcanzados los 6 meses. En cuanto a la inmunidad post vacuna aun no contamos con ensayos comerciales capaces de medir respuesta de células T del huésped. Un estudio reciente describió la respuesta inmunogénica en 436 receptores de TOS que recibieron una dosis de las vacunas con ARN mensajero (17). La mayoría de los participantes no desarrollaron una gran cantidad de anticuerpos si uno los compara con los registros históricos de la población general. Igualmente, los pacientes más jóvenes, aquellos que no recibían antimetabolitos como inmunosupresor y los que recibieron la vacuna mRNA-1273 (Moderna) impresionaron desarrollar mayores niveles de anticuerpos. Se esperan ensayos en pacientes que hayan recibido las dos dosis, por lo tanto, aún se debe insistir que tanto posterior a la exposición como a la vacuna se mantengan medidas de prevención primarias como el uso de barbijo y lavado de manos frecuente.

Conclusiones

El SARS-CoV-2 y la pandemia de COVID-19 han tenido un impacto significativo en el mundo y en los receptores de TOS en particular. A medida que obtengamos más información sobre la patogénesis del virus y su impacto inmunológico, las terapias emergentes requerirán una evaluación específica en los receptores de TOS, una población en la que el equilibrio entre el control viral, la activación inmunitaria y la preservación de la función del injerto requiere una evaluación cuidadosa. Seguirán existiendo desafíos durante esta pandemia, no sólo para la disponibilidad de recursos, sino también para saber el impacto real de la potencial transmisión de COVID-19 en donantes y la mejor selección de candidatos.

Referencias

1. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, *et al.* Features of 20 133 UK patients in hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: Prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020; 369: 1-12.

2. Danziger-Isakov L, Blumberg EA, Manuel O, *et al.* Impact of COVID-19 in solid organ transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2021; 21: 925-937.

3. Cholankeril G, Podboy A, Alshuwaykh O. Early impact of COVID-19 on solid organ transplantation in the United States. *Transplantation.* 2020; 104: 2221-2224.

4. Gondolesi G, Reyes-Toso M, Bisigniano L, *et al.* Impact of COVID-19 pandemic in liver transplantation in Argentina. Other collateral damage. *Med.* (Buenos Aires) 2020; 80: 71-82.

5. Colmenero J, Rodríguez-Perálvarez M, Salcedo M, *et al.* Epidemiological pattern, incidence, and outcomes of COVID-19 in liver transplant patients. *J. Hepatol.* 2021; 74: 148-155.

6. Belli LS, Fondevila C, Cortesi PA, *et al.* Protective role of tacrolimus, deleterious role of age and comorbidities in liver transplant recipients with COVID-19: results from the ELITA/ELTR multi-center European study. *Gastroenterology.* 2021; 160: 1151-1163.

7. Webb GJ, Marjot T, Cook JA, *et al.* Outcomes following SARS-CoV-2 infection in liver transplant recipients: an international registry study. L*ancet Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 5: 1008-1016.

8. Mendizabal M, Piñero F, Ridruejo E, *et al.* Prospective Latin American cohort evaluating outcomes of patients with COVID-19 and abnormal liver tests on admission. *Ann. Hepatol.* 2021; 21:100298.

9. Kates O, Fisher C, Rakita R, *et al.* Use of SARS-CoV-2 infected deceased organ donors: Should we always "just say no?" *Am. J. Transplant.* 2021 (in press).

10. Kates OS, Haydel BM, Florman SS, *et al.* Coronavirus Disease 2019 in Solid Organ Transplant: A Multicenter Cohort Study. *Clin. Infect. Dis.* 2020; 6174: 1-10.

11. Blanco-Melo D, Nillson-Payant B, Liu W. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell.* 2020; 181: 1036-1045.

12. Bowman L, Brueckner AJ, Doligalski C. The role of mTOR inhibitors in the management of viral infections: a review of current literature. *Transplantation.* 2018; 102: S50-S59.

13. Willcombe M, Thomas D, McAdoo S. COVID-19 and calcineurin inhibitors: should they get left out in the storm? *J Am Soc Nephrol* 2020; 31: 1145-1146.

14. Webb GJ, Moon AM, Barnes E, *et al.* Age and comorbidity are central to the risk of death from COVID-19 in liver transplant recipients. *J. Hepatol.* 2021 (in press).

15. Fix OK, Blumberg EA, Chang K, *et al.* AASLD Expert Panel Consensus Statement: Vaccines to Prevent COVID-19 Infection in Patients with Liver Disease. Accessed at: https://www.aasld.org/sites/default/files/2021-03/.

16. Cornberg M, Buti M, Eberhardt CS, *et al.* EASL position paper on the use of COVID-19 vaccines in patients with chronic liver diseases, hepatobiliary cancer and liver transplant recipients. *J. Hepatol.* 2021; 74: 944-951.

17. Boyarsky BJ, Werbel WA, Avery RK, *et al.* Immunogenicity of a Single Dose of SARS-CoV-2 Messenger RNA Vaccine in Solid Organ Transplant Recipients. *JAMA* 2021; 2-4.

Capítulo | 7

Panorama epidemiológico general del COVID-19 en México y el mundo

Juan Miguel Abdo Francis,
Jorge Miguel Abdo Rodríguez

La pandemia de síndrome respiratorio agudo por el nuevo coronavirus tipo 2 (SARS-COV-2) ha sido uno de los retos más grandes afrontados por la humanidad en el siglo XXI. En este capítulo abordaremos de manera general la pandemia, haciendo especial hincapié en el virus, su origen y los mecanismos de transmisión. Al mismo tiempo, revisaremos el desarrollo de la pandemia a escala mundial, su impacto en México y la situación médica actual. A su vez, analizaremos el futuro de la pandemia: Los esquemas de vacunación y el síndrome post-COVID.

El SARS-COV-2

El nuevo coronavirus causante de la pandemia por COVID-19 es un virus desconocido; sin embargo, no es el primer brote conocido de coronavirus ni de SARS-COV. En 2002, la Organización Mundial de la Salud detectó el primer brote por una cepa de coronavirus causante de síndrome respiratorio agudo (SARS, por sus siglas en inglés). Este primer brote, originando en la provincia de Cantón, China, se propagó con rapidez a las demás provincias y a las regiones vecinas de Hong Kong y Vietnam; su pico de contagio fue de cerca de 8 500 infectados, con poco esparcimiento a escala mundial y una mortalidad de 10%.

Otro virus destacado de la familia del coronavirus es el causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-COV), aislado en 2012 en la península arábiga e identificado por la OMS como virus con potencial pandémico. Al igual que en la pandemia de

2002, se identificó al murciélago como el posible reservorio natural de la enfermedad.

La primera aparición notificada de SARS-COV-2 fue en Wuhan, China, el 31 de diciembre de 2019, con lo que empezó una carrera contra el tiempo para conocerlo a conciencia. Los esfuerzos científicos y tecnológicos permitieron que, desde inicios de la crisis, se secuenciara el genoma completo del virus obtenido de cinco pacientes chinos con sintomatología característica. Gracias a ello pudimos tener un retrato del enemigo al que nos enfrentamos.

El SARS-COV-2 presenta 79.5% de genes compartidos con las cepas conocidas de SARS-COV. No sólo ello, este betacoronavirus tiene cepas genéticas que corresponden a aquellas originadas en murciélagos, su aparente reservorio natural. Estudios posteriores aislaron una cepa de betacoronavirus con una similitud de 99% con los de pangolines y a partir de ello se estableció como teoría una ruta de reservorios animales murciélago-pangolín-humano.

El COVID-19 se transmite por fómites y gotas durante contacto cercano entre población no infectada e infectada, tanto sintomática como asintomática. Su estructura le permite no limitar el contagio al sistema respiratorio, ya que se identificó replicación en el epitelio intestinal de pacientes infectados. A su vez, se ha establecido la potencial transmisión vertical en mujeres embarazadas con alta carga viral.

El desarrollo de la pandemia a escala mundial

Diversos factores provocaron una pandemia que progresó de manera rápida y se convirtió en una amenaza a la estabilidad de los sistemas de salud a escala mundial. La infección por SARS-COV-2 se debe a un patógeno nuevo, transmisible fácilmente de persona a persona, que puede desarrollar cuadros graves, sin inmunidad en la población mundial y sin un tratamiento dirigido disponible.

Desde el inicio de la pandemia, y al ver el rápido aumento de los casos en China, se esperaba que traspasara fronteras internacionales y el virus llegara y afectara a prácticamente cualquier país. Si consideramos que China es uno de los países más interconectados del mundo, y que entre las características de este patógeno está que su periodo de incubación es de apenas 7-14 días, y un alto porcentaje de las personas contagiadas es asintomático, es fácil prever el elevado riesgo de propagación. Por lo anterior, la OMS publicó, el 5 de enero de 2020, su primera notificación de la aparición de un virus con potencial pandémico, así como las guías iniciales para el manejo de casos basándose en la experiencia de los virus SARS y MERS. Sin embargo, el virus se difundió a una velocidad descontrolada.

En sólo 10 días se reportó el primer caso fuera de China, en Tailandia. Para febrero de 2020 ya había casos reportados en Medio Oriente, Europa y Estados Unidos. Para marzo de 2020 prácticamente todos los continentes se encontraban afectados y se comenzaron a reportar las primeras muertes a escala mundial. El día 11 de ese mismo mes, la OMS declaró que se trataba de una pandemia de COVID-19.

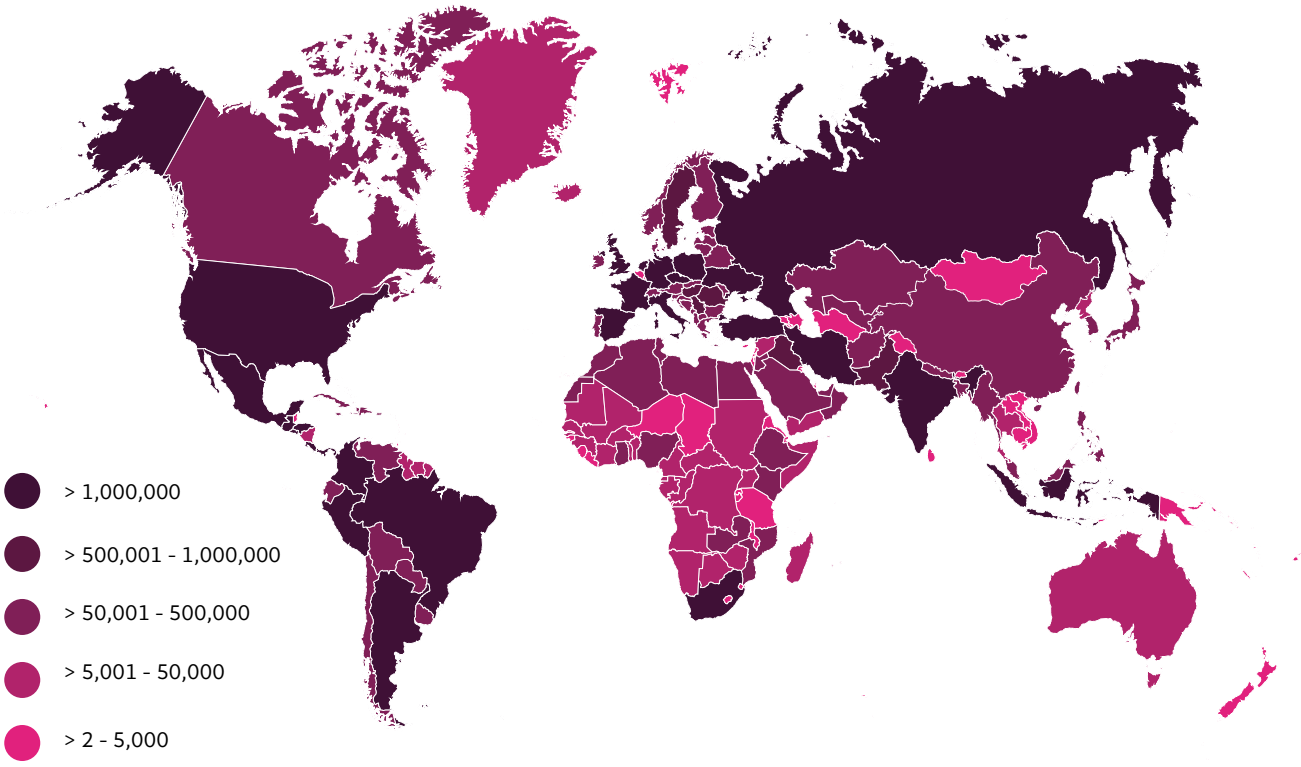
Los esfuerzos mundiales se enfocaron en tres objetivos principales: controlar la transmisión, aplanar la curva epidemiológica y disminuir el impacto económico y social. Para controlar la transmisión, tanto la OMS como los gobiernos de cada país establecieron medidas preventivas que incluyeron distanciamiento social, uso de mascarillas en público, ventilación y filtrado de aire, lavado de manos, cubrirse la boca al estornudar o toser, desinfectar superficies y monitorear y aislar a las personas expuestas o sintomáticas. A falta de un tratamiento efectivo, y ante la perspectiva de una espera estimada de un año para el desarrollo de las primeras vacunas, el distanciamiento social y las medidas generales fueron las herramientas más efectivas para el manejo inicial de la pandemia. Varios países agregaron a sus medidas restricciones de viaje por aire y tierra, encierros obligatorios, controles de peligros en el lugar de trabajo y cierres de instalaciones.

Sin embargo, los esfuerzos preventivos se vieron contrarrestados por la falta de rigor en la instrumentación de las medidas preventivas de manera uniforme. Países como Estados Unidos y Reino Unido han tenido picos consecutivos de casos que los han llevado a enfocar sus esfuerzos en aplanar las curvas de contagios para intentar frenar la saturación hospitalaria, tanto de camas de regulares como de terapia intensiva.

Como menciona Saracci, este esfuerzo por disminuir la saturación hospitalaria, en vez de frenar la incidencia de casos, creó un círculo vicioso. La solución de emergencia para evitar el colapso de los servicios hospitalarios de cuidados críticos debido a la afluencia de pacientes, ha sido imponer medidas de cuarentena masiva de rigor variable en todos los países.

En áreas donde el número de casos nuevos y, en consecuencia, los pacientes que necesitan cuidados críticos han

Figura 1. Distribución mundial de casos acumulados de COVID-19.



Fuente: Coronavirus disease (COVID-19) Situation dashboard map provides the latest global numbers and numbers by country of COVID-19 cases on a daily basis, 14/mar/2021.

disminuido progresivamente a cifras de uno a dos dígitos, se está produciendo una relajación gradual del bloqueo, que ha llevado a un repunte de casos. Cabe destacar la situación de Estados Unidos, donde varios estados relajaron las medidas a pesar de la preocupante curva ascendente de casos; la prevención no era una prioridad constante y el objetivo de evitar la saturación de las camas de cuidados intensivos fracasó.

Además de lo anterior, es necesario analizar por qué la pandemia nos tomó desprevenidos, a pesar de los múltiples indicios que hubo en los últimos 20 años. Después de las pandemias de 2003 y 2012 se hicieron esfuerzos por identificar el origen de los diferentes virus con potencial pandémico encontrados en China; desde 2017 se conocía una población de murciélagos que habitaban en un sistema de cuevas localizado a menos de un kilómetro de la población humana más cercana. Es decir, si bien la prevención es una opción importante, no es un principio rector de elección y acción en el sistema de salud. El factor sorpresa se ha manifestado en la evolución de la pandemia, nadie sabe cómo evolucionará ni sus consecuencias económicas y sociales en el corto, mediano y largo plazos.

Hasta la semana epidemiológica número 10 de 2021 se han registrado 119,208,033 casos acumulados de COVID-19, lo que significa 1,530.21 casos por cada 100,000 habitantes a escala mundial. Están incluidas 2,642,566 defunciones en 222 países, territorios y áreas; los casos se han notificado en las seis regiones pertenecientes a la OMS (América, Europa, Asia Sudoriental, Mediterráneo Oriental, Pacífico Occidental y África). La región de la OMS que tiene más casos acumulados registrados es América (44.3%), seguida de Europa (34.4%), Asia Sudoriental (11.6%), Mediterráneo Oriental (5.8%), África (2.5%) y Pacífico Occidental (1.4%). En la semana 10 se registraron 3,028,716 casos adicionales, lo que significa 281,212 casos más respecto a los registrados en la semana nueve de 2021.

La pandemia en México

El desarrollo epidemiológico de la pandemia en México no fue muy diferente a los de otros países donde se contaba con la experiencia previa de pandemias de virus respiratorios, como la del H1N1 en 2009, aunque se subestimó el potencial del SARS-CoV-2 y su afectación aún más grave en pacientes con comorbilidades presentes en un gran porcentaje de la población mexicana, como lo son obesidad, diabetes, hipertensión y afectaciones renales.

El abordaje de la pandemia en México fue coordinado por el gobierno federal y el Consejo de Salubridad General (CSG), con el subsecretario de Prevención y Promoción de la Salud, Hugo López-Gatell, como vocero oficial. Si bien los primeros casos de COVID-19 fueron de personas provenientes del extranjero, el 28 febrero de 2020 se reportó el primer caso de un paciente mexicano que había viajado recientemente a Italia (uno de los primeros países europeos con casos confirmados de COVID-19) y quien presentó síntomas en la Ciudad de México.

La primera muerte se registró el 18 de marzo de 2020 y se desaprovechó la oportunidad de declarar un cierre temprano de fronteras y cuarentena, siguiendo el ejemplo de los países europeos y asiáticos que así lo hicieron, conforme el argumento de que no existía razón científica o de salud pública para suspender actividades laborales y escolares, debido a que la trasmisión era localizada en torno a los contactos, mas no generalizada.

Fue hasta el 30 de marzo de 2020 que, como consecuencia de la marcada elevación de casos confirmados y muertes por la COVID-19 en el país, el CSG decretó una Emergencia sanitaria por causa de fuerza mayor a escala nacional, estableció medidas adicionales para su prevención y su control, como la suspensión inmediata de actividades no esenciales en todos los sectores económicos durante un mes.

Los ingresos a hospitales por COVID-19 han llevado a la reconversión de muchos centros hospitalarios y a la creación de unidades provisionales para la atención de pacientes que no requieren intubación. Por momentos, la

Figura 2. Mapa con la distribución de la tasa de incidencia de casos acumulados de COVID-19 por entidad de residencia.

saturación de salas de terapias ha llegado a 90% en temporada de vacaciones y de periodos de relajación de las medidas de aislamiento social. En noviembre y diciembre de 2020, los ingresos se incrementaron de forma alarmante en varias partes del mundo, lo que obligó de nueva cuenta al confinamiento en muchos países. En Europa, los nuevos contagios se asociaron con un grupo filogenético distinto al conocido de SARS-COV-2, que, se estima es entre 40-70% más transmisible, conocido como variante B1.1.1.7. A partir de ello, en Inglaterra se empezó a observar una cantidad excesiva de muertes en las residencias de cuidados y atención para ancianos. De 143,994 muestras obtenidas del personal y de los residentes de estos centros en toda Inglaterra, 4,442 (3.1%) dieron positivo para al menos un gen asociado a la nueva variante con el ensayo de PCR, proporción que se ha incrementado conforme ha pasado el tiempo.

En nuestro país, a pesar de que son pocos los casos de estas variantes identificados, la Ciudad de México continúa registrando la mayor parte de los casos del territorio nacional, con más de la cuarta parte (27%) de todos los casos acumulados por entidad de residencia. Los estados que registran menos casos acumulados son: Colima, Chiapas, y Campeche. La tasa de incidencia acumulada nacional es de 1,680.77 casos por cada 100,000 habitantes. Hasta esta fecha se ha notificado un total de 5,776,241 personas en todo el país (incluye casos totales, negativos y sospechosos totales).

Síndrome Post-COVID

Como hemos visto, las acciones generadas para disminuir la exposición, el número de contagios y la tasa de letalidad conllevan un enfoque en la reducción de la mortalidad; sin embargo, agotan los recursos en salud. Al cumplirse un año del inicio de la pandemia, comenzaron a publicarse los primeros análisis donde se identificaron las primeras secuelas funcionales y anatómicas que la infección por el SARS-COV-2 puede provocar en los aspectos pulmonar, funcional y sistémico, y cada vez conocemos más sobre este virus A partir de estos análisis iniciales se creó la definición de síndrome post-COVID o Long COVID para los pacientes con pruebas de antígeno y/o de PCR para COVID-19 negativas, pero que persistían con sintomatología característica de la infección en forma aguda, como fatiga, disnea, anosmia, etcétera.

El grupo de trabajo De Carfi y cols. realizaró un estudio prospectivo en el que se describe que en los pacientes recuperados de COVID-19, 87.4% informó de la persistencia de al menos un síntoma, en particular fatiga y disnea. Los pacientes fueron evaluados en promedio 60 días después de la aparición del primer síntoma de. En el momento de la evaluación, sólo 12.6% estaba completamente libre de cualquier síntoma relacionado con COVID-19. De los pacientes, 32% presentaba uno o dos síntomas, y 55% tenía tres o más. Al mismo tiempo, se observó un empeoramiento de la calidad de vida en 44.1% de los pacientes. Estudios similares han reportado una prevalencia de entre 10% y 60% del síndrome post-COVID, discrepancia debida a las diferencias entre las definiciones de EUA y Reino Unido, pues ambas abarcan los síntomas después del periodo agudo, pero sólo Reino Unido establece una temporalidad definida de 12 semanas después del inicio de los síntomas.

El agotamiento de los recursos de salud ha llevado a los sistemas hospitalarios a enfocarse en el manejo de pacientes con infección aguda, dejando de lado el seguimiento a mediano y largo plazos para recuperar el estado óptimo de la salud de los pacientes. Por lo anterior, se ha buscado la experiencia en rehabilitación pulmonar y funcional previa, tanto en pacientes con secuelas de SARS e influenza, como en aquellos con padecimientos como fibrosis pulmonar o EPOC. De esta forma, se han descrito modelos de rehabilitación pulmonar que han demostrado mejoras significativas en la función física, la calidad de vida y disminución de la disnea.

Protocolos como el instrumentado por la Sociedad Alemana de Neumología y Medicina Respiratoria plantean una rehabilitación posterior a la COVID basada en tres objetivos de rehabilitación: Somático, enfocado en mejorar las limitaciones funcionales y el rendimiento resultantes tanto de secuelas pulmonares como de otras complicaciones orgánicas; mental, enfocado en el apoyo para afrontar la enfermedad después de una estancia intensiva a menudo larga y complicada; y orientado a la participación, para restaurar la capacidad de desempeño para el trabajo y la vida social cotidiana.

Daño colateral asociado a la COVID-19

Los sistemas de salud de los países con alta prevalencia de la infección se han agotado por el excesivo número de

pacientes de la COVID-19, siendo muy difícil el manejo de pacientes con enfermedades crónicas. Programas de seguimiento de cáncer, atención de enfermedades crónicas no trasmisibles, vacunación, atención al adulto mayor, reemplazos valvulares, entre otros muchos, se han detenido con incremento en la mortalidad, siendo en el momento actual difícil cuantificar el exceso de las muertes por la enfermedad subyacente. Una publicación reciente con datos del National Records of Scotland nos permite ver esto con más detalle. Ellos definen el exceso como la diferencia entre las muertes registradas en 2020 y el promedio de muertes en los cinco años anteriores. El estudio muestra un aumento significativo de 38 muertes adicionales por cáncer (8.4 por millón de adultos); 103 muertes de causa circulatoria (22.8 por millón de adultos) y 100 por otras causas, así como 83 muertes adicionales por demencia/Alzheimer (80 por millón en adultos mayores de 65 años).

Posponer la cirugía de un paciente oncológico causaría que los años de vida promedio ganados por paciente atendido, que habitualmente es de 18 en condiciones estándar, se redujera de nueve a 15 con el retraso de seis meses (una pérdida promedio de 2-3 años de vida por paciente). Actualmente, las consultas de primera vez y el seguimiento se han tenido que reagendar y, en caso de ser urgente, se puede optar por consulta a distancia por telemedicina o agendando la cita con previa intervención de la administración hospitalaria para preguntar por síntomas específicos de la enfermedad sugestivas de COVID-19 sin perder de vista condiciones médico-quirúrgicas que requieren atención inmediata.

La necesidad de reconversión hospitalaria para liberar camas y ventiladores y, por consiguiente, la reubicación de personal médico y de enfermería ha disminuido la capacidad de mantener el personal médico completo en áreas no COVID, siendo uno de los múltiples motivos para decretar la suspensión de cirugías no urgentes y el diferimiento de consultas.

Vacunación

Lograr la vacunación efectiva y que permita inmunidad generalizada ha sido uno de los objetivos más importantes del esfuerzo mundial para combatir la pandemia, en especial por la falta de un tratamiento efectivo que pueda frenar la replicación viral y disminuir el periodo de infección. A pesar de las medidas de contención, el número de pacientes infectados por el coronavirus sigue en aumento en la mayoría de los países, en especial en Europa, Estados Unidos y Latinoamérica. Una campaña de vacunación masiva y eficaz permitirá desarrollar respuestas inmunitarias, en especial para pacientes en riesgo de desarrollar infección grave. De esta forma, hoy existen más de 230 ensayos clínicos de vacunas en diferentes fases de desarrollo y con varios mecanismos de acción. Las vacunas desarrolladas hasta hoy se pueden dividir en cuatro grandes grupos: vectores virales, vacunas genéticas, vacunas atenuadas y vacunas a base de proteínas. No obstante, de los ensayos clínicos sólo 18 han alcanzado una fase clínica II/III.

Las vacunas ARN mensajero contienen material del virus que causa la COVID-19, que activa una proteína inocua que es exclusiva de éste, lo que provoca aumento de linfocitos T y linfocitos B que permitan combatir de manera más efectiva cargas virales elevadas. Por su parte, las vacunas de subunidades proteicas incluyen proteínas inocuas del virus en lugar del virus completo. Estas vacunas nacieron de esfuerzos de décadas de desarrollo de vacunas enfocadas en dos de padecimientos que han afectado de manera generalizada a la población mundial: el virus de inmunodeficiencia humana y el cáncer en todas sus formas.

Las vacunas de vectores contienen una versión modificada de otro adenovirus de chimpancé con genes que codifican la expresión en superficie de la proteína S del SARS-COV-1. Una vez que el vector viral entra al organismo, el material genético recibe la instrucción para activar la respuesta del organismo y provocar una respuesta inmune con la creación de linfocitos T y linfocitos B.

Las vacunas más adelantadas, ya sea en proceso de aprobación o aprobadas, y con su aplicación a escala mundial son: Pfizer/BioNTech (EUA), Moderna (EUA), Sputinik V (Rusia), Novavax (EUA), Oxford/Aztra Zeneca (RU/Suecia), Johnson & Johnson (EUA) y Sinovac (China).

En nuestro país se creó un sistema de vacunación escalonado desde finales de 2020, con cinco etapas con sectores poblaciones y fechas estimadas de aplicación. La etapa 1, de diciembre de 2020 a febrero de 2021, estuvo enfocada en el personal de salud de primera línea de atención en hospitales públicos. Esto despertó una crítica y malestar por parte del personal de salud privado que, a pesar de estar en contacto directo y combatiendo la pandemia, no fue considerado de manera inicial para la vacunación. En forma reciente, el gobierno federal informó que ha recibido las listas del personal de salud que labora en los hospitales y que iniciará el proceso de vacunación a finales de mar-

zo. La etapa 2, de febrero a abril, abarcará al personal de salud restante de áreas no COVID, así como el inicio de la vacunación de adultos mayores de 60 años. Finalmente, la etapa 3, abril a mayo, incluirá a adultos de 50 a 59 años, y las etapas 4 y 5 al resto de la población, de manera paulatina, esperando terminar la vacunación a principios de 2022.

Conclusiones

La pandemia por el virus SARS-COV 2 que causa la COVID-19 ha provocado un gran impacto en la salud humana en todo el mundo. A la fecha ha infectado a un gran número de personas y provocado formas graves de enfermedad y secuelas en la salud a largo plazo, así como defunciones y exceso de mortalidad, en particular entre las poblaciones en los extremos de la vida y vulnerables. Los servicios de salud habituales se han visto afectados, se han modificado los viajes, el comercio, la enseñanza y otras muchas actividades sociales y, en general, ha tenido repercusiones negativas en la salud física y mental de las poblaciones.

La pandemia continúa activa, las tres últimas semanas se ha observado una disminución constante en la incidencia de casos a escala global, pero no se puede descartar un aumento de casos en la siguiente semana, según el patrón observado con periodos de dos semanas de descenso y ascenso relacionados con la relajación de las medidas preventivas primarias y fechas vacacionales. La pandemia de COVID-19 continúa declarada como una ESPII, (emergencia de salud pública de importancia internacional), por lo que representa una amenaza latente para todo el mundo en este momento. La transmisión comunitaria sigue siendo la principal fuente de contagios. Mientras no exista el empleo de medidas preventivas específicas para el contagio de la enfermedad, adecuados esquemas de vacunación, ni un tratamiento eficaz, su control seguirá siendo el reto más grande del siglo XXI.

Referencias

1. Li F, Li W, *et al.* Structure of SARS Coronavirus Spike Receptor-Binding Domain Complexed with Receptor. *Science*, 2005; 309: 1864-1868.

2. Greenough TC, Babcock GJ *et al.* Development and Characterization of a Severe Acute Respiratory Syndrome-Associated Coronavirus-Neutralizing Human Monoclonal Antibody That Provides Effective Immunoprophylaxis in Mice, *The Journal of Infectious Diseases*, 2005; Volume 191, Issue 4, 15 February : 507–514, https://doi.org/10.1086/427242.

2. Zaki AM, Van Boheemen *et al.* Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia (PDF). *New England Journal of Medicine* 367: 1814. doi:10.1056/NEJMoa1211721.

3. Wang MY, Zhao R, *et al.* SARS-COV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. *Front Cell Infect Microbiol.*;10:587269. Published 2020 Nov 25. doi:10.3389/fcimb.2020.587269.

4. Zhou P, Yang XL *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579: 270-273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.

5. Xiao K, Zhai J, *et al.* Isolation of SARS-COV-2-related coronavirus from Malayan pangolins. *Nature* 2020; 583: 286-289. doi: 10.1038/s41586-020-2313-x.

6. Chen H, Guo J, *et al.* Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet* 2020 (London England) 395: 809-815. doi: 10.1016/s0140-6736(20)30360-3.

7. Lamers M, Beumer J *et al.* SARS-COV-2 productively infects human gut enterocytes.*Sci.* (N.Y. N.Y.) 2020; 369: 50-54. doi: 10.1126/science.abc1669.

8. Organización Mundial de la Salud. (2020) Cronología de la actuación de la OMS: https://www.who.int/es/news-room/detail/27-04-2020-who-timeline--covid-19.

9. Organización Mundial de la Salud. Declaración de la segunda reunión del Comité de Emergencias del Reglamento Sanitario Internacional (2019) acerca del brote del nuevo coronavirus (2019-nCOV). https://www.who.int/es/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-healthregulations-(2005)-emergency-committee-regarding-theoutbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov).

10. Saracci R. Prevention in COVID-19 time: from failure to future. J Epidemiol Community Health. 2020 Sep;74(9):689-691. doi: 10.1136/jech-2020-214839. *Epub* 2020 Jun 28. PMID: 32595136; PMCID: PMC7320718.

11. Cyranoski, D. Bat cave solves mystery of deadly SARS virus-and suggests new outbreak could occur. *Nature*, 2017; 552(7683): 15-16. doi: 10.1038/d41586-017-07766-9.

12. Secretaría de Salud de México. Se confirma en México caso importado de coronavirus COVID- 19. Secretaría de Salud. 28 de febrero de 2020.

13. Abdo-Francis JM, Bosques-Padilla FJ, *et al.* El daño colateral de la atención de la pandemia de COVID-19. *Cir Cir.* 2020; 88(6):799-804. English. doi: 10.24875/CIRU.20000647. PMID: 33254190.

14. Ackermann M. *et al.* Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383:120-128 DOI: 10.1056/NEJMoa2015432.

15. Carfi A, Bernabei R, Landi F, Study Group for the Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 2020; 324(6):603-605. doi:10.1001/jama.2020.12603.

16. Long-Middleton E; Saag, M. Prolonged Recovery from COVID-19: Diagnostic and Therapeutic Challenges. COVID-19 *Resources for Providers, Harvard Medical School*; 2020.

17. Krutikov M, Hyward A and Shallcross L. Spread of a Variant SARS-COV-2 in Long-Term Care Facilities in England. *N. Eng. J. Med.* ePub:16 december,2021. DOI: https:/www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2035906?query=featured_coronaviru.

18. Abdo Francis JM, Bosques Padilla F, *et al.* El daño colateral de la atención de la pandemia de COVID 19. *Cir y Cir* 2020; 88 (6): 799-804.

19. Morales-Morales CA, González-Urquijo M, *et al.* Recomendaciones para procedimientos quirúrgicos durante la pandemia de COVID-19 (SARS-COV-2). Liderazgo hacia el retorno a lo electivo. *Cir Cir* 2020; 88(6):794-798. Doi: 10.24875/ciru.20000692.

Módulo

III

Manejo integral del síndrome metabólico e hígado graso

Enfermedad hepática grasa de origen metabólico (MAFLD): nuevos conceptos

Rafael Trejo Estrada

Introducción

La enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica (MAFLD, por sus siglas en inglés), denominada previamente enfermedad hepática grasa no alcohólica (*non-alcoholic fatty liver disease* o NAFLD) es un padecimiento frecuente que afecta a 25% de la población adulta en el mundo, impone una gran carga económica a la sociedad. Los tratamientos existentes alcanzan respuestas, en el mejor de los casos, modestas (1). El aumento en la prevalencia de esta enfermedad se ha relacionado con el aumento en la prevalencia de alteraciones metabólicas, incluso en individuos sin sobrepeso.

Un panel internacional de expertos manifestó recientemente la necesidad de reevaluar la nomenclatura de este padecimiento con el objetivo de acuñar un término que refleje mejor su patogénesis. En su trabajo señalan la gran variabilidad existente entre los pacientes con NAFLD relacionada con factores como edad, género, etnicidad, predisposición genética o enfermedades metabólicas asociadas, lo que conduce a diferentes fenotipos de la enfermedad que le confieren gran complejidad, no sólo para el tratamiento, sino también para el diseño de los estudios de investigación. Este grupo de expertos de 22 países propuso una nueva definición para el diagnóstico de MAFLD, que es tanto integral como sencilla e independiente de otras enfermedades hepáticas, fundamentada en la comprensión actual de la enfermedad hepática grasa asociada con disfunción metabólica y se basa en la positividad de criterios de inclusión (2). En este capítulo haremos inicialmente una revisión de las generalidades de la enfermedad hepática grasa no alcohólica que nos permita introducir la información relacionada con estos nuevos conceptos.

Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica (NAFLD)

Definiciones

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) es un padecimiento frecuente caracterizado por esteatosis hepática macrovesicular que ocurre en ausencia de un consumo de alcohol significativo. La EHGNA es la manifestación hepática del síndrome metabólico y se asocia fuertemente con obesidad central, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial e hiperlipidemia (3).

Para definir la EHGNA debe existir evidencia de esteatosis hepática documentada bien sea por estudios de imagen o por histología y ausencia de causas secundarias de acúmulo graso en hígado, incluido consumo significativo de alcohol, exposición crónica a medicamentos esteatogénicos u otras condiciones asociadas a acúmulo graso, como hepatitis C, enfermedad de Wilson, nutrición parenteral y lipodistrofia, entre otros.

La EHGNA comprende un espectro que va desde la sola presencia de esteatosis no acompañada de daño inflamatorio hasta la esteatohepatitis con inflamación activa y progresiva que conduce a cirrosis y carcinoma hepatocelular. La esteatosis se define como la presencia de ≥5% de grasa hepática sin evidencia de daño hepatocelular en forma de degeneración globoide de los hepatocitos. En la esteatohepatitis, la grasa hepática es ≥5%, pero existe daño inflamatorio de los hepatocitos, con o sin desarrollo de fibrosis (4).

EHGNA: Incidencia y prevalencia

La EHGNA es la enfermedad hepática crónica más frecuente en países occidentales, afecta entre 17% y 46% de los adultos, con diferencias de acuerdo con la edad, el género, la etnicidad y los métodos diagnósticos empleados. Estudios de resonancia magnética nuclear indican que cerca de 30% de la población general en Estados Unidos tiene exceso de grasa hepática, secundario a EHGNA en la mayor parte de los casos.

La prevalencia es paralela a la del síndrome metabólico (SM) y sus componentes. Más de 80% de los sujetos con SM tiene EHGNA y más de 90% de los pacientes con EHGNA tienen resistencia a la insulina. Un metaanálisis publicado en 2016 resumió los resultados de los estudios de prevalencia de esta enfermedad y estimó que la prevalencia mundial de la EHGNA es de alrededor de 25%. Las cifras más elevadas se reportan para Medio Oriente (31%) y América Latina (30%).

La prevalencia de la EHGNA está directamente relacionada con el grado de obesidad: La enfermedad está presente en más de 80% de los sujetos con un índice de masa corporal superior a 35 kg/m^2. Sin embargo, la EHGNA también está presente en 7% de las personas delgadas, más frecuentemente en mujeres, a una edad más temprana y con valores de las enzimas hepáticas que pueden ser normales (5).

Existen menos datos con respecto a la incidencia de la EHGNA. Se ha determinado en 20-86/1,000 personas año basado en elevación de las enzimas hepáticas o ultrasonografía y en 34/1,000 personas año por estudios de resonancia magnética. En el metaanálisis citado anteriormente, la incidencia en Asia fue de 52/1,000 personas año y en el Occidente se estimó en 28/1,000 personas año.

Un concepto importante, que se desprende de los datos anteriores, es la postura con respecto a la necesidad de escrutinio de la EHGNA en la comunidad, tomando en consideración factores como costos de estudios diagnósticos, el bajo valor predictivo de estudios no invasivos, los riesgos inherentes a la biopsia hepática y la falta de tratamientos eficaces. Sin embargo, la forma progresiva de la enfermedad, la esteatohepatitis, deberá buscarse en los pacientes en riesgo: Mayores de 50 años, presencia de diabetes mellitus o síndrome metabólico, dada la importante implicación pronóstica.

Patogénesis

La resistencia a la insulina, la característica central del síndrome metabólico, tiene un papel fundamental en el desarrollo de la EHGNA. La grasa es metabólicamente activa y secreta una serie de moléculas *signaling* llamadas adipocinas. Una de ellas es la adiponectina, una hormona que aumenta la sensibilidad para insulina, cuya liberación disminuye conforme el acúmulo de grasa es mayor. Niveles bajos circulantes de adiponectina son un sello del síndrome metabólico. Otras adipocinas quimotácticas son liberadas en cantidades crecientes en respuesta al acúmulo graso y causan infiltración del tejido graso por macrófagos. Los macrófagos en el tejido adiposo producen citoquinas como TNFα e Interleucina 6, que son proinflamatorios y promue-

ven la resistencia a la insulina. Su acción en el tejido graso suprime aún más la secreción de adiponectina, reduce la expresión de receptores de insulina y promueve la lipólisis.

Los ácidos grasos libres liberados por lipólisis entran en la circulación y son captados por tejidos periféricos en los que se emplean de forma preferencial como sustrato para metabolismo energético. Esto inhibe la captación y la utilización de glucosa, lo que da lugar a hiperglucemia. Existe entonces una respuesta pancreática con secreción adicional de insulina, que resulta en hiperinsulinemia. En el hígado, la hiperinsulinemia activa SREBP-1c y otras señales de saciedad lipídica, lo que estimula la síntesis de novo de ácidos grasos y la incorporación de ácidos grasos libres en triglicéridos, a la vez que altera la secreción de lipoproteínas de muy baja densidad ricas en triglicéridos y como consecuencia acúmulo de grasa en los hepatocitos.

Diversas variantes genéticas que pueden modificar la expresión fenotípica en EHGNA se han identificado, aunque sólo una minoría ha sido validada. La asociación genética mejor caracterizada es con PNPLA3, confirmado en múltiples cohortes y etnicidades como modificador de la gravedad de la EHGNA a lo largo de todo el espectro histológico. El gen TM6SF2 se ha reportado como otro modificador de la enfermedad y puede conllevar utilidad clínica al asistir en la estratificación de la morbilidad relacionada a hepatopatía *versus* la morbilidad cardiovascular (6).

Por qué el acúmulo de grasa causa esteatohepatitis con inflamación, muerte celular y fibrosis en algunos individuos y no en otros, se desconoce. El estrés oxidativo que conduce a apoptosis parece tener un papel importante en la génesis de la esteatohepatitis. Las fuentes potenciales de estrés oxidativo incluyen las mitocondrias, citocromos P450 microsomales, peroxisomas y hierro. Los ácidos grasos libres pueden también detonar apoptosis al activar una vía lisosomal que conduce a un aumento en la producción local de TNF. Los hepatocitos senescentes liberan mediadores que disparan una respuesta inflamatoria y la activación de células estelares.

Historia Natural

Existe evidencia creciente de que pacientes con esteatohepatitis, en especial aquéllos con algún grado de fibrosis, tienen un riesgo mayor de evolución adversa, como el desarrollo de cirrosis en aproximadamente 20%, y de mortalidad relacionada con hepatopatía. La mayoría de los pacientes con EHGNA, incluidos aquellos con esteatohepatitis, es asintomática. Se sospecha la aparición de la enfermedad por alteración en las pruebas de funcionamiento hepático obtenidas en estudios de laboratorio de rutina o se hace evidente en estudios de imagen. Se calcula que hasta 75% de pacientes con elevación persistente de alanino aminotransferasa, sin otra causa obvia de hepatopatía, tiene EHGNA. Un porcentaje alto de pacientes con EHGNA tiene otras características del síndrome metabólico, aunque la enfermedad puede estar presente en ausencia de estos rasgos.

La cirrosis usualmente evoluciona de forma insidiosa y como en otras etiologías, se hace clínicamente manifiesta tan sólo en la etapa de descompensación como ictericia, ascitis, encefalopatía o hemorragia por hipertensión portal.

Es importante señalar que la mayoría de los pacientes con cirrosis criptogénica puede tener lo que se ha considerado como una EHGNA "consumida". Este grupo de pacientes tiene una prevalencia desproporcionadamente elevada de factores de riesgo metabólico, como diabetes mellitus tipo 2, obesidad o síndrome metabólico, si bien la evaluación histológica rara vez muestra cambios propios de esteatohepatitis o incluso esteatosis, en presencia de cirrosis.

Los pacientes con EHGNA tienen un aumento en la mortalidad general en comparación con poblaciones control sin EHGNA. La causa más frecuente de muerte es la enfermedad cardiovascular, independientemente de otras comorbilidades metabólicas. La mortalidad relacionada con hepatopatía es la segunda o la tercera causas de muerte en pacientes con EHGNA, a diferencia de la población general en la que representa la doceava causa de muerte (7).

Así, el aspecto histológico más destacado en la EHGNA en relación con mortalidad a largo plazo es la fibrosis. El grado de fibrosis es un predictor independiente de mortalidad relacionada con la hepatopatía.

El cáncer está entre las tres causas más frecuentes de mortalidad en personas con EHGNA. A su vez, la EHGNA se considera ahora la tercera causa más común de carcinoma hepatocelular en Estados Unidos, un fenómeno probablemente atribuible al gran número de pacientes con esta condición. La incidencia de hepatocarcinoma relacionado con EHGNA ha mostrado un incremento de la tasa anual cercano a 10%. Los pacientes con hepatocarcinoma relacionado con EHGNA son de edad avanzada, tienen una sobrevida menor, con frecuencia tienen enfermedad cardiovascular y mayor probabilidad de morir por la neoplasia primaria del hígado, que otros pacientes con hepatocarcinoma.

Tabla 1. Criterios que definen factores de riesgo metabólico.

Riesgo aumentado de MAFLD: ≥2 de los siguientes criterios de riesgo
Cintura ≥102/88 cm en hombres y mujeres caucásicos (≥ 90/80 en asiáticos)
Presión arterial ≥130/85 mmHg o tratamiento específico
Triglicéridos ≥150 mg/dl o tratamiento específico
Colesterol HDL <40 mg/dl en hombres o <50 mg/dl en mujeres o tratamiento
Prediabetes: glucemia en ayuno 100-125 mg/dl, HbA1c 5.7% a 6.4%
HOMA-IR ≥2.5
Proteína C reactiva >2 m g/L

Modificado de Eslam M *et al.* Journal of Hepatology 2020 vol 73:202-209.

Es muy importante subrayar que en pacientes con EHGNA, el hepatocarcinoma puede desarrollarse en ausencia de cirrosis. En un estudio del grupo de hospitales de veteranos (VA) en Estados Unidos, 13% de los pacientes con hepatocarcinoma no tenía cirrosis (8). Entre otros factores, la presencia de EHGNA se asoció de forma independiente con hepatocarcinoma en ausencia de cirrosis.

Consumo de alcohol

Por definición, la EHGNA indica la ausencia de exposición continuada o reciente a cantidades significativas de alcohol. La definición precisa de consumo significativo de alcohol en estos pacientes es, sin embargo, incierta. En el pasado, una reunión de consenso recomendó que para propósitos de elegibilidad como candidatos a estudios clínicos de esteatohepatitis, consumo significativo de alcohol se definiera como >21 tragos estándar por semana en el hombre y >14 tragos estándar por semana en la mujer en un periodo de dos años previo al estudio histológico basal. Se considera estándar un trago que contenga 14 gramos de alcohol. Desafortunadamente, en las publicaciones relativas a la EHGNA, la definición de consumo significativo de alcohol no ha sido consistente (5).

Escrutinio

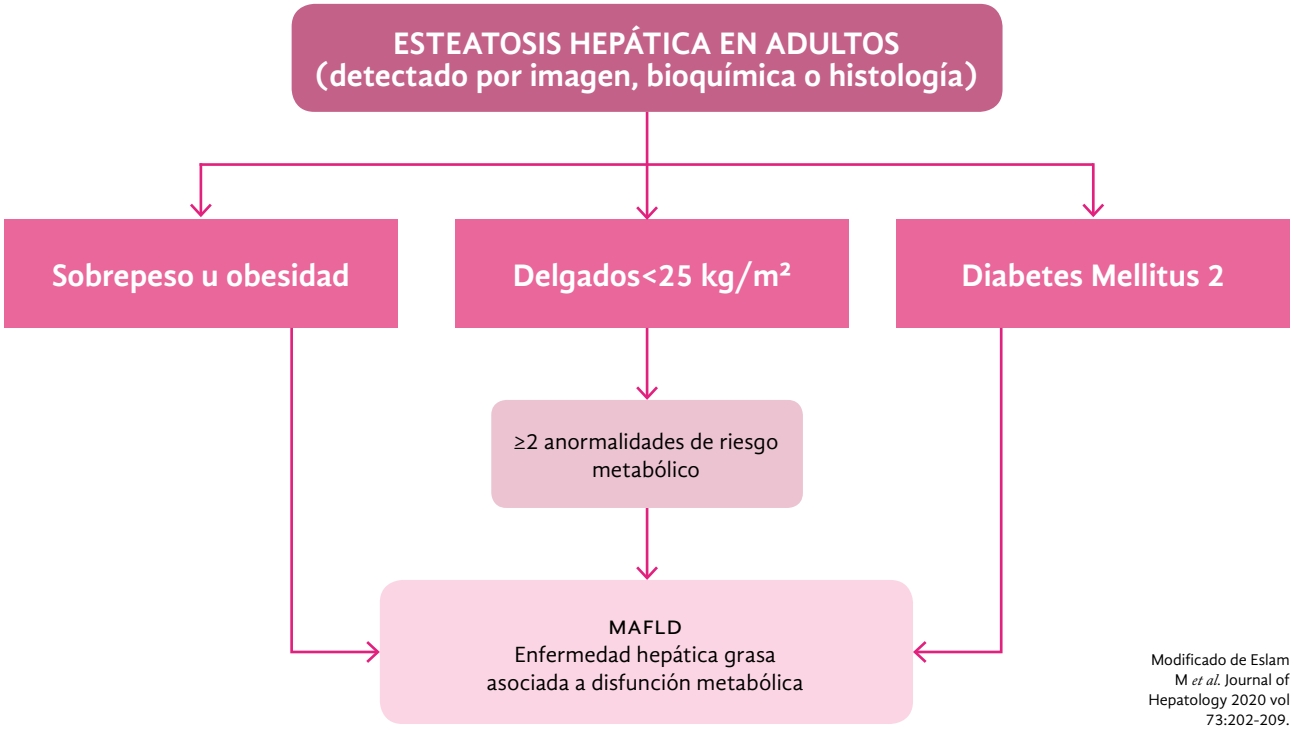
La decisión de realizar un escrutinio sistemático para la EHGNA, por lo menos en individuos con alto riesgo de padecerla, como pacientes diabéticos u obesos, podría ser válida; sin embargo, algunas lagunas en la comprensión de esta entidad, con respecto a diagnóstico, historia natural y tratamiento y particularmente los resultados de algunos análisis de costos, hacen que en el momento actual esta conducta no se considere costo efectiva.

Enfermedad Hepática Grasa de Origen Metabólico (MAFLD)

La exclusión de otras enfermedades hepáticas crónicas, incluida en particular la ingesta excesiva de alcohol, ha sido hasta ahora necesaria para establecer el diagnóstico de enfermedad hepática grasa no alcohólica. La comprensión actual de la patogénesis de la enfermedad, sin embargo, permite considerar que el diagnóstico puede establecerse mediante la positividad de algunos criterios.

La definición de NAFLD, según se establece en la mayoría de las guías actuales, se basa en la presencia de esteatosis en >5% de los hepatocitos, en ausencia de consumo significativo de alcohol, reciente o activo y de otras causas conocidas de hepatopatía. Los criterios propuestos para un diagnóstico positivo de enfermedad hepática grasa de origen metabólico (MAFLD) son: evidencia de esteatosis hepática por histología, estudios de imagen o alteración bioquímica, además de una de las siguientes tres condiciones, a saber: sobrepeso u obesidad, diabetes mellitus tipo 2 o evidencia de desregulación metabólica. Esta última definida por la presencia de por lo menos dos anormalidades de riesgo (2) (Tabla 1) (Tabla 2).

Tabla 2. Criterios diagnósticos positivos para MAFLD.



Modificado de Eslam M *et al.* Journal of Hepatology 2020 vol 73:202-209.

La razón fundamental para considerar el sobrepeso como uno de los tres criterios para definir MAFLD se basa en su fuerte asociación patológica con ésta y su condición como un determinante de evolución adversa. En un metaanálisis de 239 estudios prospectivos con datos individuales de los participantes, publicado en Lancet en 2016, se demostró que el sobrepeso y la obesidad se asocian con mayor mortalidad general en comparación con pacientes con un índice de masa corporal <25 kg/m². Un informe reciente demostró que pacientes obesos metabólicamente sanos con MAFLD tienen un riesgo elevado de desarrollar fibrosis hepática significativa.

De forma similar, se ha demostrado una asociación íntima entre MAFLD y diabetes mellitus tipo 2: >70% de pacientes con DM 2 tiene MAFLD. Por otra parte, la presencia de esteatosis con por lo menos dos anormalidades de riesgo metabólico debería ser un criterio para diagnosticar MAFLD en individuos sin sobrepeso u obesidad. Entre 6% y 20% de pacientes con MAFLD no tiene sobrepeso. Un ejemplo más de la heterogeneidad de este padecimiento es que, aunque los pacientes no obesos tienen un mejor perfil metabólico e histológico en comparación con sujetos obesos, aún no ha sido posible definir bien su historia natural, y algunos datos publicados sugieren una peor evolución y una progresión acelerada de la enfermedad.

Un estudio publicado en 2020 comparó la precisión diagnóstica de la definición de MAFLD contra los criterios existentes de NAFLD para identificar a los pacientes con un grado significativo de fibrosis y caracterizar el impacto de la ingesta leve de alcohol.

Se estudió a 765 pacientes japoneses con enfermedad hepática grasa con una edad mediana de 54 años. MAFLD y NAFLD se diagnosticaron en 79.6% y 70.7% de pacientes respectivamente. Fibrosis significativa se definió por FIB-4 ≥1.3 y la rigidez hepática ≥6.6 kPa utilizando elastografía *shear wave*. La ingesta ligera de alcohol fue definida como un consumo <20 g/día. Los factores asociados a fibrosis significativa fueron analizados por regresión logística y análisis de árbol de decisiones.

Los resultados mostraron mayor rigidez hepática en pacientes con MAFLD (7.7 *vs* 6.8 kPa, p = 0.001). MAFLD (p < =.0001), ingesta de alcohol (p = 0.0234) y NAFLD (p = 0.0463) se asociaron de forma independiente con fibrosis significativa. La sensibilidad para detectar

fibrosis significativa fue más alta para MAFLD que para NAFLD (93.9% *vs* 73%). En pacientes con MAFLD, el consumo incluso ligero de alcohol se asoció con aumento en la prevalencia de fibrosis significativa (25% *vs* 15.5%, p = 0.018).

Los autores concluyen que la definición de MAFLD identifica mejor a un grupo de pacientes con enfermedad grasa y fibrosis significativa, evaluados por métodos no invasivos. Destacan que en pacientes con MAFLD, el consumo incluso leve de alcohol se asocia con mediciones de mayor fibrosis (9).

En otro estudio, publicado en ese mismo año, investigadores de la Universidad de Fujian se plantearon el objetivo de caracterizar a los pacientes de acuerdo con la reciente definición de MAFLD y comparar la capacidad diagnóstica de las dos definiciones (MAFLD y NAFLD).

Los datos se obtuvieron del *National Health and Nutrition Examination Surveys* (NHANES III, 1988-1994) de Estados Unidos. Se identificó un total de 13 083 casos que contaban con ultrasonografía y pruebas de laboratorio. La MAFLD se estableció de acuerdo con los nuevos criterios, ya comentados anteriormente, y la NAFLD se basó en evidencia ultrasonográfica de esteatosis y la exclusión de otras causas de hepatopatía y consumo excesivo de alcohol (≥30 g/d para hombres y ≥20 g/d para mujeres).

La MAFLD se diagnosticó en 31.24% y la NAFLD en 33.23%. En comparación con aquellos con NAFLD, los pacientes con MAFLD fueron significativamente de mayor edad, tuvieron mayor IMC, mayor proporción de comorbilidades metabólicas y niveles más altos de HOMA-IR, lípidos y aminotransferasas. Los pacientes con MAFLD y consumo de alcohol fueron más jóvenes, más frecuentemente hombres con menos alteraciones metabólicas, pero con un nivel más alto de aminotransferasas. Hubo más casos con fibrosis avanzada en los pacientes con MAFLD y consumo de alcohol. Los autores concluyen que la definición de MAFLD es más práctica para identificar pacientes con enfermedad hepática grasa con alto riesgo de progresión de la enfermedad (10).

El consenso de expertos sugirió que MAFLD sea el único término global empleado para describir la enfermedad. Asimismo, estiman que la gravedad de la enfermedad deberá describirse por el grado de actividad y el estadio de fibrosis, similar a lo que se establece para otras enfermedades hepáticas crónicas y reconocen que el grado de actividad en la MAFLD es un continuo. En opinión de los autores, esto debería reemplazar la estratificación actual con respecto a la presencia o la ausencia de esteatohepatitis (esteatosis *vs* esteatohepatitis).

Un concepto más, señalado por los expertos reunidos en el consenso, es que los pacientes con cirrosis con niveles bajos o indetectables de esteatosis, que cumplen los criterios propuestos para MAFLD, deberán englobarse en esta entidad y designarse como cirrosis relacionada con MAFLD, y la denominación cirrosis criptogénica deberá evitarse en este grupo.

Los criterios diagnósticos propuestos para cirrosis relacionada con MAFLD son: pacientes con cirrosis en ausencia de signos histológicos carcaterísticos sugestivos de esteatohepatitis que cumplen por lo menos con una de las siguientes condiciones, a saber: evidencia previa o actual de factores de riesgo metabólico y documentación de MAFLD en una biopsia hepática previa o esteatosis documentada previamente por imagen.

Un aspecto importante que hay que destacar a la luz de los nuevos conceptos de la enfermedad hepática grasa de origen metabólico es el de la posibilidad de una etiología dual para la enfermedad hepática crónica en un paciente determinado. Por tanto, la exclusión de enfermedad hepática grasa asociada al consumo excesivo de alcohol, infecciones virales crónicas, daño hepático inducido por drogas o hepatitis autoinmune, por citar algunas, no es un prerrequisito para el diagnóstico de MAFLD. Cabe destacar que los pacientes con una etiología dual probablemente cursan con una historia natural y una respuesta al tratamiento diferentes con respecto a aquellos con una etiología única.

Conclusiones

La designación como enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica (MAFLD) y la descripción de una ruta diagnóstica basada en la presencia de criterios positivos permiten a la vez reconocer las anormalidades metabólicas subyacentes que acompañan al desarrollo de la enfermedad y dejar atrás el concepto de un padecimiento diagnosticado por exclusión.

Este nuevo concepto subraya, asimismo, la importancia de la coexistencia potencial de la enfermedad con otras hepatopatías, circunstancia que incide de forma determinante en la evolución clínica del paciente y en su manejo.

Será necesaria la validación clínica de los criterios diagnósticos en investigaciones futuras a través de nuevos estudios prospectivos.

Referencias

1. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrosis. *Hepatology* 2006 Feb; 43(2 Suppl 1):S99-S112.

2. Eslam M, Newsome P, *et al.* A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *Journal of Hepatology* 2020 vol 73: 202-209.

3. Cheung O, Sanyal AJ. Recent advances in nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2010 Feb 17.

4. Newschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003 May; 37(5):1202-1219.

5. Chalasani N, Younossi Z, *et al.* The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, Vol 67. No 1, 2018.

6. Rotman Y, Koh C, *et al.* The association of genetic variability in patati-like phospholipasa domain-containing protein 3 (PNPLA3) with histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010 Sep; 52(3):894-903.

7. Younossi Z, Henry L. Contribution of alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease to the burden of liver-related morbidity and mortality. *Gastroenterology* 2016;150:1778-1785.

8. Mittal S, El-Serag HB, *et al.* Hepatocellular carcinoma in the absence of cirrhosis in United States veterans is associated with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:124-131.

9. Yamamura S, Eslam M, *et al.* MAFLD identifies patients with significant fibrosis better tan NAFLD. *Liver International*, 2020;40:3018-3030.

10. Lin S, Huang J, Wang M, *et al.* Comparison of MAFLD and NAFLD diagnostic criteria in real world. *Liver International* 2020;40:2082-2089.

Estrategias para evaluar el riesgo cardiovascular en pacientes con síndrome metabólico e hígado graso

Mauricio Castillo Barradas

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) es la enfermedad hepática más común en todo el mundo. Los pacientes con EHGNA tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular (ECV). De hecho, la mortalidad relacionada con ECV es más común en pacientes con hígado graso no alcohólico en comparación con la mortalidad relacionada con causas hepáticas. Esta asociación tiene que ver con las alteraciones en el metabolismo que tienen en común la EHGNA y la EVC, factores de riesgo como obesidad, dislipidemia, diabetes e hipertensión; aunque también existe una asociación independiente de EHGNA con ECV debido a factores de riesgo, como resistencia a la insulina, inflamación sistémica y dislipidemia aterogénica (1).

Las principales causas de muerte en un paciente con esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) son cardiovasculares, cáncer no hepático y carcinoma hepatocelular; en los pacientes ya en etapa de cirrosis hepática, las principales causas de muerte son hepáticas (complicaciones de la cirrosis hepática), cardiovasculares y carcinoma hepatocelular (2).

Es de suma importancia evaluar a aquellos pacientes con EHGNA que tienen mayor riesgo de ECV y que, por tanto, requieran estudios adicionales encaminados a la prevención y el tratamiento de la ECV.

Los pacientes con EHGNA en los cuales se identifica mayor riesgo de ECV deben someterse a una evaluación cardiovascular completa para prevenir futuras complicaciones ateroscleróticas. Modificar su estilo de vida y, en casos necesarios, dar tratamiento farma-

cológico que de manera ideal ayude a reducir la progresión de la enfermedad hepática y a disminuir la morbilidad de las enfermedades cardiovasculares, mejorar el pronóstico y la supervivencia generales.

Causas comunes de EHGNA y enfermedad cardiovascular

La EHGNA y la ECV comparten características comunes asociadas al síndrome metabólico, como son: Obesidad abdominal, hipertensión arterial, resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia, aumento de LDL, disminución de HDL, hiperuricemia e intolerancia a la glucosa y/o DM. Y en la fisiopatología de ambas tienen un papel fundamental la inflamación crónica, la diminución de adiponenctina hipercoagulabilidad y la alteración de la fibrinolisis (3).

Es importante mencionar que los distintos estudios que tratan de establecer una asociación entre EHGNA y el riesgo de ECV (subclínico y clínico) son muy heterogéneos, ya que utilizan distintas técnicas diagnósticas para la EHGNA y sus distintas etapas, desde el ultrasonido hasta la biopsia hepática.

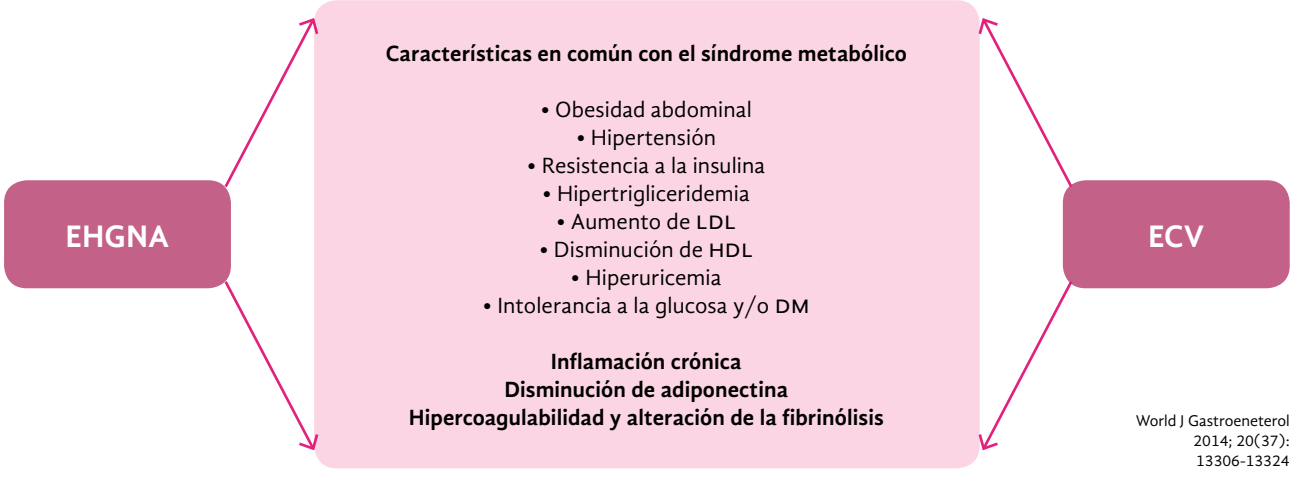
Estudios recientes informan que el grado de fibrosis en la EHGNA no sólo predice mortalidad por causas hepáticas, sino también mortalidad asociada a eventos cardiovasculares. Considerar el hígado graso como factor de riesgo cardiovascular independiente, es motivo de debate por el traslape con otros factores de riesgo bien establecidos para la enfermedad cardiovascular que comparte con la EHGNA. De estos estudios se concluye que los pacientes con EHNA tienen mayor riesgo cardiovascular que aquellos con esteatosis simple, en donde destaca el papel de la inflamación crónica en la patogénesis de la ateroesclerosis.

En un metaanálisis que incluyó 16 estudios con 34,043 adultos, de los cuales 36.3% con EHGNA y 2,600 con algún ECV en 6.9 años de seguimiento, se observó que los pacientes con EHGNA tuvieron más eventos de CVD con un OR de 1.64 y además se observó que aquellos con EHNA o fibrosis tuvieron más eventos de ECV con un OR 2.58 (4).

En un análisis del Framingham Heart Study se evaluó la asociación de esteatosis hepática con la prevalencia de EVC clínica y subclínica; La esteatosis hepática se midió en 3,529 participantes mediante tomografía computarizada y se reporta EHGNA en 17% de los casos, además, se encontró una asociación significativa de EHGNA con ECV subclínica, independiente de muchas enfermedades/rasgos metabólicos (5).

Como parte de las pruebas de función hepática, contamos con un marcador bioquímico que es la Gamma Glutamil Transpeptidasa (GGT), que no sólo es un marcador de colestasis, sino también un marcador subrogado de daño por estrés oxidativo, y se ha observado que niveles altos de GGT se asocian con un incremento de hasta dos veces de riesgo de muerte por causa cardiovascular; además de que este marcador es superior al ultrasonido en predecir riesgo de mortalidad (6).

Tabla 2. Causas comunes de MAFLD y enfermedad cardio vascular.



World J Gastroeneterol 2014; 20(37): 13306-13324

El perfil lipídico se relaciona de manera significativa con la severidad de la EHGNA (7). Este hallazgo no resultó tan evidente en estudios recientes, aunque análisis avanzados revelan perfiles proaterogénicos, con elevación de niveles de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) y triglicéridos, así como disminución de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) (8). En pacientes con EHGNA, el perfil lipídico posprandial es aterogénico con niveles altos de triglicéridos y partículas de colesterol unido a lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL).

La sarcopenia, la obesidad sarcopénica, la deficiencia de vitamina D y la hipoalbuminemia están asociadas con otros posibles mecanismos que contribuyen a la enfermedad cardiovascular en pacientes con EHGNA. A pesar de todos estos mecanismos relacionados con enfermedad cardiovascular y EHGNA, no hay estudios que demuestren una relación causa-efecto, por lo que se requiere una investigación más amplia.

En general, los estudios parecen mostrar que la EHGNA representa un factor de riesgo independiente asociado a ECV subclínica y clínica, y este riesgo es mayor en los pacientes con esteatohepatitis y mayor grado de fibrosis que en los que sólo tienen esteatosis, lo cual tiene implicaciones importantes en la manera de evaluar el riesgo cardiovascular dependiendo de la etapa evolutiva de la enfermedad.

Tanto el análisis del Framingham Heart Study y otro estudio observacional que evaluó la aterosclerosis subclínica, encontraron que la EHGNA es un factor de riesgo independiente para la aterosclerosis en personas asintomáticas (subclínica) y que, por lo tanto, se podrían utilizar algunos parámetros para detectar signos tempranos de ECV, como son: medir el grosor de la pared arterial o presencia de placas carotídeas mediante ultrasonografía, calcificación de la arteria coronaria, grasa epicardica por TC, disfunción ventricular izquierda y arritmias cardiacas, mediante electrocardiograma y ecocardiograma, así como enfermedad arterial periférica evaluada mediante el índice de presión tobillo-brazo (5,9,10).

Detección de ECV en pacientes con EHGNA

Al ser las ECV subclínicas y clínicas (eventos cardiovasculares fatales y no fatales, accidente cerebrovascular isquémico, infarto al miocardio, angina, revascularización coronaria, cardiomiopatía y falla cardiaca, lesiones valvulares y arritmias) complicaciones que impactan en la morbimortalidad de los pacientes con EHGNA, parece indispensable estudiar y estratificar sus riesgos en el contexto de la evolución, es decir, si se trata de una EHGNA sin cirrosis asintomática, o se trata de un paciente con cirrosis secundaria a EHGNA, para de esta manera perfilar las estrategias que nos permitan evaluar a estos pacientes en sus distintas etapas.

Es por ello por lo que las distintas asociaciones internacionales para el estudio del hígado, en sus guías de manejo, contemplan la detección de ECV en pacientes con EHGNA.

La EASL (Asociación Europea para el Estudio del Hígado), en sus guías menciona que las complicaciones cardiovasculares dictan con frecuencia la evolución de la EHGNA, por tanto, el examen de detección sistemática de dichas alteraciones es imprescindible en todas las personas, al menos mediante una evaluación detallada de los factores de riesgo (grado de evidencia y recomendación A1)(11).

El consenso global es que la ECV debe identificarse en la EHGNA con independencia de que haya o no factores de riesgo tradicionales. Y, a la inversa, deben realizarse exámenes de detección sistemática de la EHGNA en las personas con un riesgo alto de ECV.

En la actualidad, la estimación del riesgo cardiovascular en pacientes con EHGNA debe realizarse aplicando los mismos métodos para individuos sin EHGNA en la prevención primaria de enfermedad cardiovascular, ya que no hay estudios que validen las escalas para predicción del riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes con EHGNA (12). El *score* de riesgo de Framingham es la herramienta más práctica para calcular el riesgo a 10 años de desarrollar un evento cardiovascular en adultos sin historia de enfermedad cardiovascular o diabetes.

La puntuación del riesgo de Framingham se puede utilizar para estimar la factibilidad de 10 años para la enfermedad coronaria del corazón (infarto de miocardio y muerte coronaria). Es comúnmente usado para decidir si el paciente debiese o no iniciar modificaciones de estilo de vida o intervenciones médicas preventivas. El riesgo se divide arbitrariamente en tres categorías:

- <10%: bajo riesgo.
- 10-20%: riesgo intermedio
- ≥20%: alto riesgo.

Las variables que se incluyen en esta puntuación son: género, edad, diabetes, enfermedad cardiaca, tratamiento de la hipertensión arterial, tabaquismo, colesterol total, colesterol HDL, presión arterial sistólica (13).

Otra puntuación que se utiliza para evaluar el riesgo cardiovascular en población general es la de "Riesgo Cardiovascular ACC/AHA" (American College of Cardiology/American Heart Association), que estima la probabilidad a 10 años de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, definida como muerte coronaria o infarto agudo del miocardio no fatal.

El riesgo basal es calculado con base en la edad, el género y la raza del paciente con los siguientes parámetros: colesterol total 170 mg/dL, colesterol HDL: 50 mg/dL, presión arterial sistólica 110 mmHg, sin medicamentos para HTAS, sin diabetes, no fumador. Al parecer, esta fórmula de riesgo cardiovascular para determinar el uso de estatinas se asoció con mayores precisión y eficiencia en la identificación de riesgo cardiovascular y aumento de ECV, en particular en el grupo de riego intermedio (14).

Sin embargo, estas escalas pueden subestimar el riesgo cardiovascular en pacientes con EHGNA, dado que no consideran la inflamación subclínica, la resistencia a la insulina y la hipertrigliceridemia.

En un estudio se compararon los riesgos medios de ECV a 10 años entre dos grupos (uno con EHGNA y otro sin EHGNA), utilizando la puntuación de riesgo cardiovascular ACC/AHA; el riesgo medio en hombres con EHGNA fue de 14.2%, mientras que sin EHGNA fue de 11.7% (p <0.0001). Utilizando la puntuación de riesgo de Framingham, los riesgos medios fueron 16.0 y 12.7% con y sin EHGNA, respectivamente (p <0.0001). En mujeres utilizando ACC/AHA, los riesgos medios con y sin EHGNA fueron de 6.7 y 4.6% (p <0.0001), y con la puntuación de Framingham, el riesgo medio fue de 8.2% y 5.4%, respectivamente (p <0.0001); dejando claro que las personas con EHGNA tienen riesgo mayor de ECV a 10 años de acuerdo con ambas herramientas (15).

La fibrosis hepática es el predictor de ECV en pacientes con EHGNA y EHNA, por lo que las estrategias para evaluar el riesgo cardiovascular se tienen que dirigir a los pacientes con esteatohepatitis y fibrosis significativa. Realizando una combinación de evaluación clínica con especial atención en detección de factores adicionales de riesgo cardiovascular, pruebas de función hepática y ultrasonido, el grado de fibrosis puede evaluarse con métodos no invasivos, tales como la elastografía.

La presencia de enfermedad subclínica cardiovascular es un factor de riesgo establecido para enfermedad cardiovascular. No hay estudios de costo-efectividad disponibles que apoyen esta estrategia, sin embargo, deberían realizarse dada su relevancia clínica. Francque S (16) propuso el algoritmo de tamizaje de enfermedad cardiovascular en pacientes con EHGNA (Figura 1). De la misma manera, pacientes con enfermedad cardiovascular clínica representan un grupo bien determinado para tamizaje de EHGNA.

En cuanto a los pacientes con cirrosis hepática por EHNA, es de suma importancia tener en cuenta que éstos tienen una prevalencia significativamente mayor de ECV y mayor riesgo de eventos cardiovasculares perioperatorios o posoperatorios que se asocian con un riesgo significativo de mortalidad. La cirrosis por EHNA es un predictor de la presencia de ECV.

La AASLD (Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades Hepáticas), en sus guías de diagnóstico y manejo de la EHGNA menciona que los pacientes con cirrosis por EHNA tienen alta prevalencia de ECV. Por lo tanto, se debe prestar especial atención a la identificación de ECV, ya sea clínicamente manifiesta u oculta, durante el proceso de evaluación del trasplante (17). También la Sociedad Internacional de Trasplante Hepático (ILTS) menciona que los pacientes con cirrosis por EHNA tienen alta prevalencia de ECV, por lo que se debe prestar especial atención a la identificación de ésta, ya sea clínicamente manifiesta u oculta, durante el proceso de evaluación del trasplante (18).

La evaluación básica cardiológica de todo paciente que vaya a ser sometido a trasplante hepático debe incluir una búsqueda meticulosa de factores de riesgo cardiovascular, electrocardiograma, radiografía de tórax y ecocardiograma; pero en el contexto de pacientes cuya etiología de la cirrosis es EHNA, esta evaluación se extiende con la inclusión de estudios como prueba de esfuerzo, ultrasonido carotídeo y ECO-Dobuta de estrés. En el caso de que en el paciente con cirrosis por EHNA además se identifiquen factores adicionales de riesgo cardiovascular, como más de 45 años de edad, tabaquismo, mal control de los factores de riesgo cardiovascular o eventos previos cardiovasculares, disfunción renal o Ecodobuta patológico, se deberán realizar angio-TAC coronaria o cateterismo (1).

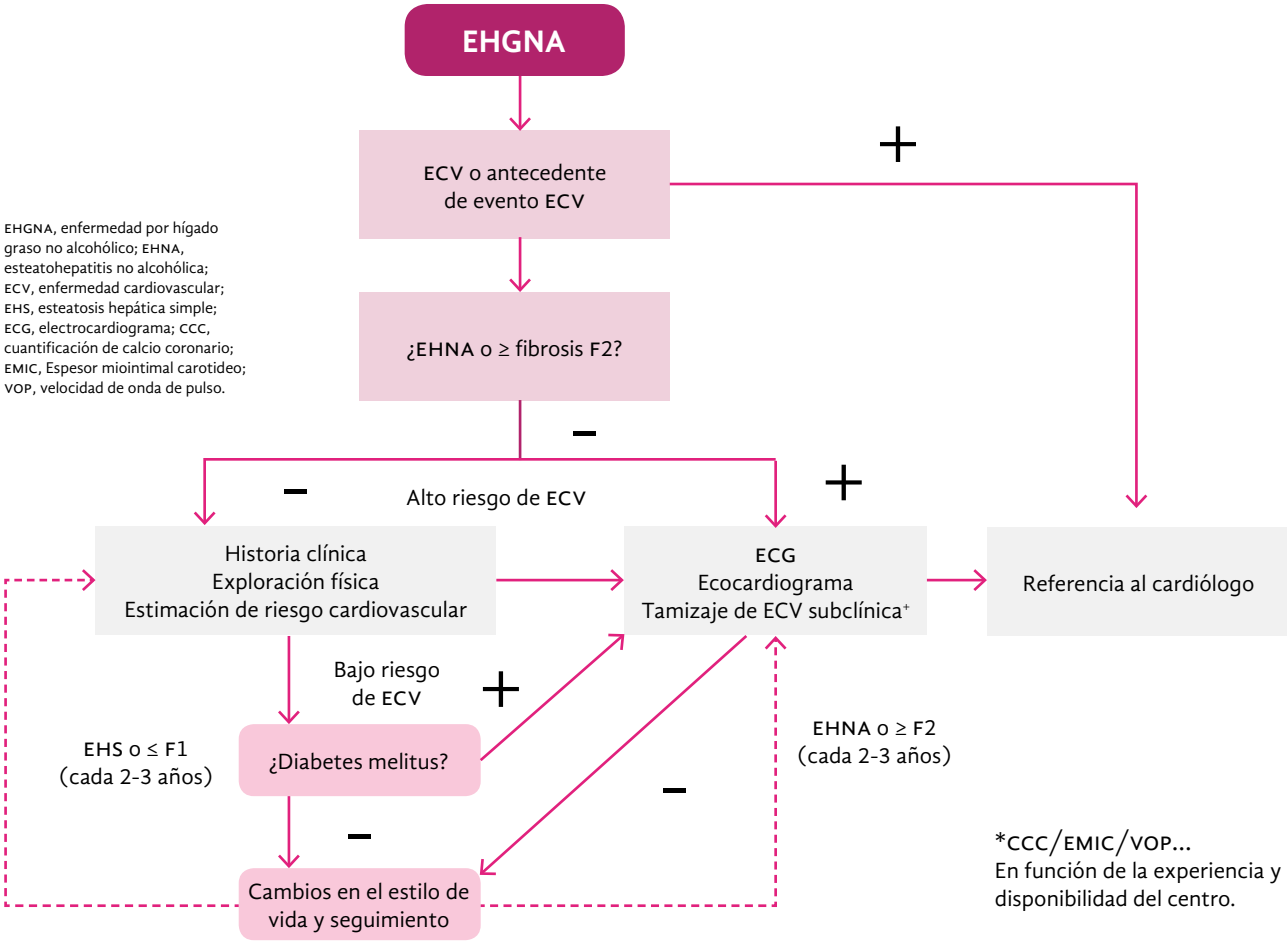
Hogan y col. sugieren un algoritmo para la evaluación previa al trasplante de enfermedad arterial coronaria (EAC), en el que se recomienda la angiografía coronaria si están presentes al menos dos de los siguientes factores de

riesgo: edad >50 años, antecedentes de EHGNA, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensión, antecedentes familiares de EAC, tabaquismo o EAC conocida. A los pacientes con uno o dos factores de riesgo se les puede realizar ECO-Dobuta de estrés y la angiografía coronaria se puede reservar para los que tengan anormalidad en este estudio (19).

Es motivo de debate acerca de los métodos utilizados en la evaluación de los pacientes pretrasplante, si son invasivos o no. Las pruebas de esfuerzo farmacológicas tienen limitaciones bien conocidas para los pacientes que padecen cirrosis, ya que la mayoría de ellos está en tratamiento con beta-bloqueadores. La angiografía coronaria por tomografía computarizada (TC) no tiene tales limitaciones y tiene un valor predictivo negativo >99% para "descartar" EAC en diferentes contextos clínicos (20). El cateterismo cardiaco es seguro y en pacientes con factores de riesgo cardiovascular preexistentes que se someterán a inmunosupresión de por vida, es el método óptimo de estratificación, ya que además puede ser terapéutico (21).

La ECV representa una proporción elevada de reingreso hospitalario y morbi-mortalidad posterior al trasplante hepático, por lo que se recomienda estimar el riesgo de eventos cardiovasculares postrasplante. Recientemente se desarrolló un modelo "CAR-OLT score", que toma en cuenta aspectos o variables para predecir mayor riesgo de eventos cardiovasculares por trasplante. Las variables de este modelo incluyen: edad preoperatoria del receptor, sexo, raza, situación laboral, nivel educativo, antecedentes de carcinoma hepatocelular, diabetes, insuficiencia cardiaca, fibrilación auricular, hipertensión pulmonar o sistémica

Figura 1. Adaptación de Francque SM. Algoritmo propuesto para la evaluación de riesgo cardiovascular en pacientes con EHGNA.



EHGNA, enfermedad por hígado graso no alcohólico; EHNA, esteatohepatitis no alcohólica; ECV, enfermedad cardiovascular; EHS, esteatosis hepática simple; ECG, electrocardiograma; CCC, cuantificación de calcio coronario; EMIC, Espesor mointimal carotideo; VOP, velocidad de onda de pulso.

e insuficiencia respiratoria. Este modelo puede identificar a los pacientes en riesgo de complicaciones de ECV después de la cirugía de TOH (disponible en www.carolt.us). El resultado nos permite clasificar al paciente como de muy bajo riesgo, bajo, moderado, alto y muy alto riesgo. Estrategias de manejo para mejorar los resultados de las enfermedades cardiovasculares después de la TOH.

Conclusiones

- La EHGNA, y particularmente la EHNA, son factores de riesgo independiente para el desarrollo de ateroesclerosis y enfermedad cardiovascular tanto clínica como subclínica.
- La fisiopatología es compleja, producto de un proceso inflamatorio persistente.
- Es necesario realizar la detección de factores de riesgo cardiovascular adicionales en todos los pacientes con EHGNA y EHNA para, de acuerdo con ello, estratificar el riesgo de ECV en estos pacientes y realizar el abordaje diagnóstico correspondiente.
- Los candidatos a trasplante de hígado con EHNA deben considerarse con alto riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares antes y después del trasplante y el equipo multidisciplinario debe realizar una evaluación.
- La modificación agresiva de los factores de riesgo de CVD debe considerarse en todos los pacientes con EHGNA, ya sea mediante cambios en estilo de vida o intervención farmacológica.

Referencias

1. Narendra S Choudhary, Ajay Duseja. Screening of Cardiovascular Disease in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Whom and How? *Journal of Clinical and Experimental Hepatology* 2019; 9 (4): 506-514.

2. Zobair M Younossi, Aaron B Koenig *et al.* Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016; 64 (1): 73-84.

3. Silvia Fargion, Marianna Porzio, Anna Ludovica Fracanzani. Nonalcoholic fatty liver disease and vascular disease: State-of-the-art. *World J Gastroenterol* 2014; 7 (37): 13306-13324.

4. Giovanni Targher, Christopher D., Amedeo Lonardo, *et al.* Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. *Journal of Hepatology* 2016; 65: 589-600.

5. Jessica L. Mellinger, Karol M. Pencina, Joseph M. Massaro, *et al.* Hepatic steatosis and cardiovascular disease outcomes: An analysis of the Framingham Heart Study. *Journal of Hepatology* 2015; vol. 63: 470-476.

6. Haring R, Wallaschofski H, *et al.* Ultrasonographic hepatic steatosis increases prediction of mortality risk from elevated serum gamma-glutamyl transpeptidase levels. *Hepatology* 2009; 50:1403-11.

7. Siddique MS, Fuchs M, *et al.* Severity of nonalcoholic fatty liver disease and progression to cirrosis are associated with atherogenic lipoprotein profile. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13. e3.

8. Sonmez A, Nikolic D, *et al.* Low-and high-density lipoprotein subclasses in subjets with nonalcoholic fatty live disease. *J Clin Lipidol*. 2015; 9:576-82.

9. Lee SG, Park GM *et al.* Association between non-alcoholic fatty liver disease and subclinical coronary atherosclerosis: An observational cohort study. *J Hepatol* 2018; 68:1018-1024.

10. JA Velarde-Ruiz Velasco, García-Jiménez ES, *et al.* Complicaciones extrahepáticas de la enfermedad por hígado graso no alcohólico: impacto más allá del hígado. *Revista de Gastroenterología de México* 2019; 84 (4):472-481.

11. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology* 2016; 64: 1388-1402.

12. Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J. Hepatol* 2015; 62: S47-64.

13. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106 (25). 3143-421.

14. David C Goff Jr, Lloyd-Jones Donald M, *et al.* 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 129: S74-5.

15. Nima Motamed, Behnam Rabiee, *et al.* Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and 10-year risk of cardiovascular diseases. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* 2017; 41: 31-38.

16. Francque S, Van der Graaff D, Kwanten Wilhelmus J. Non-alcoholic fatty disease and cardiovascular risk: Pathophysiological mechanisms and implictations. *Journal of Hepatology* 2016; 65: 425-43.

17. Naga Chalasani, Zobair Younossi *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 (1): 328- 357.

18. Tsochatzis Emmanuel, Coilly Audrey *et al.* International Liver Transplantation Consensus Statement on End-stage Liver Disease Due to Nonalcoholic Steatohepatitis and Liver Transplantation. *Transplantation* 2019; 103 (1): 45-56.

19. Hogan BJ, Gonsalkorala E, Heneghan MA. Evaluation of coronary artery disease in potential liver transplant recipients. *Liver Transplant* 2017; 23:386-395.

20. Shravan Dave, Abbey Barnard, Michel Mendler. CON: Noninvasive Imaging Is the Preferred Strategy for Cardiovascular Risk Stratification in This Patient. *Clinical Liver Disease* 2021; 17 (1): 37-40.

21. Brett Sadowski, Tilak Baba, Amol S. Rangnekar. PRO: Cardiac Catheterization Is the Optimal Strategy for Cardiovascular Risk Stratification in This Patient. *Clinical Liver Disease* 2021; 17 (1): 33-37.

¿Cómo fortalecer el apego a la dieta y la actividad física en pacientes con síndrome metabólico e hígado graso?

Aurora E. Serralde Zúñiga, Fanny J. Leyva Rendón,
Héctor Infante Sierra

Introducción

Durante las últimas décadas, la sociedad ha experimentado cambios drásticos que han afectado el comportamiento y el estilo de vida del ser humano, como la mecanización en los puestos de trabajo, la globalización de la tecnología, la falta de tiempo y las mejoras en el transporte, que son algunos de los aspectos que han llevado a un aumento en el consumo de comida rápida cuyo aporte calórico es elevado , favorece el sedentarismo, que es responsable directo del incremento de sobrepeso y obesidad. La obesidad, un problema de salud mundial, tiene una prevalencia cada vez mayor en todo el mundo. Se define como un exceso de acumulación de grasa en el cuerpo y contribuye a graves problemas de salud; una de las comorbilidades de la obesidad es el síndrome metabólico. El notable incremento de la obesidad va en paralelo con el incremento del síndrome metabólico (SM) (1).

El SM se define como una conjunción de factores de riesgo asociados a la obesidad, en especial la obesidad central, lo que constituye un problema de salud debido a su alta preva-

lencia y al riesgo que conlleva de padecer diversas manifestaciones clínicas que implican una gran morbimortalidad, caracterizándose por resistencia a la insulina, cifras elevadas de presión arterial, alteraciones lipídicas, como la hipertrigliceridemia, el descenso de HDL (por sus siglas en inglés: *high density lipoproteins*)-colesterol, la obesidad visceral, la ingesta de jarabe de maíz de alta de fructosa y colesterol son los factores de riesgo más prevalentes para desarrollar hígado graso no alcohólico (HGNA) (2). También otros factores, tales como el sedentarismo, un elevado consumo calórico a través de bebidas azucaradas y alimentos ricos en grasa saturada, la disminución en el consumo de fibra y el tabaquismo favorecen el desarrollo del SM. Así pues, el SM puede considerarse un problema de salud pública, y para abordarlo es preciso identificar los factores determinantes ambientales que contribuyen a su desarrollo y favoreciendo el acceso a alimentos saludables y a entornos que fomenten la práctica de actividad física (3).

Hígado graso no alcohólico

El HGNA se caracteriza por una acumulación de grasa en los hepatocitos no asociada a la ingestión de alcohol. Su espectro histopatológico y clínico puede variar de esteatosis simple no asociada a inflamación, esteatohepatitis, cirrosis y carcinoma hepatocelular. Tanto en México como en diferentes países de Latinoamérica y en Estados Unidos de América, la prevalencia del HGNA presenta una relación lineal con la prevalencia de obesidad en el sentido de que a mayor prevalencia de obesidad existe mayor prevalencia de HGNA. La obesidad se considera un factor clave en el desarrollo de la enfermedad del HGNA, y la mayoría de los pacientes son obesos o tienen sobrepeso; sin embargo, también se ha informado HGNA en sujetos delgados. Los pacientes que padecen HGNA "Lean" representan una subpoblación de pacientes con hígado graso e IMC normal. Tanto los adultos como los niños con hígado graso presentan una metabolización anormal de la glucosa y los lípidos. Por lo tanto, HGNA ahora se considera un componente importante del SM (4).

La asociación estrecha entre ambos problemas ubica a la obesidad como el factor fisiopatológico central en la ocurrencia del HGNA. Con la que además comparte covariables, como son el sedentarismo, la mala alimentación y la actividad física insuficiente, en el contexto de un estilo de vida no saludable. Aunque la obesidad es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de HGNA, no todos los individuos con obesidad la presentan, lo que sugiere la participación de otros factores asociados específicos como el consumo de bebidas azucaradas y excesivo de fructosa, grasa saturada y colesterol, así como un consumo insuficiente de fibra, pescado, ácidos grasos poliinsaturados (PUFA, por sus siglas en inglés) omega 3 y vitamina E (4).

Intervención con dieta y ejercicio

Las modificaciones en el estilo de vida, en particular lo relacionado con la alimentación y el ejercicio, se consideran los pilares fundamentales en la intervención terapéutica enfocada en la disminución de la adiposidad y se sigue considerando como el tratamiento más eficaz del HGNA. La evidencia demuestra que el control de estos factores de riesgo evita o retrasa el desarrollo de la enfermedad. En este sentido, diversas intervenciones relacionadas con el estilo de vida, a través de cambios de alimentación, actividad física y programas de educación nutricional, revelan una disminución en el riesgo en 50-60%, lo que evidencia que pueden ser efectivas en la prevención y el tratamiento de estas complicaciones (5).

La actividad física es parte fundamental tanto del tratamiento de los pacientes con la enfermedad, como de los que están en riesgo de desarrollarla, por lo que se debe recomendar a la población que la introduzca en su vida cotidiana, que haga paseos en bicicleta, nade, haga excursionismo o cualquier actividad de ocio al aire libre, orientada a un mayor consumo calórico, a la vez que procurar evitar el sedentarismo con actividades que lo impliquen como el ver la televisión o los videojuegos. Antes de iniciar un programa de actividad física debe valorarse el estado y las capacidades del individuo, así como las posibles complicaciones que pudieran aparecer en su desarrollo. La reducción del ejercicio aeróbico se ha relacionado con la presencia y la gravedad de las enfermedades cardiometabólica y hepática a través de varios mecanismos potenciales: reducción de la proteína quinasa activada por adenosina monofosfato muscular y hepática (AMPK), oxidación de ácidos grasos no esterificados (NEFA por sus siglas en inglés), aumento de la lipogénesis hepática posprandial, grasa visceral que genera NEFA y desbordamiento de adipocinas proinflamatorias al hígado (18).

La elección del tipo de ejercicio se realizará siempre que no haya contraindicación médica y, como regla general, se aconseja que sea de intensidad moderada, de tres

a cinco días por semana y con una duración de al menos 30 minutos. Se ha demostrado que el ejercicio mejora el contenido de lípidos intrahepáticos, independientemente de la pérdida de peso y del índice de masa corporal (IMC) inicial, mientras que la evidencia existente relacionada con la composición óptima de la dieta para la enfermedad por HGNA (EHGNA) sigue siendo contradictoria. En la actualidad no existe ninguna terapia farmacológica o quirúrgica aprobada formalmente para su manejo, por lo que las modificaciones del estilo de vida siguen siendo la terapia fundamental. La pérdida de peso del 7% a 10% produce mejoría en las enzimas hepáticas y los cambios histológicos, y esto se puede lograr mediante con una dieta saludable o adoptando un estilo de vida activo (6).

Por el momento, el mejor tratamiento para controlar la EHGNA es la intervención en el estilo de vida para lograr la pérdida de peso. Una reducción del peso corporal del 7% a 10% después de la restricción energética y/o la actividad física regular se asocia con una mejoría histológica, resolución de la grasa hepática, necroinflamación y fibrosis (9).

Aunque la pérdida de peso se considera el tratamiento más eficaz en el HGNA, algunas dietas que implican una pérdida de peso excesiva y/o rápida pueden causar o exacerbar la enfermedad, e inducir resistencia a la insulina. Dado que la reducción de peso es resultado directo de la actividad física y de una dieta saludable, los hábitos alimentarios pueden mejorar el HGNA; pero para que el tratamiento dietético sea eficaz para ambas cosas, debe tener características cuantitativas y cualitativas (7).

La mayoría de los estudios concluyen que la restricción energética por sí sola no es suficiente para tratar la EHGNA, y que la composición de la dieta, con la modulación de macro y micronutrientes, es crucial. Por lo tanto, una nutrición equilibrada con pérdida de peso moderada puede considerarse como el mejor enfoque terapéutico. Según las directrices internacionales, el primer paso para tratar la EHGNA es limitar la ingesta de calorías, de grasas (ácidos grasos saturados, ácidos grasos trans) y de fructosa; y, por otro lado, aumentar la ingesta de proteínas magras, fibra y PUFA n-3 (8).

Evidencia de dieta mediterránea y EHGNA

Recientemente, los investigadores se han centrado en la posible asociación entre dieta mediterránea (DM) y EHGNA. Se ha sugerido que por ser rica en grasas poliinsaturadas, polifenoles, vitaminas y carotenoides, con sus efectos antiinflamatorios y antioxidantes, es eficaz para prevenir los factores de riesgo cardiovascular. Los datos de estudios transversales sugieren un efecto benéfico sobre la EHGNA; las guías de práctica clínica de la European Association for the Study of the Liver (EASL), la European Association for the Study of Diabetes (EASD), la European Association for the Study of Obesity (EASO), la han alentado como una opción de estilo de vida para tratar la enfermedad. Diversos estudios que han evaluado esta relación han demostrado que los pacientes con mayor adherencia a la DM tienen menos probabilidades de presentar características histológicas de enfermedad grave, esteatosis y NASH, a la vez que presentan resistencia severa a la insulina. Sin embargo, la mala adherencia es un fuerte predictor de la aparición de EHGNA, independientemente del IMC, la evaluación del modelo homeostático de resistencia a la insulina (HOMA-IR) y la puntuación de actividad física (7-9).

Adherencia al cambio de hábitos

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define adherencia como la habilidad de un individuo para adquirir y mantener un comportamiento acorde con un plan de cuidados que beneficia su salud y que, a menudo, se asocia a la toma de medicamentos, al cumplimiento de las visitas programadas al centro de salud o a realizar cambio de hábitos y estilos de vida. Sin embargo, se sabe que la adherencia al tratamiento farmacológico es de 60% y que disminuye a 30% si se incorporan cambios en el estilo de vida (11).

Muchos estudios han informado que el cumplimiento de las pautas de promoción de la salud para la dieta, la actividad física y el mantenimiento de un peso corporal saludable llevan a la mejora de la salud y de la calidad de vida. Aunque la adherencia a la dieta prescrita por el personal de salud es muy baja, llegando a ser nula a largo plazo en la mayoría de los pacientes; la falta de adherencia a los cambios de vida saludable es una de las mayores barreras para una prevención efectiva de la salud, dejando al descubierto la falta de evidencia sobre la mejor estrategia que incida en este aspecto. Lo anterior ha despertado el interés de los epidemiólogos y nutriólogos durante años sobre cómo lograr mayores grados de adherencia al tratamiento nutricional (11).

Se han evaluado diferentes tratamientos, entre los que destacan la dieta, la promoción del ejercicio, las técnicas de modificación de conducta, la farmacoterapia y, en algunos casos, la cirugía. Con estos tratamientos se intenta influir en uno o más de los factores conductuales, sociales, culturales, genéticos, metabólicos y hormonales, que intervienen en el desarrollo de la enfermedad. En la mayoría de las ocasiones no se puede supervisar cotidianamente a los pacientes para cerciorarse de que sigan las indicaciones terapéuticas, sino que son ellos mismos quienes deben hacer se responsables de su cumplimiento. En efecto, las bajas tasas de adherencia parecieran apoyar la idea de que los pacientes, mayoritariamente, no cumplen con el tratamiento (12).

A causa de la baja adherencia al tratamiento nutricional es necesario instrumentar estrategias nuevas o poco comunes en nuestro medio para mejorarla. Ya que el comportamiento humano es un factor primordial en los resultados de salud, las intervenciones deben centrarse en ello. La solución de los problemas de salud requiere que las personas comprendan y estén motivadas para adoptar o cambiar sus comportamientos. La comunicación eficaz debe formar parte de la estrategia de inversión sanitaria, existe la necesidad de presentar y evaluar información educativa persuasiva, interesante y atractiva que genere comportamientos individuales y sociales sanos.

Por lo tanto, hemos fallado en dar recomendaciones precisas sobre "cómo" lograr los cambios, hacer hincapié en los cambios de conducta y en la modificación de hábitos, y nos hemos centrado en la obtención de información; debemos convertir los conocimientos de nutrición en beneficios comunicables, relevantes y significativos con acciones sencillas, alcanzables y medibles. Debido a esto es necesario identificar las conductas actuales y las conductas deseadas, comparar sus beneficios y sus barreras, entendiendo que cambiar no es fácil, así como tampoco es sencillo cambiar las razones por las que no lo hacemos (11).

Intervenciones terapéuticas para lograr mayor adherencia

Existe evidencia científica suficiente para determinar que las intervenciones tradicionales no han bastado para prevenir y reducir el sobrepeso, la obesidad y, por lo tanto, la EHGNA debido a la baja adherencia a los tratamientos. Algunos investigadores han encontrado que más de la mitad de los pacientes no se adhiere a los medicamentos prescritos y que el promedio de apego a los estilos de vida está por debajo de 10%. La pérdida de peso exitosa y el mantener el peso recomendado a largo plazo se percibe como algo muy difícil y complicado. La perseverancia en los cambios de estilo de vida positivos parece ser un factor universal y clave en el éxito de la pérdida de peso y su mantenimiento (12). Debido a ello, las estrategias de control de peso podrían ser responsabilidad de cada individuo, porque se enfocan en los conocimientos, actitudes y habilidades de cada quien.

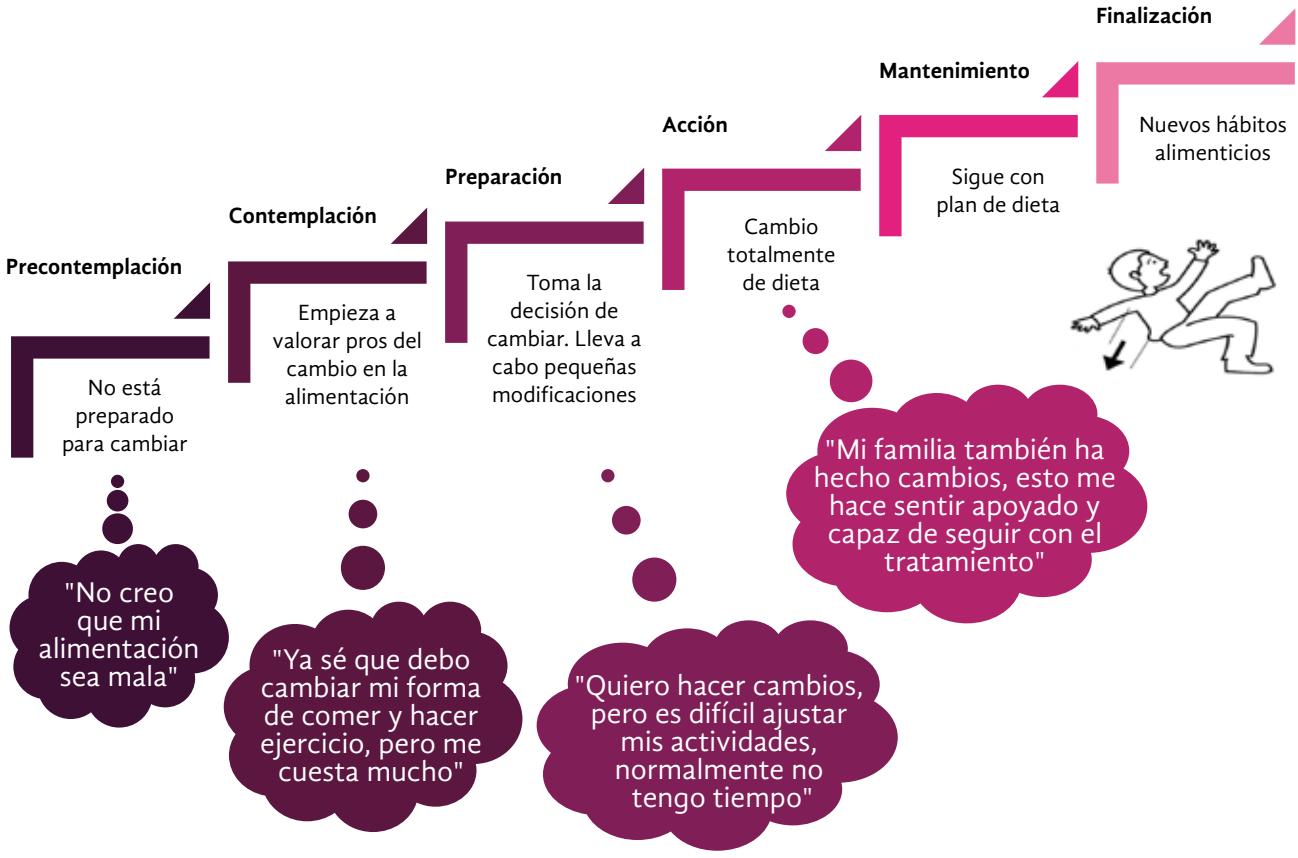
Existen varios modelos de atención al paciente crónico de manera individual y grupal, que tienen entre sus componentes el apoyo a la educación de éste y su familia; uno de ellos propuesto por la OMS: "El cuidado innovador para enfermedades crónicas". Dichos modelos son partidarios de enfocarse en favorecer la educación del paciente, pero no como la mera transmisión de conocimientos desde la agenda del profesional de la salud, sino como un involucramiento activo del paciente, que lo ayude a comprender sus conductas de salud y desarrollar estrategias para vivir tan plenamente y productivamente como le sea posible. A esto se le llama educación de automanejo. Facilitar que el paciente se vuelva responsable y se involucre de manera activa y consciente en su tratamiento, al desarrollar y estimular sus propias habilidades (14), propiciaría su empoderamiento.

Existen diferentes terapias basadas en el cambio de comportamiento usadas para conseguir que los pacientes que desean perder peso tengan mayor adherencia, como el modelo transteórico (MT) y la entrevista motivacional (EM). Uno de los enfoques terapéuticos en el terreno psicológico ampliamente utilizado es el MT de motivación al cambio (13), buena opción para el fin que aquí nos interesa, ya que considera eal cambio como un proceso, en vez de como un evento aislado en el tiempo.

Modelo transteórico

Este modelo está compuesto por dos dimensiones: las etapas y los procesos de cambio. Las etapas de cambio se refieren a lo temporal, lo motivacional y a la constancia; mientras que los procesos son aquellas actividades que tienen lugar entre las etapas. Con esto en mente, se clasifica a las personas en uno de los estadios de cambio (14). Las etapas de cambio no deben de confundirse con la evalua-

Figura 1. Modelo transteórico del cambio.



En la figura podemos observar los diferentes enunciados que se ha identificado que emiten los pacientes respecto a su alimentación y la etapa de cambio a la que corresponde, por lo que debemos adecuar las intervenciones de estilo de vida a ellas. Es importante resaltar que puede haber retroceso o recaída en el proceso, siendo fundamentales el seguimiento y la actualización en el manejo por el profesional de la salud.

ción de conducta alimentaria o de ingesta de nutrimentos, sino en los cambios dietéticos que se han logrado (o no), como comer menos grasas, más frutas y verduras. Por lo tanto, es importante identificar la etapa de cambio en que está el paciente y esto requiere modificación de acuerdo con las intervenciones que se desean instrumentar.

Las etapas de cambio describen una secuencia de pasos cognitivos y de comportamiento en la modificación de comportamiento con éxito (15):

1. **Pre-contemplación:** ningún reconocimiento de necesidad o interés en el cambio.
2. **Contemplación:** el reconocimiento de la necesidad y la intención de cambio.
3. **Preparación:** planificación para el cambio.
4. **Acción:** Adopción del nuevo comportamiento.
5. **Mantenimiento:** la práctica continua del comportamiento nuevo.

Con las etapas se explica cuándo las personas cambian, en tanto que con los procesos se explica cómo cambian (Figura 1). El paso inicial cuando se hace una intervención con una persona o un grupo, es establecer la etapa de cambio en que está cada uno de los sujetos que participará en el programa, con el fin de decidir las estrategias particulares que se deberán utilizar en cada caso (16).

Lo interesante de este modelo es que propone diferentes tipos de intervenciones de acuerdo con la etapa del problema (Tabla 1). Las personas hacen los cambios de conducta por etapas y se desplazan en forma secuencial a

Tabla 1. Intervenciones por etapa.

ETAPA	INTERVENCIÓN
Pre-contemplación	• Asesorar. • Ayudar a que la persona empiece a contemplar el problema y su rol en él, así como la posibilidad de nuevas conductas. • Ventajas y riesgos de no hacerlo. • Escuchar el punto de vista de la persona. • Lograr que se incremente la percepción de los beneficios de adoptar un cambio.
Contemplación	• Explorar las ventajas y desventajas hacia un resultado específico. • Disminuir los costos para el cambio.
Preparación	• Ayudarlos a definir metas específicas. • Proveer soporte emocional.
Acción	•Revisar el plan de acción para checar la viabilidad y maximizar las elecciones de los participantes.
Mantenimiento	• Trabajar las creencias y conductas para equiparlos para el mantenimiento de los cambios, así como para prever recaídas. • Identificar situaciones de alto riesgo, adquisición de estrategias de afrontamiento, conseguir un balance en el estilo de vida.

Modificado de Referencias 15, 20.

través de estadios mientras experimentan diferentes procesos de cambio. Estos estadios representan una dimensión temporal, durante la cual el cambio puede ocurrir; mientras que los procesos de cambio son estrategias individuales usadas conforme los individuos progresan a través de los estadios de cambio (17).

Entrevista motivacional

La EM es un sistema que facilita que el sujeto o paciente pase de su situación a otra deseada de manera eficiente, lo que conlleva que el MT funcione. La EM ha demostrado tener éxito a la hora de cambiar la conducta en grupos poblacionales con hábitos no saludables tales como el consumo de tabaco, alcohol, la inactividad física y una dieta inapropiada. Los profesionales de la salud entrenados pueden promover el proceso de cambio mediante la construcción de una relación de confianza con los pacientes, que fomente su crecimiento personal, aumente la motivación y promueva la autoeficacia (12).

La EM nos ayuda a dar información educativa persuasiva, interesante y atractiva acerca de "cómo" lograr los cambios que favorezcan comportamientos individuales y sociales sanos; a hacer hincapié en los cambios de conducta y en la modificación de hábitos, más que centrarnos en la obtención de información; convertir los conocimientos de nutrición en beneficios comunicables, relevantes y significativos con acciones sencillas, alcanzables, además de medibles.

En ocasiones se confunde el dar información con educar. La educación tradicional al paciente se centra habitualmente en decirle qué hacer y muchas veces se basa en fomentar miedo, se recurre al autoritarismo, al paternalismo, se utiliza un tono enérgico y se hacen confrontaciones, lo que induce a la culpa (15).

La educación de automanejo pretende lograr la autoeficacia del paciente, que se sienta capaz de adoptar un cambio en su conducta; y para conseguirlo, el paciente debe trazarse metas de acuerdo con sus prioridades y posibilidades, vencer los obstáculos que puedan presentársele, gracias al uso de técnicas de solución de problemas y al apoyo social, tanto de su red relacional más cercana como de los servicios del sector salud y otros, todo esto en estrecha colaboración con los profesionales de la salud y con su asesoría (Tabla 2).

Tabla 2. Comparación de los enfoques directivo y motivacional

ENFOQUE DIRECTIVO	ENFOQUE MOTIVACIONAL
Supone que el paciente está motivado, no se utilizan estrategias	Utiliza estrategias específicas para crear motivación para el cambio
Busca identidad y modifica cogniciones desadaptadas	Analiza y devuelve las percepciones del paciente
Prescribe estrategias específicas de afrontamiento	Provoca estrategias posibles para el cambio
Enseña conductas de afrontamiento a través de instrucción, modelado, práctica directa y retroalimentación	La elección del método de cambio corresponde al paciente
Se enseñan estrategias específicas de resolución de problemas	Los procesos de resolución de problemas surgen del paciente

Modificado de Referencias 15, 20.

Las herramientas principales de la EM son las preguntas y la escucha activa. Por medio de ellas se busca el autoconocimiento del paciente, pues nunca se darán consejos, ni se dirá lo que se tiene que hacer, sino que se le ayudará a descubrir lo que realmente desea y la forma en que será capaz de conseguirlo.

La tecnología como herramienta de adherencia

Otra estrategia de intervención involucra el uso de teléfonos, el teléfono móvil, los mensajes de texto y las tecnologías interactivas, tales como el correo electrónico o la internet, que puede ser un medio eficaz para proporcionar intervenciones terapéuticas para el cambio de comportamiento de salud. Se ha encontrado que el asesoramiento basado en el teléfono puede ser una alternativa conveniente y viable a los tratamientos más intensivos, que afectan a una variedad de comportamientos de salud. Las ventajas del teléfono de contacto sobre otras modalidades de tratamiento que incluyen correo de impresión y formatos basados en la web son: el suministro de información inmediata, una reducción de la ambigüedad en el mensaje, el uso del lenguaje natural y un enfoque personal (18).

Las intervenciones basadas en el teléfono han demostrado ser moderadamente eficaces en el mantenimiento de la pérdida de peso y sugieren que puede ser una modalidad de tratamiento para apoyar a la población adulta adecuada. Hasta la fecha, el asesoramiento telefónico sólo se ha evaluado como un componente de un programa cuyo propósito inicial era la pérdida de peso (15).

El MT de cambio ha sido aplicado al cambio del comportamiento en las intervenciones de salud, como la realizada por Jones y cols., que evaluaron una intervención integral que incluía informes de retroalimentación, manuales de autoayuda, boletines por correo electrónico y asesoramiento personal vía telefónica para ayudar a los pacientes a progresar de la etapa de preparación al cambio. Se encontró que 43.4% del grupo de intervención progresó hasta alguna etapa de cambio en comparación con 27% del grupo del tratamiento habitual, que no lo hizo. El cambio en la intervención de alimentación saludable fue de 32.5% vs 25.8% que se movió a acción o mantenimiento ($p < 0.0001$), en el grupo de intervención y en el de tratamiento habitual, respectivamente (19).

Conclusiones

La EHGNA está estrechamente relacionada con el SM; la inflamación y el estrés oxidativo son los principales factores de riesgo implicados en su patogenia. Las intervenciones en el estilo de vida basadas en el ejercicio, así como en los cambios en la dieta y conductuales que sean apropiados para los pacientes, son la parte fundamental de su manejo para lograr mejoría en las concentraciones de enzimas hepáticas, el contenido de grasa intrahepática o incluso la histología hepática.

Sin embargo, la adherencia de los pacientes a los cambios en el estilo de vida es baja, lo que hace difícil que alcancen las metas fijadas y hace del tratamiento un reto para los profesionales de la salud. Existen diferentes terapias basadas en el cambio de comportamiento usadas para conseguir mayor adherencia de los pacientes que desean perder peso, como el modelo MT y la EM, con el objetivo de que el paciente se involucre de manera activa, de propiciar su empoderamiento al facilitar que se vuelva más responsable e involucrado en su tratamiento, al desarrollar y estimular sus propias habilidades.

Referencias

1. Norris SL, Zhang X, Avenell A, *et al*. Long-term non-pharmacological weight loss interventions for adults with prediabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (2): CD005270.

2. Salas-Salvadó J, Rubio MA, Barbany M, *et al*. Grupo Colaborativo de la SEEDO. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin* (Barc) 2007; 128: 184-196.

3. Alegría E, Castellano JM, Alegría A. Obesidad, síndrome metabólico y diabetes: implicaciones cardiovasculares y actuación terapéutica. *Rev Esp Cardiol* 2008; 61: 752-764.

4. Katsagoni C, Papatheodoridis GV, Ioannidou P, *et al*. Improvements in clinical characteristics of patients with non-alcoholic fatty liver disease, after an intervention based on the Mediterranean lifestyle: A randomized controlled clinical trial. *Br J Nutr* 2018; 120 (2): 164-175.

5. Anania C, Perla FM, Olivero F, *et al*. Mediterranean diet and nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2018; 19: 2083-2094.

6. Rosas-Guzmán J, González-Chávez A, Aschner P, *et al*. Consenso Latinoamericano de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD). Epidemiología, diagnóstico, control, prevención y tratamiento del síndrome metabólico en adultos. *Rev ALAD* 2010; 27: 25-44.

7. Kontogianni MD, Tileli N, Margariti A, *et al*. Adherence to the Mediterranean diet is associated with the severity of non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Nutr* 2014; 33(4): 678-83.

8. Aller R, Izaola O, de la Fuente B, *et al*. Mediterranean diet is associated with liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nutr Hosp* 2015; 32: 2518-2524.

9. Baratta F, Pastori D, Polimeni L, *et al*. Adherence to Mediterranean Diet and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Effect on Insulin Resistance. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 1832-1839.

10. Veena J, Muragundla A, Sidgiddi S, *et al*. Non-alcoholic fatty liver disease: Need for a balanced nutritional source. *Br J Nutr* 2014; 112 (11): 1858-1872.

11. Hernández Ruiz de Eguilaz M, Batlle MA, Martínez de Morentin B, *et al*. Cambios alimentarios y de estilo de vida como estrategia en la prevención del síndrome metabólico y la diabetes mellitus tipo 2: hitos y perspectivas. *An Sist Sanit Navar* 2016; 9 (2): 269-289.

12. Krystal AR, Glanz K, Curry SJ, *et al*. How can stage of change be best used in dietary interventions? *J Am Diet Assoc* 1999; 99 (6) 679-84.

13. Bonal Ruíz R, Almenares Camps HB, Marzán Delis M. Health coaching: a new approach to the empowering of the patient with non-communicable chronic diseases. *MEDISAN* 2012; 16 (5): 773-85.

14. Wing RR, Phelan S. Long-term weight loss maintenance. *Am J Clin Nutr* 2005; 82 (3): 222-5.

15. Prochaska JO and Marcus BH. The transtheoretical model: applications to exercise. In R.K. Dishman (Ed.), *Advances in exercise adherence.* Nueva York: Human Kinetics Publishers, 1994.

16. Shrewsbury V, O'Connor J, Steinbeck KS, *et al*. A randomised controlled trial of a community-based healthy lifestyle program for overweight and obese adolescents : the Loozit ® study protocol. *BioMed Cent Public Heal* 2009; 12 (119):1-12.

17. Márquez B, Armendáriz-Anguiano AL, Bacardí-Gascón M, *et al*. Revisión de ensayos clínicos controlados mediante cambios en el comportamiento para el tratamiento de la obesidad. *Nutr hosp* 2008; 23 (1): 1-5.

18. Álvarez C. Teoría transteórica de cambio de conducta: herramienta importante en la adopción de estilos de vida activos. *MH Salud* 2008; 5 (1): 1-12.

19. Caro-Sabido EA, Larrosa-Haro A. Efficacy of dietary intervention and physical activity in children and adolescents with nonalcoholic fatty liver disease associated with obesity: A scoping review. *Rev Gastroenterol Mex* 2019; 84 (2): 185-194.

20. Logue E, Sutton K, Jarjoura D, *et al*. Transtheoretical model-chronic disease care for obesity in primary care: a randomized trial. *Obes Res* 2005; 13 (5): 917-27.

Capítulo | 11

Manejo integral del síndrome metabólico en el paciente con MAFLD

Sofía Murúa Beltrán Gall, Itzayana Rodríguez Antonio,
Norberto Carlos Chávez Tapia

Introducción y definición

La enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) se define como la acumulación de lípidos, sobre todo triglicéridos, fosfolípidos y esteres de colesterol en los hepatocitos, que afecte a > 5% del parénquima hepático, sin datos de daño hepatocelular. Mientras que la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) se caracteriza por el mismo infiltrado graso, pero se observa daño hepatocelular (balonización), que se puede presentar con o sin fibrosis (1). Esta definición incluye únicamente pacientes con una ingesta no significativa de alcohol (30 gr/día en hombres y 20 gr/día en mujeres), sin infecciones por virus hepatotropos, causas autoinmunes, enfermedad de Wilson y otras enfermedades hepáticas crónicas (2). En abril de 2020 se publicó un nuevo consenso para el diagnóstico de EHGNA, en donde se sugirió cambiar el nombre a enfermedad por hígado graso asociada a disfunción metabólica (MAFLD) debido a la estrecha relación que presenta con los trastornos que forman parte del síndrome metabólico (MetS) (1).

El MetS se define al cumplir 3 de los siguientes 5 criterios diagnósticos (3):

1. Triglicéridos ≥150 mg/dL
2. Lipoproteínas de alta densidad (HDL) <40 mg/dL en hombres y < 50 mg/dL en mujeres
3. Alteraciones de la glucosa en ayuno (≥ 100 mg/dL)
4. Aumento de la circunferencia de cintura (específica de cada población)
5. Hipertensión (≥130/85 mmHg)

La MAFLD es, actualmente, la causa más común de enfermedad hepática crónica en los países occidentales y se proyecta como la principal indicación de trasplante hepático para el 2030 (4). La prevalencia mundial de MAFLD es de alrededor de 25% y de la EHNA de 1.5 - 6.45% (5). En México, un estudio multicéntrico reportó una prevalencia de NASH del 23.2% (6) y en América del Sur se ha reportado una prevalencia de hasta el 30.45% (7). A pesar de su alta prevalencia, se sugiere que estas cifras no son exactas, a causa de que el estándar de oro de diagnóstico es la biopsia hepática, la cual se realiza en pocas ocasiones debido a que es un procedimiento invasivo (2).

Conforme el conocimiento sobre esta patología ha avanzado, se ha catalogado como una enfermedad multisistémica y no únicamente hepática, caracterizada por aumentar no sólo el riesgo de cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular, sino también el riesgo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), enfermedad cardiaca y cardiovascular (ECV), enfermedad renal crónica y cáncer asociado a obesidad, siendo la principal causa de muerte en estos pacientes la ECV (4).

Factores de riesgo

Estilo de vida

La sobrenutrición y el sedentarismo son factores de riesgo para presentar obesidad y esteatosis hepática, pero no siempre se asocian a necroinflamación y fibrosis hepática. Incluso, hay pacientes con obesidad que son metabólicamente sanos (8). Se han estudiado factores de riesgo que se comparten en pacientes metabólicamente enfermos y aquellos sanos con MAFLD. Entre ellos se describe la alta ingesta de glucosa, fructosa y grasas saturadas que, por sí mismas y a través de generar disfunción de las células β pancreáticas generan lipogénesis hepática de novo, inflamación hepática subclínica y resistencia a la insulina en el hígado, músculo esquelético y en el tejido adiposo (8). Esto también puede asociarse a aumento de las citocinas proinflamatorias y secreción disregulada de adipocinas en el tejido adiposo que lleva a mayor almacenamiento de grasa en el hígado (8).

Una dieta inadecuada puede afectar la composición del microbioma, que también depende de la edad, el grupo étnico, el sexo y el estado hormonal y generar disbiosis intestinal (disminución de *Fecalibacterium* y *Ruminococcus*) (9). Se sugiere que esto genera EHNA por exposición a patrones moleculares asociados al daño y patrones moleculares asociados a patógenos ocasionando inflamación y fibrosis hepática (8).

El sedentarismo se ha asociado a mayor resistencia a la insulina y al desarrollo de MAFLD y el beneficio del ejercicio, tanto aeróbico, como de resistencia es evidente de manera independiente a la pérdida de peso que genera (3, 8, 9).

La presencia de DM2 se asocia con 80% mayor contenido de grasa hepática en comparación con paciente sin DM2 (3). Se estima que entre el 40 y el 70% de los pacientes con DM2 tiene MAFLD, de éstos el 37% tiene EHNA y el 17% desarrollará fibrosis avanzada (10). El tabaquismo es otro factor de riesgo independiente para presentar MAFLD, agregado a que genera mayor resistencia a la insulina y MetS (3).

Otros factores de riesgo

El grupo étnico también ha sido descrito como un factor de riesgo para presentar MAFLD, siendo el grupo de mayor riesgo los hispánicos y los asiáticos (incluso en pacientes sin obesidad) (3). En los hispánicos también se ha descrito un mayor riesgo de esteatohepatitis y cirrosis. Esta predisposición étnica se ha asociado con la presencia de polimorfismos en el gen proteína 3 que contiene dominio de fosfolipasa similar a patatina (PNPLA3). La edad es otro factor de riesgo para presentar MAFLD, la prevalencia es del 20% en menores de 20 años y 40% en mayores de 60 años (3).

Tamizaje

El tamizaje de MAFLD en población general ha sido un tema de discusión, sin embargo, dado el costo, el bajo valor predictivo de los métodos no invasivos, los riesgos de toma

de biopsia de hígado y la falta de fármacos que modifiquen el curso de la enfermedad de manera importante, no se recomienda realizar tamizaje en población general (9, 10).

El tamizaje en pacientes con alto riesgo (> 50 años, DM2, MetS, obesidad) también es controversial. Las guías de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) de 2016 recomiendan realizar tamizaje a estos pacientes con ultrasonido y/o biomarcadores (pruebas de función hepática, plaquetas) (9). Por otro lado, la Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades Hepáticas (AASLD) en su guía de 2018 argumenta, que el tamizaje en esta población tampoco es costo-efectivo, debido a la poca utilidad del tratamiento farmacológico. Actualmente se sugiere tamizar a pacientes con alto riesgo utilizando el índice FIB-4 de fibrosis hepática o elastografía transitoria (Fibroscan) (11). La guía de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) del 2020 recomienda realizar tamizaje de MAFLD en pacientes con prediabetes/DM2 mediante la determinación de enzimas hepáticas de manera anual y en caso de detectar transaminasemia persistente o aumento de la misma se sugiere referir a un especialista (10).

Diagnóstico y abordaje

Debido a la importante relación que guarda la MAFLD con las alteraciones metabólicas, recientemente se propuso el algoritmo de diagnóstico que se muestra en la figura 1 (1). Es importante descartar otras causas de daño hepático como infecciones virales, consumo de alcohol, enfermedad de Wilson, hepatitis autoinmune, entre otros (11).

Para el primer paso del algoritmo es necesaria la evaluación del grado de esteatosis, aun cuando la biopsia hepática es el estándar de oro para el diagnóstico, los métodos no invasivos se utilizan de manera habitual para la evaluación de estos pacientes. Existen 2 tipos de métodos no invasivos: los de imagen y los bioquímicos.

Debido a la alta prevalencia de obesidad y sobrepeso, es común encontrar datos de esteatosis hepática en

Figura 1. Algoritmo de diagnóstico de MAFLD.

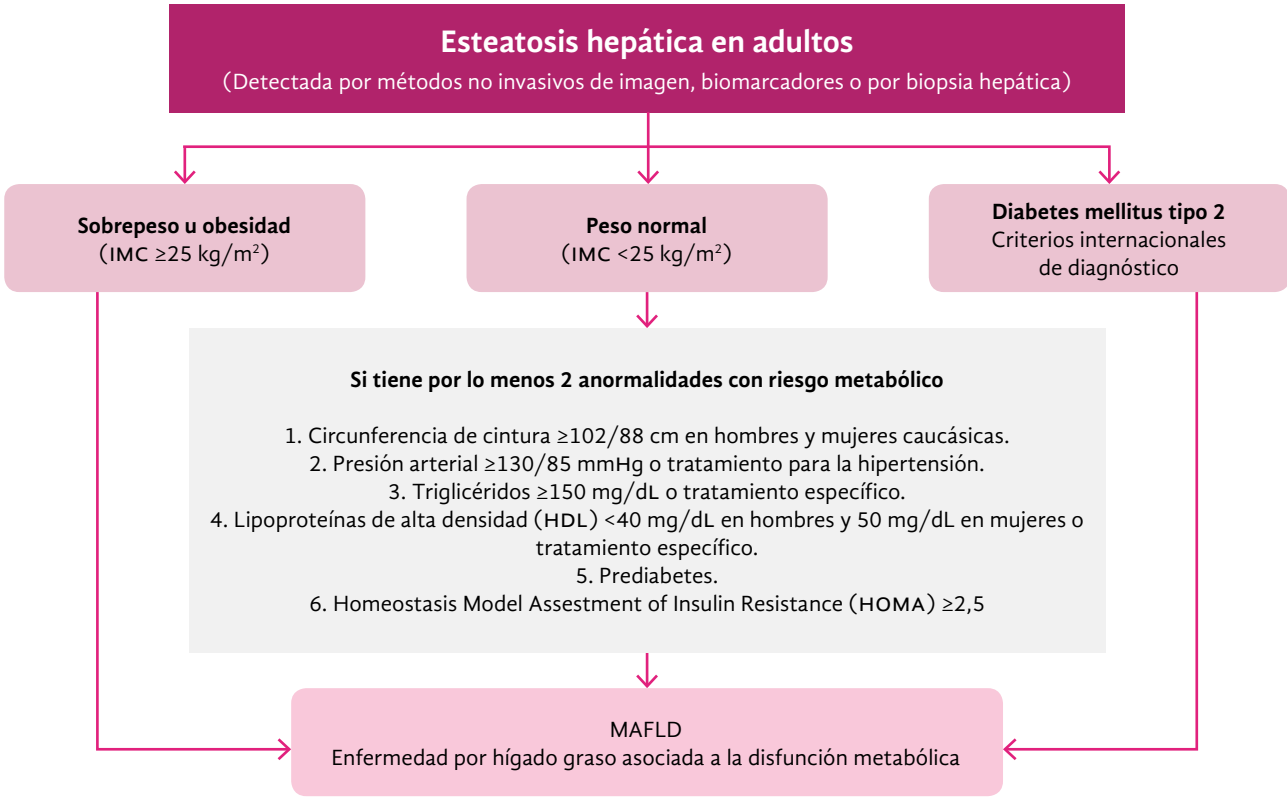


Tabla 1. AUROC Métodos bioquímicos de diagnóstico de esteatosis.

Prueba	AUROC
FLI	0.83
Steato Test®	0.82
NAFLD liver fato score	0.80

estudios de imagen por tomografía axial computarizada (TAC) o ultrasonido (USG) realizados en patologías diversas. Esto genera una oportunidad importante para identificar y tratar de manera temprana a los pacientes que tienen alto riesgo de fibrosis y alto riesgo cardiovascular (12). Así el USG tiene una sensibilidad baja cuando el grado de esteatosis es < 20%, cuando el IMC es > 40 kg/m^2, sin embargo, tanto el USG, como la TAC y la Resonancia Magnética (estándar de oro por imagen) diagnostican de manera adecuada la esteatosis moderada a grave, por lo que pueden ser utilizados como métodos de diagnóstico inicial. Asimismo, se plantea valorar el grado de esteatosis mediante biomarcadores, sobre todo en poblaciones grandes y destacando la ventaja de tener un mejor perfil costo/beneficio. Los scores más validados son el índice de hígado graso (FLI), el NAFLD liver fat score y el Steato Test ®. La tabla 1 muestra las áreas bajo la curva (AUROC) para estos métodos.

El segundo paso es valorar si el paciente presenta peso normal, sobrepeso u obesidad y determinar su perfil metabólico. Esto permite definir el diagnóstico del paciente y colocarlo en un grupo de riesgo cardiovascular. Para este proceso se utilizan calculadoras de riesgo como la validada por el Colegio Americano de Cardiología y la Asociación Americana del Corazón (ACC/AHA), Globorisk o Framminghan (12). Este paso es esencial para definir si el paciente requiere ser valorado por un endocrinólogo y/o por un cardiólogo.

Evaluación del riesgo de fibrosis

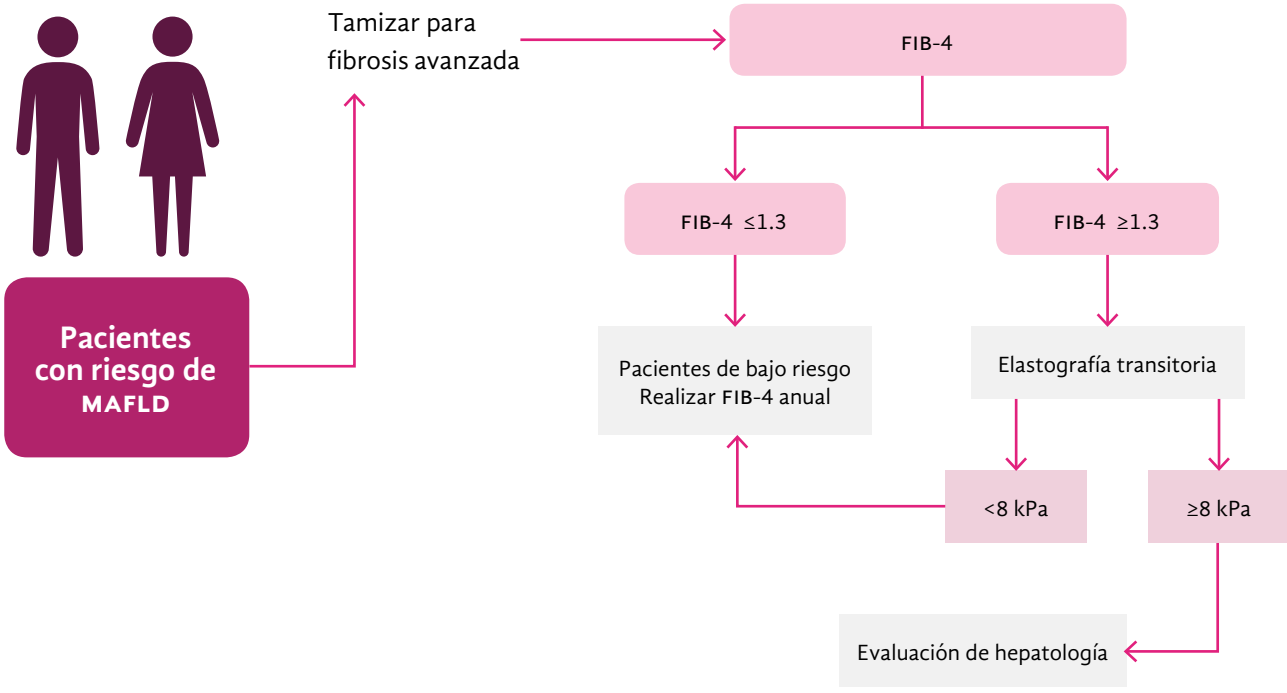
La evaluación del riesgo de fibrosis avanzada es importante para definir el curso del tratamiento, así como el pronóstico de los pacientes. Se han validado biomarcadores y estudios de imagen que tienen la ventaja de ser utilizados de manera no invasiva para la clasificación de los pacientes con MAFLD. La tabla 2 muestra la comparación entre los distintos tipos de biomarcadores utilizados para definir el grado de fibrosis (11, 12). También se puede valorar el grado de fibrosis utilizando el Fibroscan y la resonancia magnética nuclear con aéreas bajo la curva para fibrosis avanzada (F2 a F4) > 0.88 (13).

Hay múltiples algoritmos para clasificación y seguimiento en estos pacientes, en el primero (12), clasifica a los pacientes en 4 grupos dependiendo del riesgo cardiovascular y fibrosis, otorgando las siguientes recomendaciones:

Tabla 2. Biomarcadores para valorar fibrosis en MAFLD.

Método de evaluación	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	AUROC
Razón AST/ALT	66 (56-68)	62 (55-68)	19 (12-28)	93 (87-96)	0.67
APRI	37 (20-57)	86 (80-90)	26 (13-43)	91 (85-94)	0.66
BARD	76 (54-89)	43 (36-51)	15 (9-23)	93 (84-97)	0.65
FIB-4	56 (30-79)	89 (82-93)	37 (19-59)	94 (88-97)	0.74
NAFLD	53 (30-79)	87 (81-92)	26 (12-48)	95 (90-98)	0.72

Figura 2. Algoritmo de tamizaje y referencia.



1. Riesgo cardiovascular y riesgo de fibrosis alto: Enviar a valoración por cardiología y valorar inicio de tratamiento farmacológico para control metabólico por alto riesgo de fibrosis (12).
2. Riesgo cardiovascular alto y riesgo de fibrosis bajo: Indicar control estricto de peso, tratamiento del síndrome metabólico, valoración por el servicio de cardiología, además de tamizaje para fibrosis hepática de manera anual con biomarcadores (12).
3. Riesgo alto de fibrosis y riesgo cardiovascular bajo: Éste es el escenario menos frecuente, los pacientes deben de ser valorados por un hepatólogo, para decidir iniciar tratamiento farmacológico o la posibilidad de entrar a un ensayo clínico (12).
4. Riesgo cardiovascular y de fibrosis bajo: Otorgar manejo estándar de esteatosis hepática, esto incluye cambios en el estilo de vida y control del peso (12).

Por otro lado,Vieiria *et al.* (10). Proponen un algoritmo que se basa en el abordaje con FIB-4 y elastografía transitoria, que sse resume en la figura 2.

Indicaciones de biopsia hepática

La biopsia hepática continúa siendo el estándar de oro para el diagnóstico, clasificación de fibrosis y la presencia de NASH. Tiene la ventaja de ser el único método que permite diferenciar entre MAFLD y NASH (9, 11). La principal desventaja se explica por su alto costo y riesgo de complicaciones durante el procedimiento, por esta razón únicamente está indicada en pacientes en los que se busca descartar otras etiologías (11).

Tratamiento

El tratamiento exitoso en estos pacientes está encaminado a disminuir el riesgo de mortalidad asociada a NASH, de progresión a cirrosis y carcinoma hepatocelular (9).

Cambios en el estilo de vida

La pérdida de peso es la intervención con más evidencia de mejoría de las características histológicas de NASH. La pérdida de al menos 5% del peso corporal se asoció a mejoría en la esteatosis e incluso de la fibrosis en algunos estudios, la pérdida de ≥7% del peso corporal se asoció a mejoría de la inflamación hepática y los daños hepatocelulares y una pérdida de ≥10% del peso coroporal se asoció a regresión de la fibrosis (15).

Los cambios en la dieta, sobre todo en dietas con restricción calórica, se asocian a movilización de la grasa hepática y mejoran el riesgo cardiovascular. Los macronutrientes específicos no parecen tener tanto efecto en comparación con una pérdida de peso sostenida. Hay información que sugiere que disminuir el 30% de kilocalorías en la dieta y tener una dieta mediterránea puede ayudar a disminuir el grado de esteatosis, comparado con otras dietas (11).

La actividad física ha demostrado mejorar el grado de esteatosis, sin embargo, no hay ensayos clínicos que demuestren su efecto en los resultados de histopatología en pacientes con NASH. Hay estudios que demuestran disminución de alanina aminotransferasa (ALT), independiente de la pérdida de peso, al realizar 150 min/semana de ejercicio o aumentar 60 min/semana de actividad física (11, 14). Realizar ejercicio ≥5 veces por semana también se ha asociado con disminución de incidencia de NAFLD y mayor resolución de MAFLD en un seguimiento a 5 años (15).

En cuanto al consumo de alcohol, no hay estudios longitudinales que definan el efecto que tiene en la histología hepática en pacientes con MAFLD. Las recomendaciones actuales indican que estos pacientes no deben tener un consumo excesivo de alcohol, el cual se define en hombres como más de 4 bebidas estándar cualquier día o más de 14 bebidas estándar a la semana y en mujeres más de 3 bebidas estándar cualquier día o más de 7 bebidas estándar a la semana (9, 11).

¿Quién requiere de tratamiento específico?

Los pacientes con MAFLD sin esteatohepatitis y sin fibrosis tienen excelente pronóstico desde el punto de vista hepático y solamente requieren de los cambios en el estilo de vida ya mencionados y del tratamiento de comorbilidades metabólicas. El tratamiento farmacológico específico para MAFLD debe utilizarse en pacientes con NASH y/o fibrosis (11).

MAFLD en pacientes con peso normal

A lo largo de esta revisión, se ha analizado el sobrepeso y la obesidad como factores de riesgo muy importantes para el desarrollo de MAFLD. No obstante, entre el 7 y el 20% de pacientes que tienen los cambios hepáticos asociados a esteatosis reportan un peso normal, en este contexto definiremos como esteatosis hepática diagnosticada con los estudios ya comentados, en pacientes con un IMC < 25 kg/m^2 (16).

En pacientes con MAFLD y peso normal, se sugiere una fisiopatología multifactorial que involucra disbiosis intestinal, predisposición genética (polimorfismos de PNPLA3), grasa visceral, aumento en adiposidad e IMC dentro del rango normal, dieta alta en carbohidratos y sedentarismo. También puede ser secundaria a enfermedad celiáca, sobrepoblación bacteriana, tratamiento con amiodarona, tamoxifeno, diltiazem, entre otras (16).

Los pacientes con MAFLD y peso normal tienen más riesgo de síndrome metabólico, de DM2, hipertensión, dislipidemia y de enfermedad cardiovascular, comparado con pacientes sin MAFLD (17). Por esta razón deben tener un seguimiento estrecho que ayude a detectar alteraciones metabólicas y cardiovasculares de manera temprana y otorgar tratamiento oportuno.

El manejo de los pacientes con MAFLD y peso normal ha sido poco estudiado, sin embargo, uno de los pilares de estudio se enfoca en la composición corporal e intenta disminuir el porcentaje de grasa corporal, controlando la ingesta de calorías, fructosa, así como la calidad del sueño y actividad física. Similar a los pacientes con obesidad y sobrepeso, el tratamiento farmacológico se reserva sólo para pacientes que reporten fibrosis avanzada (16).

Conclusiones

Utilizar abordajes sencillos y sistemáticos ayuda a detectar de manera oportuna a los pacientes con diagnóstico de MAFLD y permite estratificarlos en 4 grupos, dependiendo del riesgo cardiovascular y del riesgo de fibrosis que presentan, este algoritmo permite establecer metas claras,

medidas terapéuticas y referir a los pacientes que requieren de valoraciones más especializadas.

La creciente prevalencia de sobrepeso, obesidad y metS es un panorama que refleja la realidad de nuestra era, generando un problema grave de salud pública, palpable en la sociedad mexicana. En consecuencia, la manifestación hepática de esta pandemia, debe estar en el centro del abordaje de los pacientes con alteraciones metabólicas desde el primer nivel de atención. El tamizaje de MAFLD en pacientes con alteraciones metabólicas y un abordaje integral de pacientes con hallazgos incidentales de esteatosis en estudios de imagen, debe ser parte del acervo de todos los médicos, sólo así podemos combatir una patología, que será cada vez más frecuente, que tiene consecuencias importantes en nuestros sistemas de salud y sobre todo en la vida y la calidad de vida de nuestros pacientes.

Acrónimos

Enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA), Esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), enfermedad por hígado graso asociada a disfunción metabólica (MAFLD), síndrome metabólico (MetS), diabetes mellitus tipo 2 (DM2), enfermedad cardiaca y cardiovascular (ECV), tomografía axial computarizada (TAC), ultrasonido (USG), área bajo la curva (AUROC).

Referencias

1. Eslam M, Newsome P, *et al.* A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *Journal of Hepatology*, 2020 Vol. 73: 202-209.

2. Bernal-Reyes R, Castro-Narro G. *et al.* The Mexican consensus on nonalcoholic fatty liver disease. *Revista de Gastroenterología de México*. 2019; 84(1): 69-99.

3. Benedict M, Zhang X. Non-alcoholic fatty liver disease: An expanded review. *World J Hepatol* 2017; 9(16): 715-732. DOI: http://dx.doi.org/10.4254/wjh.v9.i16.715

4. Byrne C. D, Targher G. NAFLD: A multisystem disease. *Journal of Hepatology* 2015 Vol. 62, S47-S64. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.12.012

5. Chedid M. Nonalcoholic Steatohepatitis: The second leading indication for liver transplantation in the USA. *Dig Dis Sci* (2017) 62:2621-262.

6. Méndez-Sánchez N, Zamarripa-Dorsey F, *et al.* Current trends of liver cirrhosis in Mexico: Similitudes and differences with other world regions. *World J Clin Cases*. 2018 Dec 6; 6(15): 922-930.

7. Younossi Z. Koenig A, *et al.* Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease. Meta-analytic assessment of prevalence, incidence and outcomes. *Hepatology*, Vol. 64, No. 1, 2016.

8. Norbert S, Hans-Ulrich H, Cusi K. Non-alcoholic fatty liver disease: causes, diagnosis, cardiometabolic consequences, and treatment strategies. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 313-324. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/ S2213-8587(18); 30154-2

9. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology* 2016 Vol. 64. 1388-1402.

10. Vieira Barbosa J, Lai M. Nonalcoholic fatty liver disease screening in Type 2 Diabetes Mellitus Patients in the Primary Care Setting. *Hepatology Communications*, Vol.5, no. 2,2021.

11. Chalasani N, Younossi Z, Lavine J. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Disease. *Hepatology*, Vol. 67 no.1, 2018.

12. Méndez-Sánchez N, Chavez-Tapia N, Almeda-Valdes, *et al.* The management of incidental fatty liver found on imaging. What do we need to do? *Am J Gastroenterol*, 2018. DOI: https://doi.org/10.1038/s41395-018-0047-2

13. Ginès, P. Graupera I. *et al.* Screening for liver fibrosis in the general population: a call for action. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016; 1: 256-60.

14. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, *et al.* Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015; 149: 367-378.

15. Sung KC, Ryu S, Lee JY, *et al.* Effect of exercise on the development of new fatty liver and the resolution of existing fatty liver. *J Hepatol* 2016; 65:791-797.

16. Albhaisi S, Chowdhury A. Non-alcoholic fatty liver disease in lean individuals. *JHEP Reports* 2019, Vol. 1, 329-341.

17. Yang A, Kwak S, *et al.* Nonalcoholic fatty liver disease is an early predictor of metabolic disease in a metabolically healthy population. *Plos one* | https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224626 November 4, 2019.

Terapias específicas para MAFLD, ¿en dónde estamos y qué está por venir?

Carlos Moctezuma Velázquez

Las terapias actuales específicas para la enfermedad por hígado graso no alcohólico/enfermedad por hígado graso asociado a disfunción metabólica (NAFLD/MAFLD) y las que están en investigación, únicamente se recomiendan para enfermedad tipo esteatohepatitis (NASH) confirmada por biopsia en presencia de, al menos, fibrosis significativa. A la fecha no existen tratamientos farmacológicos aprobados por las agencias regulatorias para el tratamiento de esta enfermedad; y por parte de las guías y los consensos, únicamente está recomendado, con base en la evidencia actual, el uso de pioglitazona o de vitamina E.

En el presente capítulo presentaremos algunas consideraciones generales con respecto a los tratamientos en NAFLD/MAFLD; luego revisaremos la información referente a la vitamina E y pioglitazona y, finalmente, haremos una breve descripción de los fármacos específicos para esta enfermedad, que se están evaluando o que ya fueron evaluados en ensayos clínicos.

Consideraciones generales

Independientemente de los tratamientos que al final de la contienda farmacológica queden aprobados para NAFLD/MAFLD, vale la pena tomar en cuenta los siguientes puntos siempre que se está evaluando esta información.

1. Los estudios farmacológicos en esta entidad se han enfocado en perfiles de pacientes muy particulares, algunos de ellos manejan criterios de inclusión, como diabetes u obesidad, y casi todos ellos requieren la presencia de NASH y fibrosis. Por ello, una vez aprobados, será responsabilidad del médico tratante juzgar esta evidencia y adaptarla a los casos individuales de pacientes, de lo contrario una buena parte de los pacientes no podrá recibir tratamiento.

2. A la fecha ningún estudio, incluidos los que han evaluado la pioglitazona, la vitamina E y el ácido obeticólico, ha mostrado beneficios en morbi y mortalidad hepáticas, que al final del día son los aspectos robustos que uno quiere modificar con los tratamientos específicos para NAFLD/MAFLD.

3. Los pacientes con NAFLD/MAFLD son en su mayoría asintomáticos, y los tratamientos específicos para estas enfermedades tendrán efectos adversos. Por ejemplo, el ácido obeticólico, que es el que está más próximo a obtener la aprobación por la FDA, produce prurito. Lo anterior probablemente cobre importancia en la *vida real*, cuando el apego de los pacientes quizá pueda disminuir como resultado de efectos adversos.

4. Los tratamientos específicos para NAFLD/MAFLD serán muy costosos, ya que en su mayoría incluyen moléculas complejas en las que se ha invertido mucho dinero durante las fases de investigación. Esto será un problema para cualquier sistema de salud debido a la prevalencia de esta enfermedad y porque el tratamiento muy probablemente sea de largo plazo, a diferencia, por ejemplo, del tratamiento para la hepatitis C, que aunque costoso, se da por un tiempo finito. En resumen, se necesitarán estudios de costo-efectividad una vez que existan tratamientos aprobados.

5. Las agencias regulatorias exigen biopsia como criterio de inclusión y para la evaluación de desenlace en los estudios fase 3 de esta entidad, pero será difícil en la vida real realizarla a todos los pacientes, tanto para iniciar el tratamiento, como para evaluar la respuesta al mismo. Por ello, será indispensable el desarrollo de biomarcadores precisos que puedan cumplir con esta función.

6. Si algo se ha aprendido de los múltiples estudios negativos, es que entre más distal está el blanco terapéutico de un fármaco en la cascada fisiopatológica, más difícil será que el fármaco modifique la historia natural de la enfermedad. En resumen, un fármaco que sólo se dedique a revertir la fibrosis, difícilmente modificará los desenlaces para los pacientes, por lo que se necesitan fármacos que cambien las vías metabólicas que convergen en fibrosis, o bien, se necesitan ensayos con combinaciones de fármacos.

7. Los desenlaces actuales, impuestos por agencias regulatorias, y basados en histopatología, están sujetos a variabilidad inter E intra-observador; además de la variabilidad de muestreo, como se ha visto en las muy altas tasas de mejoría en fibrosis en los grupos placebo. Lo anterior se debe tomar en cuenta al interpretar resultados.

8. Modificar la historia natural de los pacientes requerirá mejorar las condiciones comórbidas de aquellos con NAFLD/MAFLD, por lo cual se infiere que los medicamentos ideales serán los que además de ser benéficos para NAFLD/MAFLD, lo sean para mejorar el peso, el control glucémico, la dislpidemia, y/o la presión arterial.

Fármacos recomendados en guías de práctica clínica

Pioglitazona

Es un agonista PPAR-gamma que actúa preferentemente en tejido adiposo, aumentando niveles de adiponectina y favoreciendo el depósito de ácidos grasos en tejido adiposo, lo que se refleja en incremento ponderal.

También promueve la oxidación de ácidos grasos a nivel hepático y mejora la resistencia a la insulina. A nivel hepático, potencialmente reduce inflamación y fibrosis al actuar sobre células de Kupffer y células estrelladas.

El estudio PIVENS fue un ensayo clínico controlado (ECC) en el que se aleatorizaron 247 pacientes a tres distintos brazos: pioglitazona (30mg qd), vitamina E (400U bid) o placebo, por dos años.

Con pioglitazona hubo mejoría en resistencia a la insulina, esteatosis, inflamación y resolución de NASH, pero

no en fibrosis, balonización ni en el desenlace principal del ensayo [mejoría en el NAFLD Activity Score (NAS) >2 puntos sin empeoramiento en fibrosis]. Al menos tres metaanálisis que incluyen el PIVENS y otros estudios han demostrado que la pioglitazona también produce mejoría en pacientes con fibrosis.

Desafortunadamente, el uso de pioglitazona, como se esperaba, se asoció a un incremento significativo de peso, lo cual es una limitante para este tipo de pacientes, ya que habitualmente tienen sobrepeso/obesidad. Además, la pioglitazona se ha asociado en estudios observacionales a incremento en el riesgo de fracturas de cadera y cáncer de vejiga, aunque esta última asociación no se corroboró en un estudio que reunió la información de 1 millón de pacientes (1-6).

Vitamina E

La vitamina E es un potencial antioxidante, siendo su principal blanco el estrés oxidativo de esta enfermedad. En el estudio PIVENS mencionado arriba, la vitamina E no tuvo efecto en el peso ni en la resistencia a la insulina, y produjo mejoría de forma significativa en pacientes con esteatosis, inflamación, balonización y el desenlace principal, no así en fibrosis o resolución de NASH.

Como la vitamina E no se evaluó en el PIVENS en pacientes con diabetes, las guías de la AASLD únicamente la recomiendan para pacientes no diabéticos; sin embargo, más recientemente, los creadores del PIVENS y el estudio FLINT agruparon los resultados y determinaron que la vitamina E es igualmente efectiva en pacientes con diabetes.

Un metaanálisis en red mostró efectividad de la vitamina E en esteatosis y balonización, no así en inflamación y fibrosis. Un estudio reciente en pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis, ya fuera con o sin diabetes concomitante, demostró que la suplementación con vitamina E disminuyó el riesgo de mortalidad y descompensación hepática.

Al igual que con la pioglotazona, estudios observacionales han asociado la vitamina E a efectos indeseables, como aumento en mortalidad general, cáncer de próstata y enfermedad vascular cerebral de tipo hemorrágico, aunque un metaanálisis reciente no encontró asociación entre vitamina E y hemorragia cerebral (4-10).

Fármacos en ensayos clínicos

Existe gran cantidad de fármacos para MAFLD/NAFLD que están siendo investigados en ensayos clínicos, los revisaremos en el siguiente orden:

- Estudios referentes al ácido obeticólico.
- Estudios fase 3 negativos
- Estudios fase 3 activos.
- Estudios fase 2.

Ácido obeticólico

Ácido biliar semisintético, análogo del quenodesoxicólico, con mucha afinidad por el receptor del farnesoide X. Actualmente está aprobado para pacientes con colangitis biliar primaria no respondedores a ácido ursodesoxicólico.

Se une al FXR a nivel del íleo distal, promueve la liberación del factor de crecimiento de fibroblastos 19 (FGF-19) que se traslada por la circulación portal hasta el hígado, en donde su efecto claro consiste en disminuir la producción de ácidos biliares, favorecer la coleresis, disminuir lipogénesis, la gluconeogénsis y favorecer la beta oxidación. El estudio FLINT fue un ECC de 72 semanas por grupo en donde se aleatorizaron 282 pacientes con NASH a obeticólico o placebo por 72 semanas, el desenlace principal fue mejoría en al menos dos puntos sin empeoramiento en fibrosis.

El obeticólico fue superior a placebo en forma significativa con respecto al desenlace principal, además de mejorar los componentes individuales (esteatosis, inflamación, balonización) e incluso fibrosis.

Desafortunadamente, el uso de obeticólico se asoció a un incremento significativo de colesterol de baja densidad, que se pudo mitigar con estatinas; a un incremento en la resistencia a la insulina y a prurito (11). El ácido obeticólico está siendo evaluado en el estudio fase 3 REGENERATE, en el que se aleatorizó a los participantes a placebo, ácido obeticólico 10 mg y ácido obeticólico 25 mg, y cuyos desenlaces principales son mejoramiento de fibrosis sin empeoramiento de NASH, así como resolución de NASH sin empeoramiento en fibrosis.

En un análisis interino se encontró que el desenlace principal de fibrosis se cumplió en 23%, 18% y 12% de los pacientes con dosis de 25 mg, 10 mg y placebo, respectivamente ($p<0.05$); el desenlace de resolución de NASH no

se cumplió. Al igual que en el estudio fase 2, los pacientes que tomaron ácido obeticólico desarrollaron prurito y tuvieron elevación de colesterol LDL. La FDA rechazó la solicitud de Intercept para aprobar el ácido obeticólico para el tratamiento de fibrosis en pacientes con NAFLD/MAFLD y solicitó mayor evidencia de eficacia y seguridad para poder considerar su aprobación (6, 11, 12).

Estudios fase 3 negativos

Selonsertib

Es un inhibidor de cinasa reguladora de señal de apoptosis 1 (ASK1) que está implicada en las vías de fibrosis hepática. En un estudio fase 2a de pacientes con NASH y fibrosis significativa se aleatorizaron 72 pacientes a dos dosis distintas de Selosertib (18mg y 6mg) o placebo, con o sin Simtuzumab; resultados preliminares demostraron mejoría significativa en fibrosis con un gradiente dosis-respuesta. Sin embargo, los estudios fase 3 STELLAR 3 y 4, que evaluaron el efecto de este compuesto en mejoría de fibrosis de pacientes con fibrosis avanzada y cirrosis, respectivamente, fueron negativos (13).

Elafibranor

Es un agonista PPAR dual (delta y alpha), que favorece la beta oxidación a nivel muscular; y a nivel hepático, además de promover la beta oxidación, disminuye gluconeogénesis, producción de triglicéridos y tiene efecto antiinflamatorio, con lo que, independientemente del efecto en NAFLD, promueve un perfil metabólico adecuado para estos pacientes, a diferencia del ácido obeticólico. En un estudio fase 2a en pacientes con NASH, mejoró pruebas de función hepática, resistencia a la insulina, perfil de lípidos y marcadores inflamatorios (14). Sin embargo, el estudio RESOLVE IT, que evaluó este compuesto a dosis de 120mg en pacientes con NASH y F2/F3 por 72 semanas en el desenlace de resolución de NASH sin empeoramiento de fibrosis, fue negativo (19 *vs* 15%, p=NS), de acuerdo con un comunicado de prensa efectuado por GENFIT.

Cenicriviroc

Es un antirretroviral que inhibe el receptor de quimoquinas CCR2 y CCR5. En resultados preliminares del estudio fase 2b CENTAUR se observó un efecto benéfico de este compuesto, con mejoría en fibrosis sin empeoramiento en NASH (15), por lo que se diseñó el estudio fase 3 AURORA. AURORA estaba dividido en dos fases: la 1 se enfocaría en evaluar histología a un año (*i.e.*, mejoría en fibrosis); la 2 estaba encaminada a evaluar desenlaces clínicos a largo plazo. Sin embargo, el sitio oficial del estudio AURORA señaló que fue terminado prematuramente por falta de efectividad en los resultados de la fase 1.

Estudios Fase 3 activos

Resmetirom

Es un agonista del receptor de hormona tiroidea, con afinidad selectiva por el subtipo beta, que se expresa preferentemente en el hígado, con efecto en el metabolismo de lípidos. En estudios fase 2, este compuesto ha demostrado resultados prometedores, al mejorar esteatosis y resolución de NASH al compararlo con placebo (16). Actualmente está siendo evaluado en el estudio fase 3 MAESTRO, que comparará dosis de 80 mg, 100 mg y placebo en el desenlace de resolución de NASH sin empeoramiento de fibrosis. Un beneficio adicional de este compuesto es que mejora el perfil de lípidos de los pacientes.

Aramchol

Es un conjugado de ácido araquidónico y ácido cólico que inhibe la enzima estearoil coenzima A desaturasa (SCD1), provocando disminución en la síntesis de ácidos grasos, reducción de reservas de triglicéridos y aumento de la eliminación intracelular de colesterol hacia partículas ApoA1. En un estudio fase 2 en NAFLD, esta molécula resultó eficaz para disminuir niveles de esteatosis determinados por MRS. En el estudio fase 2b ARREST, en el que se compararon dosis de 400mg y 600mg en pacientes con prediabetes/diabetes y sobrepeso/obesidad, existió tendencia a mejoría en el desenlace de resolución de NASH sin empeoramiento de fibrosis (17% *vs* 5%, p = 0.051), lo que dio pie al diseño del estudio ARMOR, fase 3. El estu-

dio ARMOR está evaluando este compuesto en pacientes con NASH F2/F3 en los desenlaces de mejoría de fibrosis sin empeoramiento de NASH y resolución de NASH sin empeoramiento de fibrosis (17).

Estudios fase 2

Los siguientes compuestos se han evaluado en estudios fase 2, con resultados prometedores (18):

- **Aldafermin:** Es un análogo FGF19 que participa en la regulación del metabolismo de los ácidos biliares y la glucosa. En estudios fase 2 mostró mejoría en esteatosis y también en desenlaces exploratorios (mejoría en fibrosis sin empeoramiento de NASH y resolución de NASH sin empeoramiento de fibrosis).
- **Liraglutide:** En el estudio LEAN, este análogo GLP logró resolución de NASH en 40% de los pacientes *versus* 10% en el grupo placebo. En el estudio Lira-NAFLD en pacientes con diabetes, este compuesto logró reducir la esteatosis determinada por espectroscopía por resonancia magnética.
- **Semaglutide:** Otro análogo GLP. Fue estudiado en pacientes con NASH F2/F3 y demostró de forma significativa resolución de NASH sin empeoramiento de fibrosis, aunque no logró mejorar la fibrosis al compararlo con placebo. La compañía está planeando un estudio fase 3.
- **Belapectina:** Es un inhibidor de galectina-3 que modula la unión de macrófagos a residuos de galactosa. En un estudio fase 1 mejoró marcadores séricos de fibrosis, y un estudio fase 2a en pacientes con cirrosis por NASH logró reducir HVPG y la aparición de várices en el subgrupo de pacientes sin várices.
- **Tirzepatida:** Es un agonista GLP1 y GIP (polipéptido inhibidor gástrico) con potencial para reducir esteatosis con base en resultados de estudios fase 2.
- **Emricasan:** Inhibidor pancaspasa que en un estudio fase 2a mejoró pruebas de función hepática. Sin embargo, los estudios fase 2b ENCORE-NF fueron negativos.
- **Ciclofexor:** Es un agonista FXR, con resultados positivos en fase 2 para mejorar esteatosis determinada por resonancia magnética.
- **Topifexor:** Agonista FXR con resultados similares a los de ciclofexor.
- **EDP-305:** Otro agonista FXR con resultados similares.
- **MET 409:** Otro agonista FXR con resultados similares en esteatosis.
- **Firsocostat:** Inhibidor acetil CoA carboxilasa que mejoró esteatosis en estudio fase 2.
- **Saroglitazar:** Agonista PPAR alfa y gamma que mejoró ALT en estudio EVIDENCES IV.
- **Lanifibranor:** Agonista panPPAR que en estudio NATIVE logró resolución de NASH y mejoría de fibrosis en 31% *vs* 7%, $p < 0.01$.
- **Pegbelfermin:** Análogo FGF21 que mejoró esteatosis en estudio fase 2.
- **VK2809-201:** Agonista THR beta; mejoró esteatosis y perfil de lípidos en estudio fase 2.

Conclusión

Actualmente no existe ningún fármaco específico para NAFLD/MAFLD aprobado por agencias regulatorias, pero hay múltiples ensayos clínicos activos en estos momentos. También tenemos ya resultados de varios estudios fase 3 que han sido negativos, y han funcionado para el mejor diseño de los actuales estudios fase 3. Muy probablemente, el tratamiento de NAFLD/MAFLD requerirá la combinación de distintos fármacos. Hasta que no se tengan tratamientos específicos para esta condición, el manejo se debe centrar en dieta y ejercicio, así como en el manejo de las comorbilidades asociadas.

Referencias

1. Boettcher E, Csako G, *et al.* Meta-analysis: pioglitazone improves liver histology and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012 Jan; 35(1):66-75. eng. Epub 2011/11/04. DOI:10.1111/j.1365-2036.2011.04912.x. Cited in: Pubmed; PMID 22050199.

2. Musso G, Cassader M, *et al.* Thiazolidinediones and Advanced Liver Fibrosis in Nonalcoholic Steatohepatitis: *A Meta-analysis. JAMA Intern Med.* 2017 05;177(5):633-640. eng. DOI:10.1001/jamainternmed.2016.9607. Cited in: Pubmed; PMID 28241279.

3. Pop LM, Lingvay I, *et al.* Impact of pioglitazone on bone mineral density and bone marrow fat content. *Osteoporos Int.* 2017 Nov; 28(11):3261-3269. eng. Epub 2017/07/22. DOI:10.1007/s00198-017-4164-3. Cited in: Pubmed; PMID 28735463.

4. Said A, Akhter A. Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials of Pharmacologic Agents in Non-alcoholic Steatohepatitis. *Ann Hepatol.* 2017 2017 Jul-Aug;16(4):538-547. eng. DOI:10.5604/01.3001.0010.0284. Cited in: Pubmed; PMID 28611274.

5. Sanyal AJ, Chalasani N, *et al.* Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2010 May;362(18):1675-85. eng. Epub 2010/04/28. DOI:10.1056/NEJMoa0907929. Cited in: Pubmed; PMID 20427778.

6. Singh S, Khera R, *et al.* Comparative effectiveness of pharmacological interventions for nonalcoholic steatohepatitis: A systematic review and network meta-analysis. *Hepatology.* 2015 Nov; 62(5):1417-32. eng. Epub 2015/10/01. DOI:10.1002/hep.27999. Cited in: Pubmed; PMID 26189925.

7. Cheng P, Wang L, *et al.* Vitamin E intake and risk of stroke: a meta-analysis. *Br J Nutr.* 2018 11;120(10): 1181-1188. eng. DOI:10.1017/S0007114518002647. Cited in: Pubmed; PMID 30401005.

8. Schürks M, Glynn RJ, *et al.* Effects of vitamin E on stroke subtypes: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2010 Nov;341:c5702. eng. Epub 2010/11/04. DOI:10.1136/bmj.c5702. Cited in: Pubmed; PMID 21051774.

9. Vilar-Gomez E, Vuppalanchi R, *et al.* Vitamin E Improves Transplant-Free Survival and Hepatic Decompensation Among Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Advanced Fibrosis. *Hepatology.* 2020 02;71(2):495-509. eng. Epub 2019/03/06. DOI:10.1002/hep.30368. Cited in: Pubmed; PMID 30506586.

10. Wyatt G. Vitamin E increases prostate cancer risk in middle-aged men relative to placebo: no significant association observed with selenium, either alone or in combination with vitamin E. *Evid Based Nurs.* 2012 Jul; 15(3):90-1. eng. Epub 2012/03/12. DOI:10.1136/ebnurs-2012-100551. Cited in: Pubmed; PMID 22411161.

11. Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, *et al.* Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015 Mar; 385(9972):956-65. eng. Epub 2014/11/07. DOI:10.1016/S0140-6736(14)61933-4. Cited in: Pubmed; PMID 25468160.

12. Younossi ZM, Ratziu V, *et al.* Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2019 12; 394(10215):2184-2196. eng. Epub 2019/12/05. DOI:10.1016/S0140-6736(19)33041-7. Cited in: Pubmed; PMID 31813633.

13. Harrison SA, Wong VW, *et al.* Selonsertib for patients with bridging fibrosis or compensated cirrhosis due to NASH: Results from randomized phase III STELLAR trials. *J Hepatol.* 2020 07;73(1):26-39. eng. Epub 2020/03/06. DOI:10.1016/j.jhep.2020.02.027. Cited in: Pubmed; PMID 32147362.

14. Ratziu V, Harrison SA, *et al.* Elafibranor, an Agonist of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-α and -δ, Induces Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis Without Fibrosis Worsening. *Gastroenterology*. 2016 05;150(5):1147-1159.e5. eng. Epub 2016/02/11. DOI:10.1053/j.gastro.2016.01.038. Cited in: Pubmed; PMID 26874076.

15. Ratziu V, Sanyal A, *et al.* Cenicriviroc Treatment for Adults With Nonalcoholic Steatohepatitis and Fibrosis: Final Analysis of the Phase 2b CENTAUR Study. *Hepatology.* 2020 Sep;72(3):892-905. eng. Epub 2020/07/21. DOI:10.1002/hep.31108. Cited in: Pubmed; PMID 31943293.

16. Harrison SA, Bashir MR, *et al.* Resmetirom (MGL-3196) for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet.* 2019 11; 394(10213):2012-2024. eng. Epub 2019/11/11. DOI:10.1016/S0140-6736(19)32517-6. Cited in: Pubmed; PMID 31727409.

17. Safadi R, Konikoff FM, *et al.* The fatty acid-bile acid conjugate Aramchol reduces liver fat content in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014 Dec;12(12):2085-91.e1. eng. Epub 2014/05/09. DOI:10.1016/j.cgh.2014.04.038. Cited in: Pubmed; PMID 24815326.

18. Vuppalanchi R, Noureddin M, *et al.* Therapeutic pipeline in nonalcoholic steatohepatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021 Feb. eng. Epub 2021/02/10. DOI:10.1038/s41575-020-00408-y. Cited in: Pubmed; PMID 33568794.

Módulo

IV

Hepatitis virales crónicas, ¿en dónde estamos?

Hepatitis virales crónicas, ¿en dónde estamos?

Estrategias para optimizar la microeliminación del virus de la hepatitis C (VHC)

Margarita Dehesa Violante

Dónde estamos y qué nos hace falta en México

El reciente desarrollo de medicamentos antivirales directos que curan más de 95% de los casos de hepatitis C ha revolucionado el tratamiento de esta enfermedad. La mayoría de los países ha hecho un muy buen progreso utilizando sangre segura y mejorando acciones en la administración de drogas endovenosas, lo cual ha reducido en forma sustancial tanto los casos de pacientes con hepatitis B o hepatitis C.

Sin embargo, gran número de sujetos (alrededor de 325 millones en 2015) es portador, ya sea de hepatitis B o C, y pueden ser asintomáticos por décadas (1). Cada año, 1.75 millones de personas adquieren novo infección por virus de hepatitis C y están en riesgo de que progrese lentamente hasta convertirse en enfermedad hepática grave y producir la muerte si no reciben tratamiento oportuno (2). La doctora Margaret Chang urge a todos los países a que no pierdan la oportunidad de tratar a estos enfermos y fijarnos la meta de eliminar la hepatitis C para el año de 2030 de la faz de la tierra (3).

Procedimientos de salud poco seguros y el uso de drogas endovenosas son los factores que con más frecuencia causan nuevas infecciones por virus de la hepatitis C (VHC), lo que constituye alrededor de 1.75 millones de nuevas infecciones.

En 2015, 71 millones de personas padecían infección crónica por hepatitis C. En comparación con la hepatitis B, la prevalencia del VHC es más baja, pero con una distribución más heterogénea, aunque con diferencias en las regiones de la OMS y diferentes

países. En total, en ese año, la prevalencia total a escala mundial fue de 1%.

En la región este del Mediterráneo su prevalencia es de 2.3%, en tanto que en la región europea, de 1.5% y en la región de las Américas de 0.7%.

En nuestro país, a partir del análisis de muestras de sangre recolectadas durante el desarrollo de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 (Ensanut 2012), Gutiérrez y colaboradores reportaron una prevalencia general de 0.27% en personas de 15 a 49 años, que aumenta a 0.30 en la población de 20-49 años. Se estima que para el año 2021, 0.52% de la población general esté infectada, lo que, de acuerdo con las proyecciones poblacionales del Conapo, representaría aproximadamente 600,000 personas. Asimismo, para este año se estima una incidencia virémica de casos nuevos de cerca de 19,300 casos (4).

En cuanto a la infección por VHC se reconoce, además de a los pacientes asintomáticos, las siguientes poblaciones en riesgo de infección: personas que recibieron transfusiones sanguíneas antes de 1995, pacientes oncológicos y hematológicos, trabajadoras sexuales, pacientes trasplantados antes de 1955, niños con transfusión posnatal, individuos infectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), pacientes con falla renal crónica y en hemodiálisis, personas privadas de la libertad, personas con tatuajes y/o *piercings* realizados en condiciones no higiénicas, personas que conviven en hacinamiento, personal del sector salud y usuarios de drogas intravenosas, así como población con prácticas sexuales de alto riesgo (5).

El Instituto Mexicano del Seguro Social ha estimado que el costo del tratamiento por paciente al año es de $187,100.00, cifra que incluye el tratamiento para 12 semanas, así como: *a)* el perfilamiento (carga viral basal genotipo y elastografía, *b)* protocolo de seguimiento que incluye carga viral al término del tratamiento y carga viral a las 12 semanas postratamiento. Con base en ello y en los 910 pacientes con hepatitis C que se atendieron en 2017, una estimación de costo para ese año ascendió a $170,270.100.00.

De acuerdo con el costo por paciente por año y la incidencia de nuevos casos de hepatitis C en México durante 2017 (1.57 casos nuevos por cada 100,000 habitantes, lo que representó 1,942 casos en todas las edades), el costo estimado por la atención en ese año fue de $363,367,620.00. Para el año 2018, el IMSS proporcionará tratamiento a 150,000 pacientes, por lo que se estima que el costo será de aproximadamente $280,665,000.00.

Con base en estas cifras, puede proyectase el costo anual del programa para la atención integral del paciente con hepatitis C de los siguientes años, considerando que el presupuesto tendrá un incremento gradual.

Ante esta grave situación para el futuro en salud de la población mexicana, se conformó un grupo de trabajo denominado Coalición para el estudio de la Hepatitis C, integrado por personal e investigadores del sector salud, así como organismos de la sociedad y sociedades médicas especializadas ocupados en proporcionar apoyo a pacientes con este gran problema de salud. (6)

Dicha coalición intentaba organizar grupos de discusión con el objetivo de proponer los mejores mecanismos y acciones para lograr el control de esta epidemia silenciosa (7); sin embargo, y dadas las condiciones de la pandemia que nos ataca desde hace ya más de un año, los objetivos de esta coalición han quedado pendientes, pues no ha sido posible trabajar en ellos; no obstante, se ha logrado tratar a cerca de 3,000 pacientes del Instituto Mexicano del Seguro Social, en toda la República Mexicana, además de algunos en el Hospital General de México, otros en Pemex, otros en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de Nutrición Salvador Zubirán. Aun así, creo que esto no nos llevará a cumplir con la meta de erradicar el virus C para 2030 planteada por la Dra. Margaret Chan, de la OMS, y si a eso le añadimos que aún no logramos acabar con la pandemia, el poder acceder a estos pacientes se complica, ya que muchos hospitales han diferido su atención para ocuparse de aquellos infectados por el virus SARS COV 2.

En ausencia de una vacuna eficaz, la piedra angular para la eliminación del VHC es el tratamiento con los medicamentos antivirales directos. Si bien estos medicamentos son muy eficaces, incluso con dos meses de tratamiento en aquellos pacientes que no tienen cirrosis o quienes tienen cirrosis incipiente, los diferentes gobiernos no los han tratado, dado que su costo es muy alto. En vista de esto, se ha pensado cómo instrumentar la estrategia.

El propósito de eliminar el VHC ha sido decepcionante por el costo que implica. El acercamiento más práctico sería no abordarlo como un programa de eliminación nacional, sino enfocarse en determinados segmentos de la población, para que las intervenciones y los tratamientos sean más rápidos y eficientes. Este concepto se conoce como *micro-eliminación* (8,9). Apuntar a la micro-eliminación del VHC significa trabajar para alcanzar las metas de la OMS en una población específica, como puede ser la conformada por pacientes hemofílicos con infección por

el VIH, pacientes coinfectados con VIH y VHC, personas privadas de su libertad, pacientes adictos a drogas endovenosas, los *baby-boomers* (aquellos que nacieron entre 1945-1965 durante la explosión de la natalidad después de la segunda guerra mundial), inmigrantes, sujetos con tatuajes, enfermos en hemodiálisis, hombres que tienen sexo con hombres (10).

La mayoría de los países con altos ingresos ha iniciado la micro-eliminación por lo menos en un grupo, dando prioridad a los pacientes con enfermedad hepática avanzada. Por ejemplo, en Irlanda se ha llevado al cabo la micro-eliminación en pacientes hemofílicos, lo que ha estimulado en todo el país la supresión de la hepatitis C. Otros países se han sumado en estos grupos, como Australia, Egipto, Georgia, Islandia, Portugal y España.

Este enfoque de micro-eliminación alienta a las partes interesadas con más conocimiento acerca de las poblaciones específicas, donde puedan interactuar y promover nuevos modelos de atención. El poder ampliar el tratamiento con los nuevos medicamentos antivirales directos es muy importante y es un reto de salud pública.

En los países con ingresos bajos y medios se carece de los recursos para llevar al cabo las principales campañas de pruebas y tratamiento para tres cuartas partes de las personas con VHC, por lo que tendría que adaptarse la micro-eliminación para que las metas nacionales de eliminación tengan objetivos más puntuales en segmentos de población, de acuerdo con los siguientes criterios: un plan sobre cómo adaptar los recursos y servicios de salud para superar las barreras conocidas y lograr diagnósticos y tratamientos de VHC de gran nivel un marco específico de tiempo.

La búsqueda de una estrategia de micro-eliminación requiere agrupar a personas con infección del VHC en diferentes segmentos de población, si bien algunas personas tienen características por las que se les puede incluir en más de uno. Por ejemplo, un inmigrante que es usuario de drogas endovenosas podría incluise en más de una vía de micro-eliminación.

Un componente esencial de la eliminación del VHC es la reducción de la transmisión por las personas infectadas que aún no se han tratado o que no han respondido al tratamiento. Un programa de micro-eliminación dirigido a personas que se inyectan drogas por vía endovenosa podría necesitar diferentes modelos asistenciales, por ejemplo, para aquellos que están recibiendo terapia de sustitución, o bien para aquellos que están encarcelados o para quienes viven en la comunidad.

Otro grupo interesante es el de los niños infectados con VHC, y que pueden pertenecer a muchos de los segmentos poblacionales antes descritos. Como objetivos de micro-eliminación, buenos ejemplo serían los aborígenes e indígenas, los inmigrantes y las personas con discapacidad auditiva.

Las mujeres en edad fértil (15-44 años de edad) y que tienen viremia conforman también un grupo que debe tomarse en cuenta, pues se ha estimado que son alrededor de 13 millones. Habría que considerar a aquellas privadas de su libertad.

Los planes nacionales y regionales de eliminación del VHC deben tener en cuenta a todas las poblaciones afectadas por el VHC.

Los países han enfocado este sistema con mayor o menor éxito, como ya se ha comentado en páginas anteriores, y que tienen el potencial de catalizar el progreso para eliminar el VHC.

El control de los resultados de micro-eliminación debe incorporar indicadores clave de los progresos hacia los objetivos de eliminación del VHC propuestos por la OMS.

Es necesario que las partes interesadas realicen investigaciones y consultas para desarrollar herramientas de toma de decisiones para los sistemas de salud.

La decisión de qué poblaciones priorizar, requerirá una base de evidencia mucho mayor de la que se dispone actualmente. La publicación de los resultados de la investigación cotidiana en el mundo real avanzará en gran medida la agenda de micro-eliminación en los años por venir y ayudará a las partes interesadas a combinar diferentes modelos para lograr la eliminación a gran escala y alcanzar los objetivos en 2030 (11).

¿Qué ha sucedido en México?

Desgraciadamente, dadas las condiciones de la pandemia que han entorpecido la atención de estos pacientes en nuestro país, no ha sido posible instrumentar las estrategias de micro-eliminación como se ha hecho en varios lugares en el mundo, por lo que pensamos que es muy poco probable que alcancemos los objetivos de la OMS para 2030.

Además, muchos hospitales se han dedicado primordialmente a la atención de pacientes con COVID, lo que ha imposibilitado la planeación de alguna de las estrategias mencionadas previamente.

Considero que aún estamos muy lejos de alcanzar la meta para 2030 y deberíamos exigir a las instancias pertinentes que se retome este problema y, de esta manera, acercarnos a la meta propuesta por la Dra. Margaret Chan.

De acuerdo con lo ya mencionado, sería conveniente enfocarnos en estructurar un plan para definir qué grupos abordar una vez que la pandemia se controle, entre los cuales podríamos mencionar el de los migrantes, el de los usuarios de drogas endovenosas, el de los pacientes infectados con VIH, o la combinación de algunos de éstos.

Conclusiones

- En este momento, la hepatitis C no es un problema prioritario dadas las condiciones de la pandemia.
- Tenemos medicamentos que no se han utilizado como se debería.
- Tendríamos que considerar la táctica de micro-eliminación en algunos de los grupos infectados, como podrían ser los de sujetos infectados con VIH-VHC, los adictos a drogas endovenosas, los hombres que tienen sexo con hombres.
- Creo que esto nos permitiría acercarnos a la meta que plantea la Dra. Chan, pero veo casi imposible lograrlo para el año 2030.

Referencias

1. Monitoring and evaluation for viral hepatitis B and C: recommended indicators and framework. *Technical report Geneva: World Organization*; 2016 (http://apps .who int/iris/bitstream/10065/204790/1/9789241510288_eng.pdf accesed 10 March 2017.

2. Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017:161-176.

3. World Health Organization. Global Hepatitis Report 2017; pp 1-83, disponible en http//who.int/publications/global-hepatititis-report 20177/en/

4. Kershenobich D, Razavi HA, Trends and projection of Hepatitis C epidemiology in Latina America. *Liver Int* 2011;13 (Suppl 2):18-29.

5. Szabo SM, Bibby M, The epidemiological burden of hepatitis C virus infection in Latin America. *Ann Hepatol* 2012; 11:623-635.

6. Corona C, Muñoz O, Hepatitis C screening in the general population. *Rev Invest Clin.* 2015; 67:104-108.

7. Kershenobich D, Aguilar-Valenzuela LM Vicisitudes de la Hepatitis C en México. *Rev Invest Clin* 2014; 66:299-30.

8. Westbrook RH and Dusheiko G. Natural History of hepatitis C. *Journal of Hepatology* 2014: s58 s 68.

9. Lazarus V, Wiktor S, Micro-elimination-A path to global elimination of hepatitis C. *Journal of Hepatology* 2017; 67:665-666.

10. Butler K, Larney S, Uptake of direct acting antiviral hepatitis for the treatment of Hepatitis C virus among people who inject drugs in a universal health-care system. *Drug Alcohol Rev* 2019; 38:264-269.

11. Thomas DL. Global elimination of chronic hepatitis. *New Engl J Med* 2019; 380:2041-50.

Manejo del paciente con hepatitis c candidato a cuidado simplificado en el primer nivel de atención

Fátima Higuera-de la Tijera, José Luis Pérez-Hernández,
Edgar Rodríguez-Fuentes

Cerca de 71 millones de personas en el mundo son portadoras de la infección crónica por el virus de hepatitis C (VHC) (1, 2). Una proyección hacia el año 2040 estima que, en conjunto, las hepatitis virales crónicas por el VHC y el virus de hepatitis B (VHB), excederán la mortalidad relacionada en forma conjunta con otras infecciones que representan un problema de salud pública, como son la tuberculosis, la malaria y la infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (3, 4).

En México, se estima que del total de pacientes seropositivos de una prueba de tamizaje para el VHC, 65% es en realidad de verdaderos positivos que tienen infección crónica, pero solamente 25% conoce con precisión su diagnóstico y cerca de 1.0% recibe tratamiento. Se sabe que hay entre 400 y 600 mil personas portadoras de la infección crónica por el VHC que requieren tratamiento antiviral específico (5).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) propone eliminar la infección crónica por hepatitis como una amenaza para la salud pública para 2030 (6-9). Para alcanzar este objetivo, el enfoque de simplificación en la valoración pretratamiento permite seleccionar de forma eficiente a los pacientes candidatos a cuidado en el primer nivel de atención y diferenciarlos de aquellos que requieren seguimiento y cuidado especializado en segundo o tercer niveles de atención; esto, aunado a la disponibilidad actual de agentes antivirales directos (AAD) pangenópticos de alta eficacia, posología simple, corta duración y exce-

lente perfil de seguridad, permite en la actualidad ampliar la base de médicos tratantes para diagnosticar a más pacientes y brindarl la oprtunidad de tratamiento al mayor número posible de personas que lo necesiten (10, 11).

A pesar de los notables avances para lograr estas metas, persisten muchos desafíos, entre ellos, alcanzar mayor proporción de tamizaje con enfoque hacia la detección universal para todos los adultos al menos una vez en vida (11, 12), además de reconocimiento y priorización de grupos vulnerables y de alto riesgo (presos, trabajadores sexuales, usuarios de drogas inyectables o inhaladas, hombres que tienen sexo con hombres) (13-16). La telemedicina y la telementoría son, para estos propósitos, estrategias eficaces para facilitar el acceso de más pacientes a los sistemas de salud y deben fomentarse (13-21), en particular en la época actual de pandemia por *coronavirus disease 2019* (COVID-19), lo que permitirá continuar con las actividades de los programas de eliminación del VHC (22-26).

Metas de la OMS

Los objetivos que la OMS plantea alcanzar antes del año 2030, específicamente en lo referente a las hepatitis virales son: Reducir en 90% la incidencia de infección, alcanzar 90% de diagnóstico y vinculación al sistema de salud de los pacientes infectados, tratar al menos a 80% de estos pacientes; con todo ello se espera lograr una reducción de al menos 65% en las muertes relacionadas (8, 9). Aunque, ciertamente, se necesitan más programas de reducción de daños y más tratamientos entre las poblaciones en riesgo de transmisión para que e número de nuevas infecciones baje. Específicamente, en el caso de la infección por VHC, la reducción en la cantidad de muertes relacionadas con el hígado es ahora factible debido a la disponibilidad de AAD pangenotípicos, que han mostrado una alta tasa de respuesta viral sostenida (RVS) (10).

Selección del paciente candidato a cuidado simplificado

El diagnosticar y tratar de la forma más accesible posible a los pacientes que viven con VHC requiere incrementar el número de centros de tratamiento y ampliar la base de médicos tratantes. En tiempos actuales y ante la pandemia de COVID-19, se deben continuar las actividades de los programas de eliminación del VHC sin olvidar la importancia de favorecer también prácticas más seguras que incluyan el distanciamiento social, en donde los programas de telemedicina cobran relevancia (27).

La simplificación del cuidado de pacientes con VHC requiere, en definitiva, involucrar al primer nivel de atención. Un esquema de cuidado simplificado se centra en practicar exámenes básicos y ampliamente disponibles en todos los ámbitos de atención médica, lo que permite realizar una correcta evaluación previa al tratamiento de cada paciente para clasificarlo en una de dos categorías: *a)* paciente con VHC de bajo riesgo, tratable en su centro de atención primaria, *b)* paciente con moderado o alto riesgo, que deberá ser referido a especialidad (28, 29). En la Figura 1 se muestra el algoritmo de evaluación y clasificación previas al tratamiento del paciente con hepatitis C crónica.

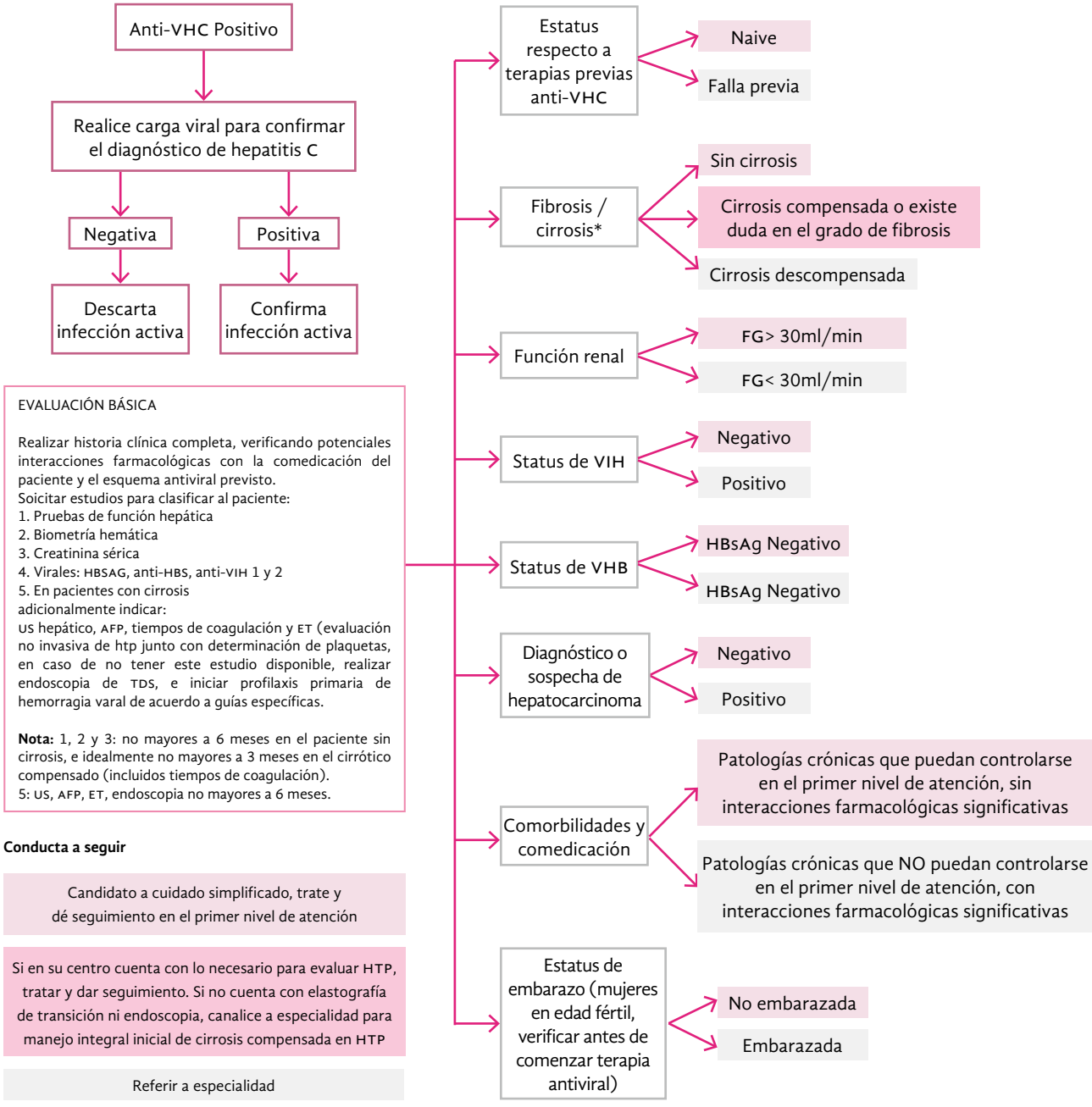
Esquemas de tratamiento antiviral en el paciente candidato a cuidado simplificado, consejería y seguimiento postratamiento

Paciente sin cirrosis, sin falla a terapias antivirales previas

Los dos esquemas pangenotípicos disponibles, sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL) o glecaprevir/pibrentasvir (G/P), han demostrado ser eficaces y seguros en este tipo de pacientes. En estos casos es importante destacar lanecesidad de un apego estricto al tratamiento, recordando al paciente que si se opta por el esquema que contiene inhibidor de proteasa, G/P, será necesario tomar el medicamento junto con alimentos, preferentemente ricos en grasa, para maximizar la absorción del glecaprevir. La dosis recomendada en el caso de G/P es de tres tabletas juntas al día, cada tableta co-formulada con G/P 100/40 mg, respectivamente (dosis total 300/120 mg al día), la duración del tratamiento deberá ser de ocho semanas.

En el caso del esquema SOF/VEL, la dosis recomendada es de una tableta co-formulada de 400/100 mg, respectivamente, durante 12 semanas (28, 30). Es importante recordar entrevistar al paciente para saber si está tomando cualquier otro medicamento o suplemento y verificar las potenciales interacciones farmacológicas con el AAD y, para en caso necesario, realizar el ajuste en la comedicación **(https://www.hep-druginteractions.org/checker)** (31).

Figura 1. Algoritmo de valoración pretratamiento y clasificación del paciente con hepatitis C crónica para la toma de decisión de cuidado simplificado *versus* necesidad de referencia a especialidad.



Abreviaturas: AFP, alfafetoroteína sérica; anti-HBS, anticuerpo contra el antígeno de superficie de hepatitis B; anti-VHC, anticuerpos contra el virus de hepatitis C; anti-VIH anticuerpos contra el virus de inmunodeficiencia humana; ET, elastografía de transición; FG, filtrado glomerular (si no se tiene disponible la determinación en orina de 24 horas en el laboratorio, pude emplearse la fórmula de Cockroft-Gault); HBsAg, antígeno de superficiedel virus de hepatitis B; HTP, hipertensión portal; TDS, tubo digestivo superior; US, ultrasonido; VHB virus de hepatitis B; VHC, virus de hepatitis C; VIH, virus de inmunodeficiencia humana.

• Calcular APRI o FIB4 (fib4<1.45 descarta fibrosis avanzada y >3.25 idica fibrosis avanzada/cirrosis. APRI <0.5 descarta fibrosis significativa y >1.5 indica fibrosis avanzada/cirrosis). En pacientes con FIB4>3.25 o APRI>1.5 evalúe siempre si la enfermedad hepática está compensada (Child-Pugh A y sin historia previa de hemorragia variceal, episodios de encafalopatía hepática, ascitis o icericia) o descompensada Child-Pugh B/C o Child-Pugh A pero con historia previa de hemorragia variceal, episodios de encefalopatía hepática, ascitis o ictericia). Cuando APRI y FIB4 no son concluyentes, se recomienda realizar elastografía para una mejor exactitud al clasificar el grado de fibrosis de los pacientes.

Adaptado de: AASLD-IDSA. Recomendations for testing, managing, and treating hepatitis C. http://www.hcvguidelines.org. [Acceso el 14-Marzo.2021]. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in chirrosis: Risk stratification, diagnosis and management: 2016 practice guidance by the American Association fot the Study of Liver Diseases. *Hepatology*.2017;65(1):310-335.

En general, no se requiere monitorización durante el tratamiento en este grupo de pacientes; pero debe informárseles acerca de los posibles efectos secundarios comunes, leves y transitorios que podrían llegar a presentarse, tales como cefalea, fatiga, nasofaringitis, náusea. Cabe señalar que en los ensayos clínicos, estos efectos secundarios fueron semejantes tanto en el grupo tratado como en el grupo que recibió placebo (32, 33).

La RVS debe evaluarse mediante la realización de una carga viral de control, 12 semanas posteriores a haber concluido en tratamiento (RVS12).

Si la RVS12 fue exitosa, no se requiere realizar más cargas virales posteriores, ya que la recaída tardía después de la RVS es sumamente infrecuente (<0.5%), y la reaparición del VHC después de este momento se debe con mayor frecuencia a una reinfección; de ahí que la consejería respecto a evitar factores de riesgo conocidos para adquirir hepatitis C debe priorizarse en aquellos que han logrado la RVS12 con el fin de prevenir la reinfección.

Las personas que no tienen cirrosis y cuyos resultados son normales en las pruebas de función hepática después de la RVS12 (hombres, alanina aminotransferasa [ALT] ≤ 30 U/L; mujeres, ALT ≤ 19 U/L), no necesitan más seguimiento y pueden ser dadas de alta en forma definitiva, siempre recordando que se espera la persistencia de anticuerpos anti-VHC sin que esto represente infección activa (34). Las personas con persistencia de factores de riesgo para la transmisión de la infección por el VHC (usuarios de drogas intravenosas o inhaladas, hombres que tienen sexo con hombres, personas dedicadas al trabajo sexual, por citar algunos ejemplos) deben realizarse al menos una prueba anual de carga viral del VHC.

Como se señaló, los anticuerpos anti-VHC seguirán siendo positivos en todas las personas con exposición previa, sin que esto refleje su estado virológico real posterior al tratamiento. En aquellos pacientes que, a pesar de lograr la RVS12, persisten con alteraciones en las enzimas hepáticas o que tienen factores de riesgo adicionales para enfermedad hepática, se debe reforzar la consejería para evitar el consumo riesgoso de alcohol y fomentar los estilos de vida saludables para evitar otras patologías tales como la enfermedad por alcohol o el hígado graso asociado al síndrome metabólico (28, 30, 34, 35).

Aquellos que no logran la RVS12 deben ser evaluados para obtener respuestas acerca del fracaso del tratamiento (en especial la adherencia, la resistencia a los antivirales y la reinfección). El re-tratamiento debe considerarse, pero en este contexto, se recomienda la derivación a un centro de tratamiento especializado (28, 30, 34, 35).

Paciente con cirrosis compensada, sin falla a terapias antivirales previas

Los pacientes en este escenario clínico se encuentran en clase funcional Child-Pugh A y no deben tener historia previa alguna de descompensación; es decir, no han sido clasificados previamente como Child-Pugh B/C, ni tienen historia de hemorragia variceal, encefalopatía hepática, ascitis o ictericia (28). Para estos pacientes, la dosis recomendada en el caso de G/P es de tres tabletas juntas al día, cada una co-formulada con G/P 100/40 mg, respectivamente (dosis total 300/120 mg al día), y la duración del tratamiento deberá ser de ocho semanas (28, 30). En el caso del esquema SOF/VEL la dosis recomendada es de 1 tableta co-formulada 400/100 mg, respectivamente, durante 12 semanas (30, 34).

Los pacientes con cirrosis compensada pueden llegar a requerir vigilancia durante el tratamiento, por lo que se recomienda instrumentar estrategias de telemedicina para evaluar la presencia de datos clínicos de descompensación (desarrollo de ictericia, edema, ascitis, monitoreo del estado neurológico y de signos de diátesis hemorrágica); en caso necesario se podrán solicitar estudios adicionales para verificar coagulopatía, función hepática, función renal, según sea requerido para cada paciente en forma individual (28). En caso de ocurrir descompensación, el paciente deberá ser inmediatamente referido a un centro especializado (30).

La RVS12 se debe evaluar con un control de carga viral adicionalmente a la consejería y el monitoreo posterior al tratamiento y a lograr la RVS12 que hemos mencionado para el paciente sin cirrosis; el paciente cirrótico debe continuar, además, con vigilancia semestral con ultrasonido hepático, con o sin alfafetoproteína, y monitoreo de las pruebas de función hepática de por vida, ya que si bien el riesgo de desarrollar hepatocarcinoma disminuye significativamente tras lograr la RVS (28,30,34,35), este riesgo no se elimina por completo y permanece con una incidencia estimada de 0.33% por año (36).

El riesgo anual de desarrollo de hepatocarcinoma posterior a lograr la RVS es considerablemente mayor entre los pacientes con cirrosis (1.39%) *versus* los no cirróticos, por ello se debe garantizar el escrutinio semestral de este tumor en este subgrupo de pacientes (36, 37).

Conclusiones

- Para alcanzar las metas planteadas por la OMS para 2030, se requiere mayores detección, diagnóstico, vinculación al sistema de salud y tratamiento oportuno.
- Simplificar las estrategias pretratamiento (menor cantidad de estudios solicitados, pedir los que son accesibles en todo el sistema de salud), terapéuticas (AAD pangenotípicos) y postratamiento (RVS12 y, en cirróticos compensados, adicionalmente continuar escrutinio semestral de hepatocarcinoma) permitirá ampliar la base de centros y médicos tratantes al optimizar el primer nivel de atención en salud.
- Los pacientes sin cirrosis y con cirrosis compensada, sin comorbilidades mayores o que puedan ser controladas en el primer nivel de atención son candidatos ideales a cuidado simplificado y vigilancia mediante telemedicina.
- La simplificación y el acceso mediante telemedicina tienen la ventaja adicional de favorecer las medidas de distanciamiento social necesarias durante la pandemia actual de COVID-19.

Referencias

1. Howell J, Pedrana A, *et al.* Aiming for the elimination of viral hepatitis in Australia, New Zealand, and the Pacific Islands and Territories: Where are we now and barriers to meeting World Health Organization targets by 2030. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019; 34:40-8.

2. Pawlotsky JM, Negro F, *et al.* EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J Hepatol*. 2020; 73:1170-218.

3. Thomas DL. Global Elimination of Chronic Hepatitis. *N Engl J Med.* 2019; 380:2041-50.

4. Foreman KJ, Marquez N, *et al.* Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016-40 for 195 countries and territories. *Lancet.* 2018;3 92:2052-90.

5. Wolpert-Barraza E, Muñoz-Hernández O, Kershenobich-Stalnikowitz D, Coalición para el estudio de la hepatitis C en México. Acciones prioritarias para un programa nacional de detección, tratamiento y seguimiento de pacientes con hepatitis C. *Salud Publica Mex*. 2019; 61(2):212-6.

6. Kasai T. Time to act to make elimination of viral hepatitis a reality. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5:102-3.

7. Poortahmasebi V, Baghi HB. Living in the shadows of hepatitis. *Lancet Infect Dis* 2019; 19:1171-2.

8. Razavi H, Robbins S, *et al.* Hepatitis C virus prevalence and level of intervention required to achieve the WHO targets for elimination in the European Union by 2030: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2:325-36.

9. Popping S, El-Sayed M, *et al.* Gaps and challenges in the WHO 2030 hepatitis C elimination framework. 2017; 17–18. Disponible en: www.hri.global/global-state-of-harm-reduction-reports.

10. Asselah T, Marcellin P, Schinazi RF. Treatment of hepatitis C virus infection with direct-acting antiviral agents: 100% cure? *Liver Int.* 2018; 38:7-13.

11. Asselah T. A village without hepatitis C in Egypt: will micro-elimination lead to macro-elimination? *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018; 3:734-6.

12. Stasi C, Silvestri C, Voller F. Update on Hepatitis C Epidemiology: Unaware and Untreated Infected Population Could Be the Key to Elimination. *SN Compr Clin Med.* 2020; 2:2808-15.

13. Mohsen W, Chan P *et al.* Hepatitis C treatment for difficult to access populations: can telementoring (as distinct from telemedicine) help? *Intern Med J.* 2019; 49:351-7.

14. Morey S, Hamoodi A *et al.* Increased diagnosis and treatment of hepatitis C in prison by universal offer of testing and use of telemedicine. *J Viral Hepat* 2019; 26:101-8.

15. Sterling RK, Cherian R *et al.* Treatment of HCV in the Department of Corrections in the Era of Oral Medications. *J Correct Heal Care.* 2018; 24:127-236.

16. Talal AH, Andrews P *et al.* Integrated, co-located, telemedicine-based treatment approaches for hepatitis C virus management in opioid use disorder patients on methadone. *Clin Infect Dis.* 2019; 69:323-31.

17. Pérez Hernéndez JL, Lehmann Mendoza R *et al.* Chronic viral hepatitis C micro-elimination program using telemedicine. The Mexican experience. *Rev Esp Enferm Dig.* 2020; Epub ahead of print. doi: 10.17235/reed.2020.7425/2020.

18. Du P, Wang X, *et al.* Can Telementoring Reduce Urban-Rural Disparities in Utilization of Direct-Acting Antiviral Agents? *Telemed e-Health.* 2020; Epub ahead of print. doi: 10.1089/tmj.2020.0090.

19. Cuadrado A, Cobo C *et al.* Telemedicine efficiently improves access to hepatitis C management to achieve HCV elimination in the penitentiary setting. *Int J Drug Policy.* 2021; 88:103031.

20. Jiménez-Galán G, Alia-Alia C *et al.* The contribution of telemedicine to hepatitis C elimination in a correctional facility. *Rev Esp Enferm Dig.* 2019; 111:550-5.

21. Haridy J, Iyngkaran G *et al.* eHealth Technologies for Screening, Diagnosis, and Management of Viral Hepatitis: A Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020; s1542-3565(20)31239-8. doi: 10.1016/j.cgh.2020.09.011.

22. Karimi-Sari H, Rezaee-Zavareh MS. COVID-19 and viral hepatitis elimination programs: Are we stepping backward? *Liver Int.* 2020; 40:2042.

23. Wingrove C, Ferrier L, James C WS. The impact of COVID-19 on hepatitis elimination. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5:792-4.

24. The Lancet Gastroenterology Hepatology. Eliminating viral hepatitis in the COVID-19 era: weighing challenge and opportunity. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5:789.

25. Sperring H, Ruiz-Mercado G, Schechter-Perkins EM. Impact of the 2020 COVID-19 Pandemic on Ambulatory Hepatitis C Testing. *J Prim Care Community Heal.* 2020; 11:2150132720969554.

26. Blach S, Kondili LA *et al.* Impact of COVID-19 on global HCV elimination efforts. *J Hepatol* 2021; 74:31-6.

27. Mangia A, Albanese AP *et al.* Guidelines Have a Key Role in Driving hcv Elimination by Advocating for Simple HCV Care Pathways. *Adv Ther.* 2021; 38(3):1397-403.

28. AASLD-IDSA. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. Disponible en: http://www.hcvguidelines.org [Acceso: 14/Marzo/2021].

29. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, *et al.* Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2017; 65(1):310-35.

30. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J Hepatol* 2020; 73(5):1170-218.

31. University of Liverpool. HEP Drug Interactions. Disponible en: https://www.hep-druginteractions.org/checker [Acceso: 14/Marzo/2021]

32. Feld JJ, Jacobson IM *et al.* Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 1, 2, 4, 5, and 6 infections. *N Engl J Med*. 2015; 373(27):2599-607.

33. Asselah T, Kowdley KV *et al.* Efficacy of glecaprevir/pibrentasvir for 8 or 12 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 2, 4, 5, or 6 infections without cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16(3):417-26.

34. Gastroenterological Society of Australia. Australian recommendations for the management of hepatitis C virus infection: a consensus statement (June 2020). https://www.hepcguidelines.org.au/. [Acceso 14/03/2021].

35. Aiza-Haddad I, Ballesteros-Amozurrutia A *et al.* The Mexican consensus on the treatment of hepatitis C. *Rev Gastroenterol Mex.* 2018; 83(3):275-324.

36. El-Serag HB, Kanwal F *et al.* Risk of hepatocellular carcinoma after sustained virological response in Veterans with hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2016; 64(1):130-7.

37. Ioannou GN. HCC surveillance after SVR in patients with F3/F4 fibrosis. *J Hepatol* 2021; 74(2):458-65.

Manejo del paciente con virus de la hepatitis C (VHC) con cirrosis compensada y descompensada

Mayra Virginia Ramos Gómez

En el contexto de la cirrosis por virus de la hepatitis C (VHC) crónica es relevante saber si este padecimiento está compensado, o no. Para ello existen métodos no invasivos, entre los cuales el de uso más frecuente es el de la puntuación de Child-Turcotte-Pugh (CTP), considerándose compensado en una etapa A y descompensado en etapas B y C de acuerdo con el puntaje que va desde ≥7 puntos (ascitis, encefalopatía hepática, bilirrubina total >2.0 mg/dL, albúmina ≤3.5 g/dL o INR ≥1.7). Y otras formas no invasivas serían los algoritmos bioquímicos como las puntuaciones APRI, FIB4, fibrotest, entre otros, o técnicas de gabinete tales como la elastografía transitoria, la elastografía de resonancia magnética, el estudio de impulsos de fuerza de radiación acústica (ARFI), la elastografía basada en ecografía en tiempo real, para definir el tratamiento que requiere el paciente.

Antes de iniciar el tratamiento se debe tener en cuenta si el paciente tiene alguna enfermedad comórbida para verificar que no esté descompensada, en especial, que no haya insuficiencia renal (calcular la filtración glomerular), además de analizar qué medicamentos toma con la finalidad de determinar interacción medicamentosa y, de ser posible, hacer las modificaciones pertinentes. Se tienen que practicar estudios para descartar la presencia de un carcinoma hepatocelular con marcador tumoral alfafetoproteína, y dos estudios de gabinete ante la sospecha del mismo, como ultrasonido de hígado y TAC dinámica de hígado o resonancia magnética. Se tendrán que realizar la detección de VIH (antígeno-anticuerpo), búsqueda de hepatitis B (VHB) (antígeno de superficie de hepatitis

B (HBSAG), anticuerpo de superficie de hepatitis B (anti-HBS), anticuerpo IgG contra el núcleo (*core*) del virus de hepatitis B (IgM anti-HBC); ya que se ha informado de reactivación de la hepatitis B, lo que puede llevar a insuficiencia hepática e, incluso, a la muerte durante o después del tratamiento con antivirales de acción directa (AAD). Por lo anterior, se debe considerar la terapia antiviral contra VHB durante el tratamiento de la hepatitis C (VHC), asimismo, se debe descartar embarazo en mujeres en edad fértil. El tratamiento actual para la eliminación del virus de hepatitis C consiste en la administración de AAD, que tienen presentación coformulada en una tableta. A continuación se comentarán algunos estudios que han incluido paciente con cirrosis.

Stefan Zeuzem y cols. (1) informaron de un estudio internacional multicéntrico con 421 pacientes sin exposición previa a tratamiento para VHC, que se aleatorizaron en tres grupos: *1)* para recibir terapia inmediata o diferida de grazoprevir 100 mg/elbasvir 50 mg oral, una vez al día, durante 12 semanas (sems.), 91% (382 pacientes) de los cuales tenía genotipo 1 y de 92 de ellos 22% tenía cirrosis, del grupo que recibió tratamiento inmediato, 68/70 con cirrosis, 97% tuvo respuesta viral sostenida (RVS).

Eric Lawitz y cols.(2) llevaron a cabo un estudio fase 2 aleatorizado abierto con 253 pacientes con VHC genotipo 1; se agruparon al azar para recibir grazoprevir 100 mg/elbasvir 50 mg al día con o sin ribavirina en dos cohortes: en la 1 (n = 123), 60 pacientes al régimen de 12 sems., 31 con ribavirina y 29 sin ribavirina; y 63 al régimen de 18 sems., 32 con ribavirina y 31 sin ribavirina. En la cohorte 2 con 65 pacientes al régimen de 12 sems., 32 con ribavirina y 33 sin ribavirina; y 65 al régimen de 18 sems., 33 con ribavirina y 32 sin ribavirina. Las RVS fueron: 90% (IC de 95% 74-98; 28/31; cohorte 1, 12 sems. con ribavirina), 100% (95% CI 89-100; 33/33; cohorte 2, 18 sems. con ribavirina. De los pacientes tratados 12 sems. con grazoprevir/elbasvir sin ribavirina, 97% (IC 95% 82-100, 28/29), de los pacientes de la cohorte 1, y 91% (76-98, 30/33) de los pacientes de la cohorte 2.

Rockstroh y cols.(3) realizaron un estudio con pacientes coinfectados con VIH: participaron 218 con genotipos 1a, 1b y 4, de los que 18% eran cirróticos, para recibir 12 sems. de grazoprevir/elbasvir una vez al día; se logró una RVS general en 96% de pacientes con infección por el VHC genotipo 1 o 4 y coinfección por el VIH.

Paul Kwo y cols. (4) reportan ensayo de fase 3 internacional, aleatorizado, controlado, abierto, con 420 pacientes con VHC genotipos 1, 4 o 6 y antecedente de tratamiento con interferón pegilado y ribavirina, fueron asignados aleatoriamente (1:1:1:1) a grupos que recibieron elbasvir y grazoprevir con o sin ribavirina dos veces al día, durante 12 o 16 sems. En los grupos de 12 sems. de tratamiento alcanzó RVS 92.4% de los pacientes que recibieron elbasvir/grazoprevir y 94.2% de los que recibieron elbasvir/grazoprevir con ribavirina, y del tratamiento por 16 sems., 92.4% de los pacientes que recibieron elbasvir/grazoprevir y 98.1% de los que recibieron elbasvir/grazoprevir con ribavirina.

A continuación se hará referencia a algunos estudios de tratamiento con ledipasvir 90 mg/sofosbuvir 400 mg, aprobado para pacientes con VHC genotipo 1.

Nezam Afdhal y cols. (5) condujeron un estudio fase 3, aleatorizado, abierto con paciente genotipo 1 que no habían tenido respuesta virológica sostenida después del tratamiento con peginterferón y ribavirina, con o sin inhibidor de proteasa.

Se incluyeron 440 pacientes: 20% tenía cirrosis y 79% genotipo 1a; se asignaron en grupos 1:1:1:1 para recibir uno de los siguientes tratamientos ledipasvir/sofosbuvir durante 12 semanas, ledipasvir/sofosbuvir más ribavirina durante 12 sems., ledipasvir/sofosbuvir por 24 semanas, o ledipasvir/sofosbuvir más ribavirina durante 24 sems.

Las tasas de RVS fueron las siguientes: entre 109 pacientes que recibieron 12 sems. de ledipasvir/sofosbuvir: 102 tuvieron RVS (94%; 95% CI, 87 a 97); entre 111 que recibieron 12 semanas de ledipasvir/sofosbuvir y ribavirina, 107 tuvieron RVS (96%; IC de 95%, 91 a 99); entre 109 que recibieron ledipasvir/sofosbuvir por 24 sems., 108 con RVS (99%; IC de 95%, 95 a 100); y entre 111 que recibieron ledipasvir/sofosbuvir más ribavirina, por 24 sems., 110 tuvieron RVS (99%; IC de 95%, 95 a 100).

En general, 11 de los 440 pacientes (2%) tuvieron recaída virológica después del final del tratamiento: siete de 109 pacientes (6%) en el grupo que recibió 12 sems. de ledipasvir-sofosbuvir y cuatro de 111 (4%) en el grupo que recibió 12 sems. de ledipasvir-sofosbuvir más ribavirina.

Michael Charlton y cols. (6) elaboraron un estudio fase 2 abierto en el que participaron 337 pacientes, 332 con HVC genotipo 1 (99%) y 5 (1%) con genotipo 4.

La cohorte A incluyó pacientes con cirrosis e insuficiencia hepática moderada o grave que no se habían sometido a trasplante de hígado. La cohorte B inscribió a pacientes que habían sido sometidos a trasplante de hígado: los que no tienen cirrosis; aquellos con cirrosis e

insuficiencia hepática leve, moderada o grave; y aquellos con hepatitis colestásica fibrosante.

Aleatorizados en siete grupos para recibir 12 o 24 sems. de tratamiento con ledipasvir 90 mg/sofosbuvir 400 mg una vez al día más ribavirina.

Para los grupos 3, 4 y 7, la ribavirina dos veces al día, dosis de acuerdo con el peso (1,000 mg/día en pacientes con peso de <75 kg, y 1,200 mg/día con peso de ≥75 kg). Para los grupos 1, 2, 5 y 6, la ribavirina se administró en una dosis inicial de 600 mg al día.

Si ésta fue bien tolerada y los niveles de hemoglobina permanecieron >10 g/dL sin apoyo del factor de crecimiento hematológico, la dosis se pudo aumentar hasta un máximo de 1,000 mg/día en pacientes con peso <75 kg y 1,200 mg/día en pacientes con peso ≥75 kg. Para pacientes que no pudieron tolerar la dosis inicial de 600 mg, ésta se redujo según fuera necesario sobre la base de los niveles de hemoglobina u otros efectos secundarios de la ribavirina.

En la cohorte A (sin trasplante), la RVS fue de 86%-89%. En la cohorte B (receptores de trasplantes), la RVS se logró en 96%-98% de los pacientes sin cirrosis o con cirrosis compensada, en 85%-88% en pacientes con insuficiencia hepática moderada, en 60%-75% en pacientes con insuficiencia hepática grave y los seis pacientes con hepatitis colestásica fibrosante.

Michael Manns y cols. (7) en su estudio multicéntrico, abierto, incluyeron a 333 pacientes: 296 tenían VHC de genotipo 1 y 37 tenían genotipo 4. Los pacientes de cada grupo se asignaron al azar (1:1) para recibir 12 o 24 semanas de ledipasvir 90 mg/sofosbuvir 400 mg una vez al día, más ribavirina (600-1200 mg/día).

En la cohorte A, pacientes con VHC de genotipo 1, se obtuvo RVS en 20/23 pacientes CTP-B con 12 sems. de tratamiento (87%, 90% CI 70-96); 22/23 pacientes con CTP-B con 24 sems. de tratamiento (96%, 81-100); 17/20 pacientes con CTP-C en tratamiento de 12 sems. (85%, 66-96); y 18/23 pacientes con CTP-C en tratamiento de 24 sems. (78%, 60-91). En la cohorte B, los pacientes con VHC genotipo 1, 42/45 pacientes sin cirrosis con 12 sems. de tratamiento (93%, 84-98) lograron RVS ; 44/44 pacientes sin cirrosis tratamiento de 24 sems. (100%, 93-100); 30/30 pacientes con CTP-A tratamiento de 12 sems. (100%, 91-100); 27/28 pacientes con CTP-A tratamiento de 24 semanas (96%, 84-100); 19/20 pacientes CTP-B tratamiento de 12 sems. (95%, 78-100); 20/20 pacientes con CTP-B tratamiento de 24 sems. (100%, 86-100); 1/2 pacientes con CTP-C tratamiento de 12 sems. (50%, 3-98); y 4/5 pacientes con CTP-C tratamiento de 24 sems. (80%, 34-99).

Los cinco pacientes con hepatitis colestásica fibrosante alcanzaron RVS (100%, IC del 90% 55-100). En los pacientes con VHC de genotipo 4, la RVS se obtuvo en 14/18 de ellos con 12 sems. de tratamiento (78%, 56-92) y 16/17 pacientes con 24 sems. de tratamiento (94%, 75-100).

Los cinco pacientes con hepatitis colestásica fibrosante lograron RVS en (100%, IC de 90% 55-100). Los pacientes con VHC de genotipo 4 tuvieron RVS en 14/18 con 12 sems. de tratamiento (78%, 56-92) y 16/17 pacientes con 24 sems. de tratamiento (94%, 75-100).

Anita Kohli y cols. (8) hicieron un ensayo de fase 2a de cohorte abierta en pacientes con genotipo 4 que no habían recibido tratamiento previo o que habían recibido tratamiento con interferón (VIH negativo).

Incluyeron a 21 pacientes, siete con cirrosis (33%), todos recibieron 12 sems. de ledipasvir 90 mg/sofosbuvir 400 mg al día. Completaron 12 sems. de tratamiento y alcanzaron RVS (IC del 95%: 76-100) 20/21 pacientes (95%). Un paciente no se adhirió a los fármacos del estudio y se le retiró del estudio, pero se incluyó en el análisis por intención de tratar.

Armand Abergel y cols. (9) practicaron un ensayo de fase 2, abierto, multicéntrico, de un solo brazo, reclutaron 41 pacientes con HVC genotipo 5, de los que nueve tenían cirrosis, 21 que no habían recibido tratamiento previo y 20 que tenían antecedente de tratamiento.

Recibieron ledipasvir 90 mg/sofosbuvir 400 mg por vía oral al día durante 12 sems. De 39/41 pacientes (95%, IC de 95%: 83-99) alcanzaron RVS. La RVS se logró en 20/21 (95%, 76-100) de los pacientes que no habían recibido tratamiento previo y 19/20 (95%, 75-100) de pacientes que sí lo habían recibido. Alcanzaron RVS 8/9 pacientes (89%) con cirrosis y 31/32 (97%) de los pacientes sin cirrosis.

Los dos pacientes que no alcanzaron la RVS12 tenían el genotipo IL28B TT y tuvieron una recaída viral dentro de las cuatro semanas posteriores al final del tratamiento.

Juan Carlos del Río Valencia y cols. (11) informan de un estudio retrospectivo y observacional de 122 pacientes con hepatitis C genotipos 1 a, 1 b, o 4, que habían recibido tratamiento con ledipasvir 90 mg/sofosbuvir 400 mg durante 12 sems; de los que 41 pacientes 33.6% tenía cirrosis, 15 pacientes habían recibido trasplante hepático (12.29%), 48 tenían antecedente de tratamiento (39.34%), 32 estaban coinfectados con VIH (26.23%).

Alcanzaron RVS 112 (91.8%) pacientes de los cuales 84/85 tenían HVC genotipo 1, 7/16 (43.75%) con genotipo 3 y 21/21 (100%) con genotipo 4.

RJ Wong y cols. (10) publican un estudio en mundo real, retrospectivo, de pacientes con genotipo 6 tratados con ledipasvir 90 mg/sofosbuvir 400 mg durante 12 sems. Se incluyeron 65 pacientes de los cuales 41.5% tenía cirrosis, lograron RVS 97.4% en contraste con aquellos sin cirrosis, p = 0.347.

Gane EJ y cols. (12) reportan un estudio de dos centros hospitalarios de Nueva Zelanda en el que participaron 126 pacientes que tenían HVC genotipo 3 o 6, con antecedente o no de tratamiento previo, fueron tratados con ledipasvir 90 mg/sofosbuvir 400 mg durante 12 semanas, con o sin ribavirina. Incluyeron un brazo de pacientes con genotipo 3 sin tratamiento previo para ser tratados con y sin ribavirina en pacientes sin tratamiento previo para determinar si se puede omitir la ribavirina del régimen sin pérdida de eficacia. Los dos primeros grupos tenían pacientes sin tratamiento previo con genotipo 3; el tercer grupo de pacientes previamente tratados con VHC de genotipo 3; el cuarto grupo incluyó tanto a pacientes con y sin tratamiento previo y VHC de genotipo 6.

De los pacientes, 40% en cada grupo tenía cirrosis compensada. Los no tratados previamente fueron asignado en una proporción de 1:1 para recibir 12 sems. de tratamiento con ledipasvir 90 mg/sofosbuvir 400 mg uno de los brazos, y al otro se le agregó ribavirina 1,000 o 1,200 mg/día divididos en dos veces al día. Si >90% de los pacientes que recibieron ledipasvir y sofosbuvir más ribavirina tenía un ARN del VHC por debajo del valor normal a las semana 4 del tratamiento, un tercer grupo de pacientes con el genotipo 3 del VHC se inscribió.

Este grupo de 50 pacientes había sido previamente tratado con peginterferón más ribavirina y sus integrantes recibieron ledipasvir 90 mg/sofosbuvir 400 mg más ribavirina 1,000 o 1,200 mg /día en dosis divididas durante 12 sems. Un cuarto grupo de tratamiento incluyó a pacientes con genotipo 6 sin tratamiento previo o con experiencia en tratamiento, ellos recibieron 12 sems. de ledipasvir/sofosbuvir. Pacientes con genotipos 3 y 6 con experiencia en tratamiento fueron asignados a sus respectivas terapias. En pacientes con genotipo 3, la presencia de cirrosis entre aquellos que habían recibido tratamiento previo fue de 44% y sin tratamiento previo, de 20%.

Entre los 25 pacientes con genotipo 6, sólo dos habían sido tratados previamente y dos tenían cirrosis. Entre los pacientes con genotipo 3 sin tratamiento previo, las tasas de RVS fueron: 16/25 (64%) en los que recibieron sólo ledipasvir/sofosbuvir (95% CI: 43%-82%) y 26/26 (100%) en aquellos que recibieron ledipasvir/sofosbuvir más ribavirina (IC de 95%: 87%-100%), incluidos seis pacientes con cirrosis. De los 50 pacientes con tratamiento previo con genotipo 3 que recibieron 12 semanas de ledipasvir/sofosbuvir más ribavirina, 41 (82%) alcanzaron RVS (IC de 95%: 69%-91%). La tasa de RVS fue de 73% (IC de 95%: 50%-89%) y 89% (IC de 95%: 72%-98%) en aquellos con y sin cirrosis, respectivamente. De los nueve pacientes que no tenían RVS, uno presentó avance virológico en el tratamiento después de tener ARN del VHC menor del límite de cuantificación, y ocho tuvieron recaída virológica después del tratamiento. Entre los 25 pacientes con genotipo 6, 24 (96%; 95% IC: 80%-100%) alcanzó RVS con ledipasvir/sofosbuvir sin ribavirina.

Mindie H Nguyen y cols. (13) realizaron un estudio multicéntrico, prospectivo, abierto, en el que incluyeron a 60 pacientes con HVC genotipo 6.

Los pacientes sin tratamiento previo sin cirrosis recibieron ledipasvir 90 mg/sofosbuvir 400 mg durante ocho semanas; los pacientes con cirrosis y/o con experiencia en tratamiento recibieron 90 mg/sofosbuvir 400 mg durante 12 semanas. El grupo de ocho sems. incluyó a 20 pacientes (3.3%) y el de 12 sems. A 40 pacientes (66.7%). Hubo dos (5%) pacientes con descompensación, tres con cáncer de hígado (7.5%) y 14 con tratamiento previo (35%) en el grupo de 12 sems. La RVS fue de 19/20 (95.0%) para el grupo de ocho semanas y de 38/40 (95.0%) para el grupo de 12 semanas.

Emily Nguyen y cols. (14) realizaron un estudio multicéntrico, retrospectivo en pacientes con hepatitis C crónica genotipo 6, para el que reclutaron 149 pacientes de los cuales 135 no tenían antecedente de tratamiento previo y 14 sí. En el brazo sin tratamiento previo, 52.2% de la cohorte de ledipasvir 90 mg/sofosbuvir 400 mg era cirrótico en comparación con la cohorte de 11.6% de sofosbuvir 400 mg/velpatasvir 100 mg/d (p < 0,0001). La RVS para ledipasvir 90 mg/sofosbuvir 400 mg fue de 96.4% y de 100% para la cohorte sofosbuvir 400 mg/velpatasvir 100 mg (P = 0.22). La RVS para los pacientes cirróticos fue de 95.4% (41/43) para ledipasvir 90 mg/sofosbuvir 400 mg y de 100.0% (5/5) para sofosbuvir 400 mg/velpatasvir 100 mg (p = 0.62). Después del emparejamiento de puntaje de propensión (n = 33 por grupo), la tasa de RVS con tratamiento de ledipasvir 90 mg/sofosbuvir 400 mg fue de

97.0% en comparación con sofosbuvir 400 mg/velpatasvir 100 mg en que la SVR fue de 100% (p = 0.31). El grupo con experiencia en el tratamiento (n = 14) fue tratado con ledipasvir 90 mg/sofosbuvir 400 mg con RVS de 92.3%.

Otro de los tratamientos que se comentan a continuación se basó en la combinación de glecaprevir 300 mg/pibrentasvir 120 mg, que se administra en tres tabletas de 100 mg/40mg (respectivamente) cada una; se deben administrar con alimento.

Xivier Forms y cols. (15) realizaron un estudio de fase 3 multicéntrico, abierto y de un brazo. Participaron 146 pacientes con cirrosis compensada con VHC de genotipos 1, 2, 4, 5 o 6, quienes no habían recibido tratamiento previo o no habían respondido al tratamiento. Se les administró glecaprevir 300 mg/pibrentasvir 120 mg durante 12 semanas. De los pacientes, 48 (33%) tenían infección por VHC de genotipo 1a, 39 (27%) geniotipo 1b, 34 (23%) genotipo 2, 16 (11%) genotipo 4, dos (1%) genotipo 5 y siete (5%) genotipo 6. Doce semanas después del tratamiento, 145 pacientes (99%, IC de 95% 98-100) lograron una respuesta viral sostenida, con una recaída (1%) en la semana ocho posterior al tratamiento.

Jürgen K Rockstroh y cols. (16) llevaron a cabo un estudio de fase 3, multicéntrico y abierto que evaluó glecaprevir 300 mg/pibrentasvir 120 mg en adultos con el genotipo 1-6 VHC coinfectados con VIH-1 sin y con cirrosis compensada durante ocho y 12 semanas, respectivamente. Excluyeron a pacientes con genotipo 3 con antecedente de tratamiento. Los pacientes no habían recibido tratamiento previo antirretroviral (TAR) o estaban en un régimen de TAR estable. Se incluyó a 153 pacientes, 16 (10%) con cirrosis. La tasa de RVS fue de 98% (n = 150/153; IC de 95%, 95.8-100), sin fallos virológicos en 137 pacientes tratados durante ocho semanas. Un paciente con cirrosis con genotipo 3 presentó fracaso virológico durante el tratamiento.

Robert S. Brown Jr. y cols. (17) informan de un ensayo de fase IIIb de un solo brazo, multicéntrico, que incluyó a 343 pacientes sin tratamiento previo con genotipos 1 a 6 del VHC crónico y cirrosis compensada. Todos los pacientes recibieron glecaprevir 300 mg/pibrentasvir 120 mg por ocho semanas. La tasa de RVS en pacientes con GT1-6 fue de 99.7% (n/N = 334/335; IC de 95%: 98.3-99.9) Un paciente con genotipo 3a experimentó una recaída (0.3%) en la semana cuatro posterior al tratamiento.

Wyles D. y cols. (18) reportaron un estudio de fase 2/3 operacionalmente adaptativo, multicéntrico, abierto y parcialmente aleatorizado. Se incluyó a 131 pacientes con HVC genotipo 3, que se dividieron de la siguiente manera: 40 sin tratamiento previo con cirrosis y 46 y 45 con tratamiento previo con y sin cirrosis, respectivamente. En la parte 3, los pacientes con experiencia en tratamiento sin cirrosis fueron aleatorizados 1:1 para recibir 12 o 16 semanas de glecaprevir 300 mg/pibrentasvir 120 mg. Los pacientes sin tratamiento previo o con cirrosis compensada recibieron tratamiento con glecaprevir 300 mg/pibrentasvir 120 mg durante 12 o 16 semanas, respectivamente. En el grupo de pacientes con antecedente de tratamiento, sin cirrosis y en tratamiento por 12 sems. 20/22 (91%) tuvieron RVS; del grupo con tratamiento previo, sin cirrosis y 16 sems. de tratamiento obtuvieron RVS 21/22 (96%); del grupo *naive* con cirrosis y 12 sems. de tratamiento, 39/40 (98%) alcanzaron RVS; y del grupo *naive*, con cirrosis y 16 sems. de tratamiento lograron RVS 45/47 (96%). Sin embargo, se observaron tres recaídas en el grupo no cirrótico (dos en el brazo de 12 sems. y una en el brazo de 16 sems.) y una recaída en los pacientes cirróticos que recibieron 16 sems. de tratamiento.

Roberta D'Ambrosio y cols. (19) analizaron a todos los pacientes con VHC que iniciaron de forma consecutiva entre octubre de 2017 y enero de 2018 en la Red NAVIGATORE-Lombardia, a quienes se les administró glecaprevir 300 mg/pibrentasvir 120 mg (G/P) de acuerdo con la información de prescripción del fabricante, por las características de cada paciente. El total de pacientes fue de 723, de los cuales 89% fue tratado con G/P, durante ocho sems. De los pacientes, 49% tenía el genotipo 1 del VHC (32% 1b), 28% el genotipo 2, 10% el genotipo 3 y el genotipo 4, 13%. Las tasas de RVS fueron de 94% en el análisis por intención de tratar y de 99.3% en el análisis por protocolo (ocho sems. frente a 12 o 16 sems.: 99.2% frente a 100%). Las tasas de RVS fueron más bajas en los pacientes con VHC de genotipo 3 (p = 0.046) tratados durante ocho sems., en tanto que 21/21 (100%) de pacientes con genotipo 3 que recibieron 12 o 16 sems. de glecaprevir/pibrentasvir lograron RVS, probablemente indicativo de enfermedad hepática avanzada o experiencia en tratamiento, en comparación con 95.8% (46/48) que recibió un régimen de ocho semanas.

Pietro Lampertico y cols. (20) llevaron a cabo un metaanálisis con un total de 18 cohortes, en mundo real, y 12,531 pacientes que recibieron glecaprevir/pibrentasvir. Los autores registraron que las tasas de RVS fueron de 96.7% (IC de 95%: 95.4 a 98.1) en la población ITT (n = 8583, 15 cohortes) y de 98.1% (IC de 95%: 97.1 a 99.2)

en la población mITT (n = 7.001, 14 cohortes). Las tasas de RVS fueron ≥95% en todos los subgrupos (genotipo del VHC, estado de cirrosis, historial de tratamiento, duración del tratamiento, tratamiento según la información de prescripción del fabricante y subgrupos de interés).

Asselah T y cols. (21) efectuaron un ensayo fase 3 multicéntrico, abierto y de un brazo; participaron 84 pacientes con hepatitis C crónica de genotipos 5 o 6 que no habían recibido tratamiento previo o que habían tenido experiencia en el tratamiento. Se administró glecaprevir 300 mg/pibrentasvir 120 mg durante ocho sems. para pacientes sin cirrosis, o 12 sems. para pacientes con cirrosis compensada. En general, 82/84 pacientes alcanzaron RVS (97.6%, 95% CI 94.4-100.0), 23 pacientes (95.7%, 95% CI 87.3-100.0) con genotipo 5 alcanzaron RVS, al igual que 60/61 (98.4%, IC 95.2-100.0) con genotipo 6.

Mario Peribanez-Gonzalez y cols. (22) realizaron el EXPEDITION-3, estudio de fase 3, abierto y multicéntrico en el que incluyeron a 100 pacientes sin tratamiento previo con HVC genotipos 1-6. Pacientes sin cirrosis (F2 o F3) o con cirrosis compensada de los que 75 recibieron ocho sems. de glecaprevir 300 mg/pibrentasvir 120 mg y 25 recibieron 12 sems. de tratamiento. De todos los pacientes con intención de tratar 98/100 se logró RVS en 98.0%; IC de 95%: 93.0-99.4. Dos pacientes no alcanzaron RVS: uno (1.0%; IC dL 95%: 0.2-5.4) GT3a recayó en PTW4, y otro (1.0%) GT3a tuvo una falla no virológica.

Betty B. Yao y cols. (23) reportan su estudio de 181 pacientes, 56 (31%) con HVC genotipo 5 y 125 (69%) genotipo 6. Del total de participantes, 159 (88%) no tenían antecedente de haber recibido tratamiento para eliminar la hepatitis; 28 (16%) tenían cirrosis; 102/181 (56%) recibieron glecaprevir 300 mg/pibrentasvir 120 durante ocho sems. y 79/181 (44%) por 12 semanas. La RVS general fue de 178/181 (98%). En el tratamiento de ocho sems., la tasa de RVS en pacientes con genotipo 5 fue de 21/22 (95%) y de 69/70 (99%) en pacientes no cirróticos con genotipo 6. El tratamiento de ocho y 12 sems. de pacientes con cirrosis compensada logró tasas de RVS de 100% (10/10) y 94% (17/18), respectivamente. Los tratamientos pangenómicos han venido a ocupar un papel principal en la eliminación de la hepatitis C; a continuación se enunciarán algunos trabajos de investigación que han demostrado su eficacia y su seguridad.

Jordan J. Feld y cols. (24) reportan su estudio fase 3 doble ciego, controlado con placebo en el que participaron 624 pacientes, de los cuales 34% tenía el genotipo 1a del VHC, 19% genotipo 1b, 17% genotipo 2, 19% genotipo 4, 6% genotipo 5 y 7% genotipo 6; 19% tenía cirrosis y 32% tenía historia de tratamiento previo. Los pacientes con VHC de genotipos 1, 2, 4 o 6 fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 5:1 para recibir sofosbuvir 400 mg/velpatasvir 100 mg durante 12 sems., y otro grupo recibió placebo por el mismo tiempo (que fue el estudio ASTRAL-1 y, por separado, otro estudio para pacientes con genotipo 3). Se aleatorizaron según el genotipo y la presencia, o no, de cirrosis. De los pacientes que recibieron sofosbuvir-velpatasvir, 99% alcanzó RVS (intervalo de confianza de 95%, 98 a> 99).

Lai Wei y cols. (25) realizaron un ensayo fase 3, abierto, multicéntrico, de un brazo. Incluyeron a 375 pacientes con HVC genotipos 1 a 6, podían haber recibido o no tratamiento previo y tener o no cirrosis. Se les dio tratamiento con sofosbuvir 400 mg/velpatasvir 100 mg durante 12 sems. Un paciente interrumpió el tratamiento. En general, 362/375 (97% [IC 95% 94-98]) pacientes alcanzaron una RVS. De 42 pacientes con VHC de genotipo 3b, que tenían sustituciones basales asociadas a la resistencia en NS5A, 25/28 (89% [IC 95% 72-98]) pacientes sin cirrosis y 7/14 (50% [23-77]) de 14 pacientes con cirrosis alcanzaron RVS12.

Graham R. y cols. (26) informan de dos estudios fase 3, abiertos, multicéntricos, que incluyeron pacientes con hepatitis C genotipos 2 o 3, tanto si habían recibido tratamiento previo o no y si tenían cirrosis o no. En un ensayo, 134 pacientes con el genotipo 2 del VHC fueron asignados al azar en una proporción de 1:1 para recibir sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir más ribavirina en función del peso (132 pacientes), durante 12 sems. en ambos grupos. En un segundo ensayo, 277 pacientes que tenían HVC y genotipo 3 fueron asignados al azar en una proporción de 1:1 para recibir sofosbuvir/velpatasvir durante 12 sems. o sofosbuvir -ribavirina durante 24 sems. En los pacientes con VHC de genotipo 2, la tasa de RVS en el grupo de sofosbuvir/velpatasvir fue de 99% (intervalo de confianza [IC] de 95%, 96 a 100), que fue superior a la tasa de 94% (IC de 95%, 88 a 97) en el grupo de sofosbuvir-ribavirina (P = 0.02). Entre los pacientes con VHC de genotipo 3, la tasa de RVS en el grupo de sofosbuvir/velpatasvir fue de 95% (IC de 95%, 92 a 98), que fue superior a la tasa de 80% (IC de 95%, 75/85) en el grupo de sofosbuvir-ribavirina (P < 0,001).

Rafael Esteban y cols. (27) realizaron un ensayo fase 2, multicéntrico, en el que se incluyó a 204 paciente con

hepatitis C crónica genotipo 3 y cirrosis, divididos en dos grupos; un grupo de 101 pacientes recibió sofosbuvir 400 mg/velpatasvir 100 mg por 12 sems. y el segundo grupo, de 103 pacientes, sofosbuvir 400 mg/velpatasvir 100 mg y se le agregó ribavirina durante el mismo tiempo. La RVS en el primer grupo fue de 92/101 (91%; IC de 95%: 90-99) y el grupo 2 tuvo RVS 99/103 (96%; IC de 95%: 90-99). En el grupo 1, 84% de los pacientes con sustituciones asociadas a la resistencia (RAS) en la proteína no estructural 5A (NS5A) en la línea de base alcanzó RVS; y en el grupo 2, 96%. En el grupo de sofosbuvir/velpatasvir más ribavirina, los RAS basales tuvieron menos efecto sobre la proporción de pacientes con una RVS12 (96% para pacientes con RAS basales; 99% para pacientes sin RAS).

J von Felden y cols. (28) dan a conocer los datos obtenidos en un estudio multicéntrico que incluyó 293 pacientes con HVC genotipo 3, participó 25.3% de los pacientes con cirrosis, 9.2% estaba coinfectado por VHC/VIH y 21.8% tenía experiencia en tratamiento, incluido 4.1% con experiencia en AAD. Se les trató con sofosbuvir 400 mg/velpatasvir 100 mg (SOF/VEL), un grupo sin ribavirina (RBV) y a otro se añadió ribavirina, ambos por 12 sems. En este último grupo se incluyó a 5% de pacientes sin cirrosis y a 58.9% de aquellos con cirrosis. Las tasas de RVS para SOF/VEL ± RBV fueron 95.9% (mITT) y 99.5% (PP), respectivamente.

Pisaturo Mariantonietta y cols. (29) reportan un metaanálisis que incluyó 16 estudios aleatorizados o no aleatorizados (con un total de 4,907 pacientes) que investigaran la tasa de RVS a sofosbuvir/velpatasvir sin ribavirina durante 12 semanas en sujetos sin tratamiento previo con antivirales de acción directa) AAD y con fibrosis F0-F2 o F0-F3. La prevalencia de RVS fue similar al considerar los nueve estudios clínicos y los siete estudios del mundo real (98%, IC 95%: 96-99% y 98%; IC 95%: 96-99%, respectivamente). Teniendo en cuenta los cuatro estudios que incluyeron a 1,371 sujetos sin fibrosis hepática avanzada, la prevalencia de RVS también fue alta [96% (IC de 95%: 94-98%)].

Ira M Jacobson y cols. (30) reportan los resultados de dos ensayos abiertos fase 3, multicéntricos, aleatorizados y abiertos con 219 participantes; se incluyó a pacientes con HVC que no habían sido tratados previamente con algún AAD; se asignaron al azar a dos grupos que recibieron sofosbuvir 400 mg/velpatasvir 100 mg/voxilaprevir 100 mg durante ocho semanas o sofosbuvir 400 mg/velpatasvir 100 mg durante 12 sems. POLARIS-2 reclutó a pacientes infectados con todos los genotipos del VHC con o sin cirrosis, excepto pacientes con genotipo 3 y cirrosis; el estudio fue diseñado para probar la no inferioridad de ocho sems. de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir a 12 semanas de sofosbuvir/velpatasvir utilizando una no inferioridad margen de 5. De los pacientes, 95% (intervalo de confianza [IC] de 95%, 93%-97%) tuvo una RVS a las ocho sems. de sofosbuvir-velpatasvir-voxilaprevir; esto no cumplió con el criterio para establecer la no inferioridad a las 12 sems. de sofosbuvir-velpatasvir, que produjo una RVS en 98% de los pacientes (IC de 95%, 96%-99%; diferencia en las proporciones de Mantel-Haenszel ajustadas por estrato de –3.2 %; IC del 95%, –6.0% a –0.4%). La diferencia en la eficacia se debió principalmente a una tasa más baja de RVS (92%) entre los pacientes con infección por el VHC de genotipo 1a que recibieron ocho sems. de sofosbuvir-velpatasvir-voxilaprevir. POLARIS-3, que reclutó a pacientes infectados con el genotipo 3 del VHC con cirrosis, comparó las tasas de RVS en ambos grupos con una meta de rendimiento de 83%. La tasa de RVS fue de 96% en ambos brazos; 106/110 de los pacientes aleatorizados a ocho sems. de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir y 105/109 de los asignados al azar a 12 sems. de sofosbuvir/velpatasvir.

De acuerdo con las guías de la Asociación Americana para el Estudio del Hígado (31) para el tratamiento de hepatitis C en pacientes con cirrosis, tenemos los siguientes enunciados.

Algoritmo simplificado de tratamiento del VHC para adultos sin tratamiento previo con cirrosis compensada

Genotipo 1-6:

Glecaprevir (300 mg)/pibrentasvir (120 mg) ocho semanas, tomar con alimentos.

Genotipos 1, 2, 4, 5 o 6

Sofosbuvir 400 mg/velpatasvir 100 mg 12 semanas.

Nota: Los pacientes con genotipo 3 requieren una prueba de sustitución asociada a resistencia (RAS) de NS5A basal. Aquellos sin Y93H puede tratarse con 12 semanas de sofosbuvir/velpatasvir. Si Y93H está presente, consulte la guía de VHC para recomendaciones de tratamiento.

Genotipo 1a sin tratamiento previo

	Clasificación
Elbasvir 50 mg/grazoprevir 100 mg para pacientes sin NS5A RASSb basal para elbasvir, 12 semanas	I, A
Ledipasvir 90 mg/sofosbuvir 400 mg 12 semanas	I, A
Sofosbuvir 400 mg/velpatasvir 100 mg 12 semanas	I, A
Glecaprevir 300 mg/pibrentasvir 120 mg 8 semanas	I, B

Genotipo 1b sin tratamiento previo

	Clasificación
Elbasvir 50 mg/grazoprevir 100 mg 12 semanas	I, A
Ledipasvir 90 mg/sofosbuvir 400 mg 12 semanas	I, A
Sofosbuvir 400 mg/velpatasvir 100 mg 12 semanas	I, A
Glecaprevir 300 mg/pibrentasvir 120 mg 8 semanas	I, B

Genotipo 2 sin tratamiento previo

	Clasificación
Sofosbuvir 400 mg/velpatasvir 100 mg 12 semanas	I, A
Glecaprevir 300 mg/pibrentasvir 120 mg 8 semanas	I, B

Genotipo 3 sin tratamiento previo

	Clasificación
Glecaprevir 300 mg/pibrentasvir 120 mg ocho semanas	I, B
Sofosbuvir 400 mg/ velpatasvir 100 mg para pacientes sin NS5A RAS y93H basal para velpatasvir 12 semanas	I, A

Alternativa

	Clasificación
Sofosbuvir 400 mg/velpatasvir 100 mg con ribavirina basada en el peso para pacientes con NS5A RAS Y93H basal para velpatasvir 12 semanas	IIa, A
Sofosbuvir 400 mg/ velpatasvir 100 mg/ voxilaprevir 100 mg para pacientes con NS5A RAS Y93H basal para velpatasvir 12 semanas	IIb,B

Genotipo 4 sin tratamiento previo

	Clasificación
Sofosbuvir 400 mg/velpatasvir 100 mg 12 semanas	I,A
Glecaprevir 300 mg/pibrentasvir 120 mg 8 semanas	I,B
Elbasvir 50 mg/grazoprevir 100 mg 12 semanas	IIa,B
Ledipasvir 90 mg/sofosbuvir 400 mg 12 semanas	IIa,B

Genotipos 5 o 6 sin tratamiento previo

	Clasificación
Glecaprevir 300 mg/pibrentasvir 120 mg 8 semanas	I, A
Sofosbuvir 400 mg/velpatasvir 100 mg 12 semanas	I, B
Ledipasvir 90 mg/sofosbuvir 400 mg 12 semanas	IIa, B

Pacientes con Cirrosis descompensada que tienen genotipos 1-6 y son elegibles para ribavirina

	Clasificación
Genotipo 1, 4, 5 o 6 : Ledipasvir 90 mg/sofosbuvir 400 mg con una dosis inicial baja de ribavirina 600 mg, aumentar según sea tolerada a la dosis basada en el peso 12 semanas	I, A
Genotipo 1-6: Sofosbuvir 400 mg/velpatasvir 100 mg con ribavirina en función del peso 12 semanas	I, A

Pacientes con Cirrosis descompensada que tienen genotipos 1-6 y son No elegible para ribavirina

	Clasificación
Genotipo 1, 4, 5 o 6: Ledipasvir 90 mg/sofosbuvir 400 mg 24 semanas	I, A
Genotipo 1-6: Sofosbuvir 400 mg/velpatasvir 100 mg 24 semanas	I, A

Pacientes con Cirrosis descompensada e infección por genotipos 1-6 en quien falló antes al tratamiento basado en sofosbuvir o inhibidor de NS5A

	Clasificación
Fracaso previo al tratamiento basado en sofosbuvir, sólo genotipos 1, 4, 5 o 6: Ledipasvir 90 mg/sofosbuvir 400 mg con una dosis inicial baja dosis de ribavirina 600 mg; aumentar según la tolerancia 24 semanas	II, C
Genotipo 1-6: Sofosbuvir 400 mg/velpatasvir 100 mg con ribavirina en función del peso 24 semanas	II, C

Conclusiones

- Antes de iniciar el tratamiento es necesario tener en cuenta si la cirrosis está compensada o no; valorar que el paciente no tenga enfermedades comórbidas descompensadas, conocer la función renal y la compensación de diabetes, haber valorado la existencia o no de VIH, hepatitis B, interacción de medicamentos, descartar la presencia de carcinoma hepatocelular.
- En la actualidad, los medicamentos pangenómicos han venido a desplazar a la generación anterior en muchos de los casos y de acuerdo con la disponibilidad del país.
- Es muy importante que después de que se elimine la hepatitis C, el paciente con cirrosis deberá continuar con el cuidado integral de la cirrosis.

Referencias

1. Zeuzem S , Ghalib R *et al.* Grazoprevir-elbasvir combination therapy for treatment-naive cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C virus genotype 1, 4, or 6 infection: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2015;163(1):1-13.

2. Lawitz EJ, Gane EJ, *et al.* Efficacy and safety of 12 wks vs 18 wks of treatment w/ GRZ and ELB w/ or without RBV for HCV GT1 infection in previously untreated pts w/ cirrhosis and pts w/ previous null response w/ or without cirrhosis (C-WORTHY), randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet.* 2015;385(9973):1075-1086.

3. Nicoll A, Zeuzem S, *et al.* Final SVR24 data from the phase 3 C-EDGE treatment-naïve (TN) study of elbasvir (EBR)/ grazoprevir (GZR) in patients with chronic HCV genotypes 1, 4 or 6 infection. *Journal of gastroenterology and hepatology* (Australia), 2016, 31: 80.

4. Kwo P, GaneEJ *et al.* Efectividad de la combinación de elbasvir y grazoprevir, con o sin ribavirina, para pacientes con experiencia en tratamiento con infección crónica por hepatitis C. *Gastroenterology* 2017;152:164–175.

5. Afdhal N, K. Rajender Reddy, *et al.* For the ION-2 Investigators. Ledipasvir and Sofosbuvir for Previously Treated HCV. Genotype 1 Infection. *N Engl J Med* 2014;370(16):1483-1493.

6. Charlton M, Everson GT, *et al.* For the SOLAR-1 Investigators. Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients with Advanced Liver Disease. *Gastroenterology* 2015;149:649-659.

7. Manns M, Samuel D *et al.*, Investigadores SOLAR-2. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotypes 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a multicenter, open-label, randomized phase 2 trial. *Lancet Infect Dis.* 2016; 16 (6): 685-697.

8. Kohli A, Kapoor R *et al.* Ledipasvir and sofosbuvir for hepatitis C genotype 4: an open-label, single-center, proof-of-concept phase 2a cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(9):1049-1054.

9. Abergel A, Asselah T, *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(4):459-464.

10. Del Río Valencia JC, Asensi-Diez , *et al.* Effectiveness of 12 week ledipasvir/sofosbuvir and predictors of treatment failure in patients with hepatitis C. *Rev Esp Quimioter* 2019;32(4): 296-302.

11. Wong RJ, Nguyen MT *et al.* Results of real-world community-based treatment of sofosbuvir/ledipasvir in Asians with chronic hepatitis C virus genotype 6 in the United States. *J Viral Hepat* 2017; 24 (1): 17-21.

12. Gane EJ, Hyland RH *et al.* Efficacy of ledipasvir and sofosbuvir, with or without ribavirin, for 12 weeks in patients with HCV genotypes 3 or 6 infection. *Gastroenterology*. 2015;149(6):1454-1461.

13. Mindie H Nguyen, Huy Trinh, Hijo hacer, Thuan Nguyen, Pauline Nguyen, Linda Henry . 8 vs. 12-week open-label study of Ledipasvir / Sofosbuvir in experienced or treatment-naïve patients with genotype 6. *J Gastroenterol* 2017; 112 (12): 1824-1831.

14. Emily Nguyen, Sam Trinh Huy *et al.* Sustained virologic response rates in patients with chronic hepatitis C genotype 6 treated with ledipasvir+sofosbuvir or sofosbuvir+velpatasvir. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49(1):99-106.

15. Forns X, Lee SS *et al.* Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotypes 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): single-arm, open-label, phase 3 multicenter trial. *Lancet Infect Dis.* 2017; 17 (10): 1062-1068.

16. K Rockstroh J, Lacombe K *et al.* Efficacy and Safety of Glecaprevir / Pibrentasvir in Patients Coinfected with Hepatitis C Virus and Human Immunodeficiency Virus Type 1: The EXPEDITION-2 Study. *Clin Infect Dis*. 2018; 67 (7): 1010-1017.

17. Brown Jr. RS, Buti M, *et al.* Glecaprevir / pibrentasvir for 8 weeks in treatment-naïve patients with chronic HCV genotypes 1 to 6 and compensated cirrhosis: the EXPEDITION-8 trial. *J Hepatol* 2020;72: 441-449.

18. Wyles D, Poordad F, *et al.* 67th AASLD; Boston, MA; November 11-15, 2016; Abst. 113. *J Hepatol.* Marzo de 2019; 70 (3): 379-387.

19. D'Ambrosio R , Pasulo L, *et al.* A Grupo de Estudio NAVIGATORE-Lombardia. Real-world efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in 723 patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2019; 70 (3): 379-387.

20. Lampertico P,. Carrión JA, *et al.* Real-world effectiveness and safety of glecaprevir/pibrentasvir for the treatment of patients with chronic HCV infection: A meta-analysis.

21. Asselah T, Lee SS *et al.* Glecaprevir-Pibrentasvir in Genotype 5 or ENDURANCE-5-6: Study Features *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019 Jan;4(1):45-51.

22. Peribanez-Gonzalez M, Cheinquer H, *et al.* Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in treatment-naïve adults with chronic hepatitis C virus genotypes 1-6 in Brazil. *Annals of Hepatology*. 2021;20(100257):1-7.

23. B. Yao B, Fredrick LM *et al.* Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in patients with HCV genotype 5/6: An integrated analysis of phase 2/3 studies, Liver International. 2020;40:2385–2393 *N Engl J Med* 2015; 373: 2599-2607.

24. Feld JJ, Jacobson IM, et al, of ASTRAL-1 for theinvestigators. Sofosbuvir y Velpatasvir para la infección de los genotipos 1, 2, 4, 5 y 6 del VHC. *N Engl J Med* 2015; 373: 2599-2607.

25. Lai Wei, Seng Gee Lim *et al.* Sofosbuvir-velpatasvir for the treatment of chronic hepatitis C virus infection in Asia: phase 3, open-label, single-arm trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019; 4 (2): 127-134.

26. Foster GR, Afdhal N *et al.*, For the investigaitors ASTRAL-2 y ASTRAL-3 * Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. *N Engl J Med* 2015; 373: 2608-2617.

27. Esteban R,. Pineda JA *et al.* Efficacy of sofosbuvir and velpatasvir, with and without ribavirin, in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection and cirrhosis. *J. Gastro.*2018;06:042.

28. Von Felden J, Vermehren J *et al.* High efficacy of sofosbuvir / velpatasvir and impact of substitutions associated with baseline resistance in genotype 3 hepatitis C infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018 Mayo; 47 (9): 1288-1295.

29. Pisaturo Mariantonietta, Russo Antonio *et al.*Efficacy of 12-week velpatasvir plus sofosbuvir regimen in HCV-naïve subjects with mild fibrosis: a meta-analysis. *Acta Biomed*. 2019; 90 (2): 187-196.

30. Jacobson IM, Lawitz E, *et al.* 8-week efficacy of sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir in patients with chronic HCV infection: 2 randomized phase 3 trials. *J Gastro* 2017; 153 (1): 113-122.

31. The American Association for the Study of Liver Diseases and the Infectious Diseases Society of America Present HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Last Updated: January 21, 2021. www.hcvguidelines.org

Tratamiento de hepatitis B crónica a largo plazo, ¿en quiénes sí y en quiénes no?

René Malé Velázquez, Esteban Martínez Villaseñor

La infección por virus de la hepatitis B (VHB) es un problema de salud pública a escala mundial. Es una infección viral que puede condicionar daño hepático agudo y crónico, siendo la causante de hasta 30% de los casos de cirrosis hepática y hasta de 50% de los casos de cáncer hepatocelular (CHC) en el mundo (1, 2, 3, 4). Conlleva una mortalidad calculada cercana a un millón de personas a escala mundial por año, esto, por lo general asociado a complicaciones por cirrosis hepática. La Organización Mundial de la Salud (OMS) tiene como objetivo la eliminación de las hepatitis virales (B y C) para el 2030, siendo la prevención la principal herramienta para lograrlo (1).

Epidemiología y factores de riesgo

Se estima que aproximadamente 2 mil millones de personas han presentado la infección en algún momento de su vida, de los cuales, casi 285 millones de personas en el mundo tienen infección crónica, demostrada por la positividad en suero del antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg). La tasa de prevalencia mundial estimada es de 3.8% en la población general; sin embargo, la prevalencia es mayor o menor dependiendo de la localización geográfica (5, 6, 7). Para el año 2015 se contabilizaron 1.34 millones de muertes por hepatitis virales en el mundo, de éstas, 66% se asocia a VHB (6).

Los modos de transmisión más frecuente son:

a. Madre-hijo o vertical (corresponde a 90% de los casos).
b. Persona a persona (1, 5, 8).

Los factores de riesgo de transmisión más importantes son: Historia de cirugías, tatuajes o perforaciones, reutilización de agujas, compartir rasuradoras o cepillo de dientes, el uso de drogas intravenosas, historia de múltiples parejas sexuales y el confinamiento (p.e., prisiones e instituciones mentales). El riesgo de adquirir el VHB es mayor en personal del sector salud, sujetos en hemodiálisis y aquellos en tratamientos con quimioterapia o inmunosupresión (5, 8).

Existen factores de riesgo poblacional que llevan a una mayor tasa de infección por VHB. El riesgo es más alto en sujetos de estrato socioeconómico bajo, en comunidades autóctonas o en pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis C (VHC) y/o con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La falla en estrategias de escrutinio y aislamiento social, combinada con el hecho de que la infección suele ser asintomática, dificulta el diagnóstico y el manejo de la infección (3, 5).

La coinfección con otros virus aumenta la posibilidad de fibrosis y cirrosis hepática en comparación con la de pacientes monoinfectados (5). De los pacientes infectados por VHB, 10-15% tienen coinfección con VHC, 5% con virus de la hepatitis D (VHD) y 10% con VIH (1, 5, 6).

En Latinoamérica, la tasa de infección por VHB, su distribución genotípica y los factores de riesgo varían regionalmente. En México, los genotipos endémicos son el H y el F, si bien se han encontrado de forma aislada genotipos A, B, C, D y G (5, 9). Se considera a México como un país con baja endemia (menor a 2% de la población), pero existen zonas de alta prevalencia endémica, como es el caso de poblaciones indígenas (10).

Según el Observatorio Polaris, en México se cuenta con un total aproximado de 132,000 infecciones por VHB (0.1% de la población) (7); otros autores mexicanos han descrito una prevalencia hasta de 0.21% (11). De todos los pacientes infectados, sólo 9% está diagnosticado, 1% tratado, y se contabilizan 430 muertes anuales asociadas al VHB (7).

Según estadísticas de la Dirección General de Epidemiología de México, del año 2010 al 2019 se documentó un promedio anual de 737 casos de VHB, con una tasa de incidencia anual de 0.63 por cada 100 000 habitantes. Los estados que más reportaron incidencia fueron: Sinaloa (1.95%), Tamaulipas (1.75%) y Quintana Roo (1.42%). La incidencia predomina en el género masculino (70.6%), siendo los grupos de edad más afectados los de los adultos de 25-44 años y de 45-49 años, seguidos de los de adultos de 60-64 años. Se presume que la baja incidencia se debe al buen esquema de vacunación (12).

Virología y fisiopatología

El VHB pertenece a la familia *Hepadnaviridae* y se caracteriza por tener un genoma pequeño de 3, 200 pares de bases que se organiza en cuatro marcos de lectura parcialmente superpuestos que codifican siete proteínas, entre ellas: el HBsAg, antígeno nuclear o core de hepatitis B (anti-HBc IgG o IgM), antígeno de la envoltura de hepatitis B (HBeAg), proteína X (relevante en la hepatocarcinogénesis) y la enzima polimerasa (actividad de transcriptasa reversa) (1, 3, 6, 13).

Se describen 10 genotipos (A-J) y numerosos subtipos, que varían según su distribución geográfica y tienen una diferencia genómica entre sí de 8% (1, 6). Los genotipos difieren en su capacidad de riesgo de CHC, respuesta terapéutica a Interferon Pegilado alfa (peg-INF alfa) o seroconversión; sin embargo, no tienen implicación en la respuesta a análogos nucleós(t)idos (AN) (1).

El daño hepatocelular y las manifestaciones clínicas de la enfermedad están relacionados con la magnitud de la reacción inflamatoria asociada. En los sujetos con infección crónica existe una disfunción cuantitativa y cualitativa de linfocitos T, alteración en la producción de citocinas (p.e. IL-1, IL-6, entre otras), así como alteración en la respuesta de los linfocitos CD4 y CD8, lo que impide la completa eliminación del virus, lo que genera inflamación local y persistencia del virus en el organismo (1, 6).

Dependiendo de la fase de la enfermedad, podremos observar las siguientes serologías:

- **HBsAg:** Su presencia corresponde al sello característico de la infección por VHB. La persistencia de este antígeno por más de seis meses define infección crónica. Cuantificarlo puede pronosticar el curso de la enfermedad. Detectable 30-60 días después de la infección (1, 2, 4).

Tabla 1. Perfil serológico de la infección por VHB.

	Aguda	Resuelta	Crónica con replicación	Crónica sin replicación	Portador	Vacuna
AgsHB	+	–	+	+	+	–
Anti CHB Igg	–	–	Variable	+	Variable	–
Anti CHB IgM	+	–	–	–	–	–
Anti s HB	–	+	–	–	–	+
ADN viral	+	–	+	–	Variable	–
AgeHB	+	–	+	–	–	–
Anti e HB	–	–	–	+	+	+
Transaminasas	Alteradas	Normal	Alteradas	Normal	Normal	Normal

- **Anti-HBc:** Su presencia explica una exposición previa o presente al virus con riesgo de progresión, determina temporalidad y está compuesto por IgG e IgM. No es un antígeno neutralizante, por lo que no indica inmunidad. El IgM persiste positivo aproximadamente seis meses después de la infección aguda (1, 2, 4, 6).
- **Anti-HBs:** El anticuerpo al HBsAg se define como el marcador de inmunidad natural o por vacunación, se presenta en 90% de los pacientes previamente expuestos. Se considera un anticuerpo neutralizante, es decir, confiere inmunidad (1,6).
- **ADN de VHB:** También conocido como carga viral, es indicador de actividad replicativa del virus, se solicita de forma cuantitativa para definir pronóstico y tratamiento. Es el predictor cardinal de la actividad de la enfermedad (1, 3, 6).
- **HBeAG:** se correlaciona con la replicación viral, predice niveles elevados de carga viral. Permite determinar el estado de la enfermedad, siendo positivo en fases tempranas (1,6).
- **Anti-HBe:** el anticuerpo del HBeAg es un marcador de baja replicación y de control inmunológico; define una etapa denominada portador inactivo (1,6) (Tabla 1).

Factores de progresión

De los pacientes infectados en el periodo perinatal, 90% presenta infección crónica. De los adultos contagiados, sólo 5% desarrolla infección crónica, si bien esta tasa aumenta hasta a 30% en inmunosuprimidos (1, 2, 6, 8). En países con alta endemia (mayor a 8% de la población), el riesgo de progresión a cirrosis hepática sin tratamiento es de 8-20% a cinco años. De aquellos con cirrosis hepática, el riesgo acumulado de descompensación hepática a cinco años es de 20%, mientras que el riesgo anual de CHC en estos pacientes es de 2-5%. El CHC puede desarrollarse aun en pacientes con cirrosis hepática que han sido efectivamente tratados.

Aun sin cirrosis hepática, el riesgo de CHC es cercano a 3% a cinco años (1, 3). El riesgo de cirrosis hepática y CHC es influenciado tanto por factores del huésped (cirrosis hepática, necroinflamación hepática crónica, edad avanzada, sexo masculino, consumo de alcohol, coinfecciones crónicas con otras hepatitis o VIH, diabetes mellitus, síndrome metabólico, tabaquismo activo o historia familiar de CHC), como por factores relacionados con el virus (carga viral elevada, niveles elevados de HBsAg, genotipo C, mutaciones virales específicas) (3).

Los factores de riesgo de progresión de la enfermedad hepática y CHC son:

- Periodos prolongados de hepatitis (inflamación).
- Transmisión en etapas tempranas de la vida.
- Carga viral elevada.
- Persistencia de HBeAg, que se correlaciona con elevada replicación viral.
- Otros: Sexo masculino, historia familiar de cirrosis, coinfección con VHC o VIH, consumo crónico de alcohol e hígado graso (1, 6, 9).

Cuadro clínico

Aunque los síntomas son variables, sólo 35% de los pacientes presentan una hepatitis ictérica después del contagio, mientras que 65% se mantiene asintomático y sólo 0.1-0.5% de los casos se puede presentar con falla hepática aguda (1).

En la hepatitis B aguda, que se resuelve por lo general de forma espontánea en 4-8 semanas, puede presentar manifestaciones clínicas o mantenerse silente hasta su resolución. Los niños rara vez presentan una enfermedad aguda, siendo habitual su estado de portador crónico. Aparece, por lo regular, tras un periodo de incubación de entre 30 y 180 días, esto depende de factores del huésped, factores propios del virus, cantidad del inóculo y modo de trasmisión (2, 4, 6).

Clínicamente presentan una forma inicial insidiosa (prodrómica) con astenia, anorexia, malestar general, malestar abdominal, náusea, vómito, cefalea, fotofobia, mialgias, artralgias, faringitis y tos. Estos síntomas pueden preceder en una a dos semanas a la fase ictérica, en la que además de la ictericia pueden presentar hepato-esplenomegalia y adenopatías, si bien se resolve la ictericia en un periodo de un a tres meses, aproximadamente, con casos en los que persisten dichos síntomas generales por un periodo más prolongado. La hepatitis anictérica es la forma más frecuente de hepatitis B aguda, siendo más común en pacientes coinfectados o con una enfermedad hepática subyacente, aunque por lo general se pasa por alto su diagnóstico (4).

Pocos pacientes desarrollarán una falla hepática aguda, en la que el HBsAg se vuelve negativo, con un aclaramiento viral rápido, siendo el anti-HBc IgM el único marcador de infección aguda. Estos pacientes tienen una sobrevida sin trasplante hepático de tan apenas 26-53% (14).

En estados avanzados, el paciente desarrollará cirrosis hepática con datos de descompensación y sus complicaciones, incluido CHC (1).

Existen también manifestaciones extrahepáticas, que se identifican en 10 a 20% de los pacientes, suelen ser atípicas y pueden no tener una relación temporal con los síntomas de la hepatitis, incluso pudiendo presentarse en pacientes sin daño hepático crónico.

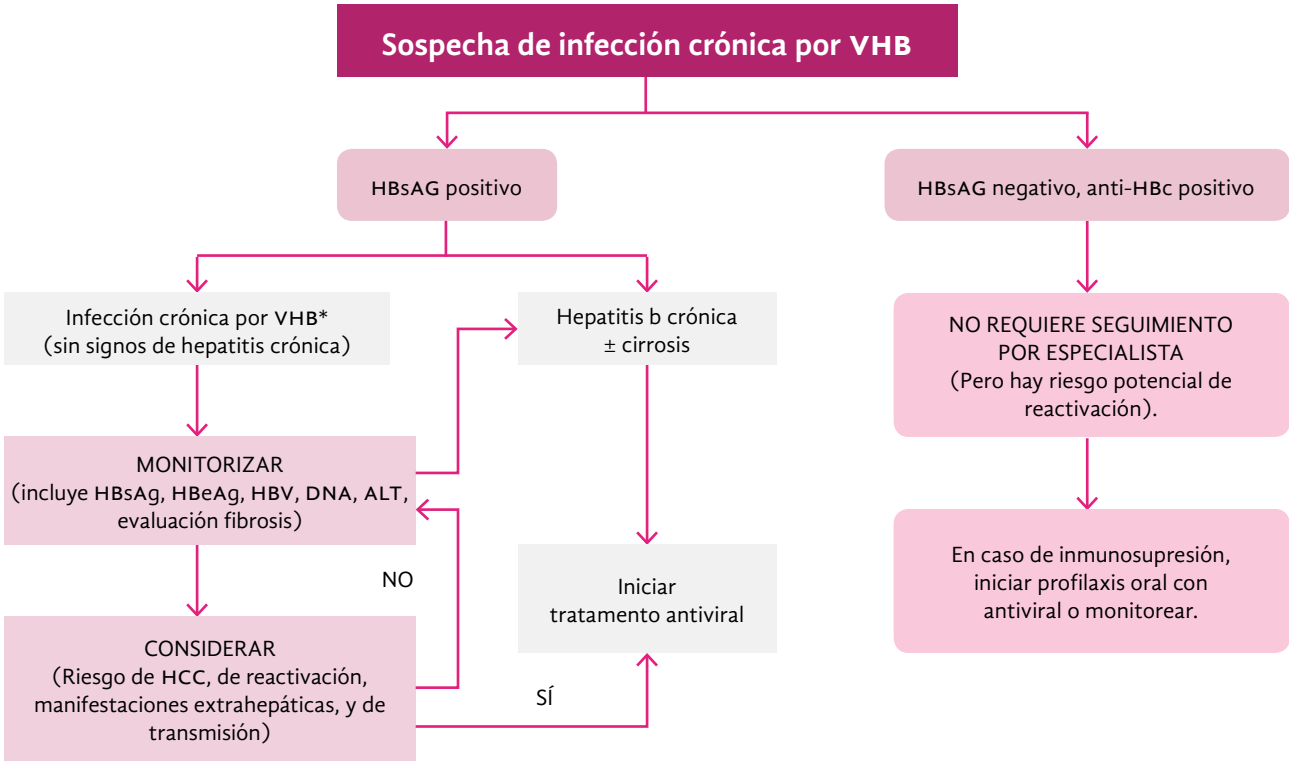
Se asocian a la presencia de autoanticuerpos, depósitos de inmunocomplejos o daño directo del virus. Las más frecuentes son: Glomerulopatías, alteraciones dermatológicas, artritis, poliarteritis nodosa, crioglobulinemia mixta y neuropatía periférica. Pacientes con síntomas extrahepáticos son candidatos a recibir tratamiento con antivirales directos (1, 3, 6, 15).

Abordaje

Son de suma importancia adecuadas anamnesis e historia clínica, definir los factores de riesgo de infección y progresión, así como determinar elementos sugestivos de cirrosis hepática. Se requiere un panel serológico completo para determinar el estado de la enfermedad. Para valorar el daño hepático es necesario hacer ultrasonido y estudios de laboratorio al momento del diagnóstico y en su seguimiento (Tabla 1) (1, 3, 4, 6). Se deben descartar coinfecciones y otras enfermedades de transmisión sexual, así como indagar acerca de los antecedentes familiares y personales de enfermedades hepáticas y CHC, ya que estos impactan en la decisión de iniciar (o no) tratamiento (1).

En el escenario de una infección crónica por VHB es importante contar con un panel serológico completo para determinar la fase de la enfermedad. Es necesario determinar el grado de fibrosis hepática. Entre los métodos no invasivos para hacerlo, la elastografía transitoria (*Fibroscan*) es el más utilizado. La biopsia hepática es necesaria en casos dudosos y es el único método confiable para determinar acertadamente el grado de daño necro-inflamatorio (1, 3, 6). La elastografía transitoria debe categorizarse de acuerdo con un algoritmo basado en los niveles de ALT para diagnosticar o excluir fibrosis hepática (3, 6) (Figura 1).

Figura 1. Algoritmo basado en los niveles de ALT para diagnosticar o excluir fibrosis hepática.



Adaptado de EASL *j Hepatol* 2017;67:370-98. Algoritmo de tratamiento de la infección crónica por VHB.

Fases de la enfermedad crónicas

Se definen cinco etapas o fases, no son necesariamente secuenciales (1, 3, 6):

1. Infección crónica con HBeAg positivo: Previamente conocida como "inmunotolerante". Se caracteriza por una carga viral muy alta con ALT dentro de rangos normales e histología con nula o mínima necroinflamación o fibrosis. Es frecuente en sujetos que se infectan al nacer e inmunosuprimidos. Los pacientes en esta fase son altamente contagiosos (1, 3, 6).
2. Hepatitis crónica con HBeAg positivo: Hay evidencia de inflamación hepática con fluctuaciones en las concentraciones de ALT, necroinflamación y fibrosis. La pérdida de HBeAg y el desarrollo de anti-HBe suelen ocurrir al final de esta fase. El tiempo de seroconversión está influenciado por muchos factores incluidos edad de adquisición y genotipo. Los pacientes que seroconvierten después de los 40 años tienen mayor riesgo de desarrollar cirrosis y CHC, en comparación con quienes seroconvierten a edades más tempranas. Esta etapa requiere tratamiento antiviral (1, 3, 6).
3. Infección crónica con HBeAg negativo: Se caracteriza por su carga viral menor de 2,000 uI/ml o indetectable, anti-HBe positivo y ALT dentro de rangos normales. Se conoce como un "estado de mínima replicación" o "portador inactivo", con mínima necroinflamación hepática y poca fibrosis y riesgo bajo de progresión a cirrosis hepática o CHC. Sin embargo, la replicación viral puede reactivarse a lo largo de la vida, cuadro caracterizado por elevación en carga viral y ALT, llevando a progresión de la enfermedad hepática. Una minoría de pacientes puede lograr cura funcional (HBsAg negativo) (1,6).
4. Hepatitis crónica con HBeAg negativo: Se trata de una activación de la enfermedad en presencia de mutaciones precore que impiden la producción de HBeAg,

pero con replicación viral, con transaminasas elevadas, necroinflamación y fibrosis hepática. Se asocia a baja tasa de remisión espontánea y es necesario tratarla (1, 3).

5. Fase de resolución con HBsAg negativo: Por lo general, el paciente es asintomático, con carga viral no detectable. Hay positividad de anti-HBc en ausencia de HBeAg. La pérdida del HBsAg antes del inicio de cirrosis hepática se asocia con mínimo riesgo de cirrosis, descompensación y CHC, así como con mayor sobrevida. Si se desarrolló cirrosis hepática antes de la pérdida del HBsAg, persiste el riesgo de CHC. Puede tener recaída ante la administración de inmunosupresión o quimioterapia (1, 3).

Tratamiento

La terapia busca que los pacientes con hepatitis B mejoren su sobrevida y su calidad de vida previniendo la progresión de la enfermedad y el desarrollo de CHC (3). El principal objetivo es el aclaramiento del HBsAg, considerado como la cura funcional, que se relaciona con mínima progresión a cirrosis y CHC. Dicho objetivo se logra sólo en 1-7% de los casos con el uso de PegINF alfa o antivirales orales (1, 3, 6).

La cura virológica es el objetivo ideal, aunque rara vez se logra debido a la integración del ADN viral en el genoma del huésped. El control de la replicación viral es un estado que se puede alcanzar con los tratamientos antivirales actuales y se asocia a baja tasa de replicación, baja tasa de inflamación y menor progresión a cirrosis hepática y CHC, que consiste en la negativización del HBeAg con desarrollo de anti-HBe, transaminasas dentro de rangos normales y carga viral indetectable (1,13).

Los niveles elevados de ADN viral se han asociado con progresión de la enfermedad y mal pronóstico a largo plazo. La inhibición de la carga viral ha demostrado lograr la normalización de ALT, eliminación de necroinflamación y fibrosis progresiva en la mayoría de los pacientes, disminuyendo así el riesgo de CHC. La negativización de la carga viral es el objetivo terapéutico primordial (3).

Actualmente existen dos alternativas de primera línea: PegINF alfa o análogos nucleósidos (Entecavir-ETV-0.5-1 mg/día) o nucleótidos (Tenofovir disoproxil fumarato–TDF-300 mg/día o Tenofovir alafenamida–TAF-25 mg/día), siendo estos AN los más utilizados debido a su alto nivel de barrera a resistencias (1, 3, 6), a diferencia de otros AN, como Lamivudina (LAM), adefovir dipivoxil (ADV) o telbivudina (TBV), que han demostrado una baja barrera a resistencias, llevando a menor tasa de éxito terapéutico, motivo por el cual ya no son recomiendados (3).

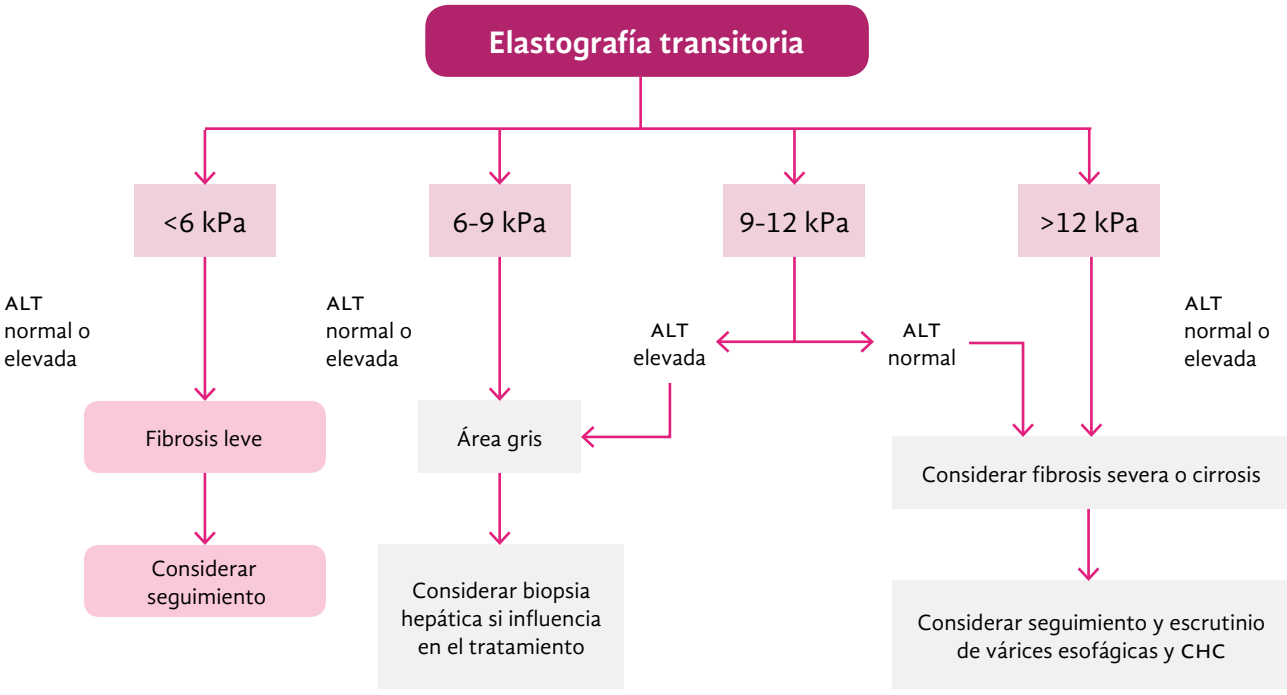
Los AN bloquean la polimerasa viral al controlar la replicación viral, tienen alta barrera a resistencias y buen perfil de seguridad (1, 3, 6), con lo que logran la negativización del HBeAg en 20% de los casos al año de tratamiento (1), una carga viral indetectable en 95% de los casos (6) y normalización de las transaminasas en 60-70% (1). ETV, TDF y TAF logran una tasa de respuesta similar a 48 y 96 semanas (2). Su administración es por vía oral y su uso es por tiempo indefinido, muchas veces a permanencia, ya que su retiro se asocia con recaídas en una gran proporción de pacientes (1, 2, 3). El tratamiento a largo plazo con AN (más de cinco años) se asocia con regresión histológica y menor tasa de complicaciones asociadas a cirrosis hepática y CHC, mejorando la función hepática en descompensados, con lo que se logra incluso eliminarlos de la lista de trasplante. La negativización del HBsAg es excepcional (1, 2, 3, 6). Los AN son la única opción en la prevención de la reactivación en pacientes inmunosuprimidos (3).

TDF se asocia con daño tubular renal, síndrome de Fanconi y disminución de la densidad mineral ósea, mientras que TAF tiene una menor concentración periférica, por lo que se asocia con mayor seguridad renal y ósea, con tasas de supresión viral comparables con TDF (2, 6). En aquellos pacientes con tasa de filtrado glomerular (TFG) menor de 50 ml/min en tratamiento con ETV o TDF se deberá ajustar la dosis (3). TAF, a diferencia de TDF, no se ajusta según función renal a menos que la TFG sea menor de 15 ml/min. Por estas características se prefiere TAF en pacientes con daño renal, óseo o coinfecciones como VIH.

El PegINF alfa es un tratamiento de tiempo definido, por lo general por 48 semanas, y de aplicación subcutánea. Sólo 23% de los pacientes con este tratamiento logra una carga viral menor de 80 UI/ml (1, 2, 3 6). Tiene múltiples efectos adversos: Trastornos psiquiátricos, síndrome *flu-like*, neutropenia, trombocitopenia y alteraciones tiroideas, así como descompensación hepática. Se utiliza en pacientes preferentemente sin cirrosis o con cirrosis compensada con genotipo A o pacientes coinfectados con VHD, así como sujetos jóvenes que no quieren tratamiento por tiempo indefinido. Su uso en cirróticos descompensados se contraindica (1, 2, 6).

Indicaciones para iniciar tratamiento. En la hepatitis B aguda, la terapia antiviral por lo regular no es necesaria a

Figura 2. Algoritmo para el diagnóstico y exclusión de fibrosis en infección crónica por VHB basado en los resultados de elastografía y ALT.



Adaptado de EASL 2017.

menos que tome un curso severo, definido por la presencia de encefalopatía hepática, bilirrubinas totales por arriba de 3 mg/dl (o bilirrubina directa mayor de 1.5), INR mayor de 1.5 o ascitis. Se recomienda el uso de ETV, TDF o TAF, continuando el tratamiento hasta el aclaramiento del HBsAg (2). Otros autores sugieren que el tratamiento en estos pacientes previene el riesgo de falla hepática aguda o subaguda, mejora la calidad de vida al acortar la duración de los síntomas y disminuye el riesgo de cronicidad (3).

En hepatitis B crónica, para iniciar el tratamiento es necesario determinar tres aspectos importantes: la carga viral, los niveles de ALT y el grado de daño hepático preexistente (1, 2, 6,16). En infección por VHB se recomienda tomar como medida de ALT los niveles de 35 U/l en hombres y 25 U/l en mujeres (2) (Figura 2).

Se *sugiere no iniciar* tratamiento en los siguientes escenarios:

- Fase inmunotolerante o de infección crónica con HBeAg positivo caracterizada por carga viral mayor de 200 000 UI/ml, ALT sin alteraciones y edad menor a 30-40 años (16).
- Estados replicativos bajos (inactivos) caracterizados por HBeAg indetectable, baja carga viral DNA (menor de 2000 UI/ml) y ALT dentro de rangos normales (16).

Se podría *considerar iniciar* tratamiento en los siguientes escenarios:

- HBeAg detectable con carga viral elevada (mayor de 20 000 UI/ml), ALT dentro de rangos normales y edad mayor de 40 años (16).
- Fase inmunotolerante en la que se demuestre fibrosis hepática (6).
- Genotipo C por su alta tasa de progresión (16).
- Manifestaciones extrahepáticas de VHB (16).
- Coninfección VHB/VIH (16).
- Historia familiar de cirrosis hepática (6, 16).
- Historia personal o familiar de CHC (6, 16).

Se *indica tratamiento* en los siguientes escenarios:

- Falla hepática aguda (1).
- Pacientes con hepatitis B crónica con HBeAg posi-

tivo, con carga viral mayor de 20,000 uI/ml y elevación de transaminasas independientemente del resultado de la biopsia (1).
- Pacientes con hepatitis B crónica con HBeAg negativo, carga viral mayor de 2,000 UI/ml con elevación de transaminasas independientemente del resultado de la biopsia (1).
- Carga viral mayor de 2,000 uI/ml y ALT por arriba del LSN (límite superior normal) , con moderada necroinflamación (A2) y/o fibrosis (F2) por biopsia (16).
- Cirrosis hepática con ADN detectable en cualquier rango, tanto compensados como descompensados, independientemente de los niveles de ALT (1, 6, 16).
- Embarazo con carga viral mayor de 200,000 uI/ml (iniciando profilaxis para transmisión vertical a la 28-32 semana de gestación) (16).
- Para prevenir la transmisión en trabajadores de la salud. En aquellos que realicen procedimientos invasivos, si cuentan con carga viral mayor de 200-1000 uI/ml (2, 6).
- CHC inducido por VHB (3).

Profilaxis

La reactivación del VHB es una complicación potencialmente fatal en pacientes con terapia inmunosupresora, sucediendo en 4-68% de los casos. La reactivación, que se define por una carga viral detectable, también es posible en pacientes con HBSAG (-) y anti C HB (+) que reciben inmnosupresores de alto riesgo, como anti CD20, o sometidos a trasplante de células hematopoyéticas (6). Los AN deben iniciarse siete días antes de la terapia inmunosupresora y continuarse por al menos seis meses después del retiro de inmunosupresión y por 12-18 meses después del uso de anti CD20 (2, 6).

Prevención

La principal medida preventiva es la vacunación, efectiva en 90-95% de los sujetos inmunocompetentes (1, 6, 8). Las vacunas disponibles en la actualidad son a base de antígeno de superficie recombinante y se requieren tres dosis (0-1-6 meses); la primera se debe poner al nacer (idealmente en las primeras 24 horas de vida para prevenir la transmisión perinatal) (1, 6). Asimismo se recomienda vacunar a contactos sexuales de portadores de VHB, al personal de salud y otros grupos de riesgo, como el de los pacientes en hemodiálisis (1). La vacunación es una medida clave para lograr el objetivo de la eliminación del VHB como amenaza para la salud pública al año 2030, definida como la reducción de nuevos casos en 90% y la mortalidad asociada a VHB en 65% (1, 8).

El Observatorio Polaris ha determinado que, en México, 98% de los recién nacidos recibe su primera dosis de vacunación y sólo 73% cumplen el esquema; además que apenas 45% de los adolescentes y adultos jóvenes tiene evidencia serológica de vacunación (7, 17).

Pronóstico

La infección por VHB es una condición frecuente en el mundo que conlleva elevados morbi-mortalidad y costos en salud. A mayor tiempo de infección, mayor número de complicaciones. Sin cirrosis hepática, la tasa de sobrevida con antivirales es excelente (ocho años), similar a la la de población general, lo que reduce el riesgo de cirrosis hepática (8). El contar con comorbilidades que influyan en la salud hepática empeora el pronóstico (p.e., alcohol, coinfecciones, síndrome metabólico, entre otros) (1, 6).

Conclusiones

- La hepatitis viral es una infección de alta prevalencia en el mundo; sin embargo, México es un país considerado de baja prevalencia.
- Todos los pacientes con hepatitis B y cirrosis hepática deben recibir tratamiento.
- Los pacientes con hepatitis B crónica deben ser sometidos a vigilancia estrecha y ser considerados para recibir tratamiento acorde con la carga viral, elevación de ALT y daño necroinflamatorio o fibrosis hepática.
- Los pacientes con hepatitis B crónica que reciben tratamiento, mejoran su pronóstico, su calidad de vida y disminuye para ellos el riesgo a progresión y desarrollo de CHC.

Referencias

1. Gran JI, Soza A. Hepatitis B crónica. *Gastroenterol Latinoam* 2020;31(2):79-84.

2. Terrault NA, Lok ASF *et al.* Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. *Hepatology* 2018; 67(4): 1560-1599.

3. EASL 2017. Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017;67:370-698.

4. Alegre F., Moderno D, Quiroga J. Infección aguda por el VHB. *An. Sist. Sanit. Navar*. 2004;27(2):17-25.

5. Abrego A J, Panduro A., Fierro N., *et al.* High prevalence of HBV infection, detection of subgenotypes F1b, A2, and D4, and differential risk factors among Mexican risk populations with low socioeconomic status. *J Med Virol.* 2017;89:2149-2157.

6. Seto WK, Ru Lo Y., Pawlotsky JM, *et al.* Chronic hepatitis B virus infection. *Lancet* 2018;392:2313-2324.

7. Polaris Observatory [Internet]. Cdafound.org. 2021 [citada 10 Marzo 2021]. Disponible en: https://cdafound.org/dashboard/polaris/dashboard.html.

8. Asrani S, Devarbhavi H, Eaton J, *et al.* Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol* 2019;70:151-171.

9. Roman S, Alexis JA, Fierro NA *et al.* Hepatitis B virus infection in Latin America: A genomic medicina approach. *World J Gastroenterol* 2014;20(23):7181-7196.

10. Panduro A, Escobedo-Meléndez G, *et al.* Epidemiología de las hepatitis virales en México. *Salud publica Mex* 2011;53(1):S37-S45.

11. Sánchez-Ávila JF. Seguridad e indicaciones en el tratamiento de hepatitis B. *Revista de Gastroenterología de México* 2017;82(1):91-93.

12. Dirección de Vigilancia Epidemiológica de Enfermedades No Transmisibles. *Informe Epidemiológico Anual de Vigilancia Epidemiológica de Hepatitis Virales, México* 2019.

13. Asselah T, Loureiro D *et al.* Targets and future direct-acting antiviral approaches to achieve hepatitis B virus cure. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019; 4:883-892.

14. Sedano R, Castro L *et al.* Liver transplantation in acute liver failure due to Hepatitis B. Two clinical cases. *Annals of Hepatology* 2020: 100-107.

15. Penagos L, Calle L, Santos O. Manifestaciones extrahepáticas de la infección por el virus de la Hepatitis B. *Rev Col Gastroenterol* 2016; 31 (3):283-287.

16. Fricker ZP, Raeddy KR. When (and When Not) to Treat Patients with HBV Infection. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2019; 17(13):2644-2647.

17. García-Sepulveda CA, Laguna-Meraz S, Panduro A. How far in Mexico from Viral Hepatitis Global Health Sector Strategy 2030 targets. *Annals of Hepatology* 2020; 12:123-125.

Reactivación del VHB en pacientes bajo esquemas de inmunosupresión

Nayelli Cointa Flores García

Introducción

La reactivación del virus de hepatitis B (VHB) es una entidad potencialmente grave que es inducida por tratamiento inmunosupresor de largo plazo, quimioterapia o fármacos citotóxicos; esta reactivación se debe a un incremento de la replicación del virus en pacientes portadores inactivos o con infección previa por VHB, es decir, se observa con mayor frecuencia en pacientes con antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg) y anticuerpos contra antígeno core de hepatitis B (anti-HBc) positivos, pero también ocurre en pacientes con infección resuelta definidos por HBsAg negativos y anti-HBc positivos (1).

Aunque la reactivación del VHB puede ocurrir al principio y también en cualquier momento del tratamiento, es usual que suceda al final de este último en relación con un fenómeno de reconstitución inmunológica. En cuanto a las manifestaciones clínicas, esta entidad puede ir desde una forma asintomática hasta hepatitis fulminante.

a. Se ha descrito reactivación del VHB en tres grupos de pacientes:
b. Quienes reciben quimioterapia para tumores sólidos y neoplasias hematológicas.
c. Aquéllos que son atendidos con tratamientos biológicos o inmunomoduladores.
d. Pacientes sometidos a inmunosupresión por trasplante de órganos sólidos (2).

Resulta evidente que la importancia de la reactivación del VHB radica no sólo en que retrasará el esquema de quimioterapia o inmunosupresión que necesitan los pacientes, sino que también puede conducir a desenlaces fatales (3).

Aunque no se han elucidado los mecanismos inmunológicos y celulares específicos en la reactivación del VHB, se considera que el evento inicial es una disminución en la capacidad del sistema inmune del hospedero para controlar la replicación del virus (4).

Epidemiología e historia natural

En Estados Unidos la insuficiencia hepática aguda asociada con reactivación del VHB se documenta cada vez con mayor frecuencia y constituye una causa importante y prevenible de este escenario (5).

La reactivación del VHB se define como el incremento súbito y rápido en los niveles de ADN del VHB de al menos 100 veces en pacientes con DNA de VHB previamente detectable o reaparición de viremia del VHB en individuos que no tenían viremia detectable antes del inicio de terapia inmunosupresora o quimioterapia (5).

La historia natural de la reactivación del VHB puede clasificarse en las siguientes etapas:

1. La primera etapa se caracteriza por un incremento de la replicación viral a partir del valor basal. Después de la exposición inicial a terapias inmunosupresoras, la replicación viral puede aumentar de manera abrupta y continuar así. De manera temprana en esta fase, el paciente puede mantenerse aún asintomático. Muchos pacientes podrían no continuar con el desarrollo de hepatitis asociada con la reactivación, la cual se describe más adelante y se define como un incremento de la alanino aminotransferasa (ALT) o de la aspartato aminotransferasa (AST) 3 o más veces por encima de los valores basales (5).
2. La segunda etapa se caracteriza por aumento de los valores de ALT y AST. Aproximadamente dentro de pocas semanas (o en algunos casos días) después del aumento de los valores de ADN del VHB, comienzan a elevarse las aminotransferasas. Esta etapa también se clasifica como hepatitis asociada con la reactivación.
3. Típicamente los niveles de AST y ALT pueden aumentar entre 5 y 10 veces por encima del límite superior normal, la mayoría de los pacientes pueden permanecer asintomáticos aunque un pequeño número de ellos experimentan una exacerbación más severa de la hepatitis y pueden presentar síntomas constitucionales, dolor en el hipocondrio derecho e ictericia.
4. En la tercera etapa puede haber resolución o mejoría espontánea o asociada con tratamiento. Esta fase de mejoría puede resultar de la conclusión del tratamiento inmunosupresor o ciclo de quimioterapia, en algunos casos de identifica la reactivación de la hepatitis B y se inicia tratamiento antiviral, lo que conduce a reducción en la viremia.
5. La cuarta etapa se define por la presencia de insuficiencia hepática aguda o daño hepático persistente. La minoría de los pacientes pueden continuar con progresión del daño hepático llevando a empeoramiento de los niveles de bilirrubinas, prolongación del tiempo de protrombina y desarrollo de insuficiencia hepática aguda con otras descompensaciones asociadas; desde luego, algunos de estos individuos podrían requerir un trasplante hepático.
6. Finalmente, hay una quinta etapa caracterizada por resolución con recuperación inmune. La mayoría de los pacientes se recuperarán de la reactivación del VHB con el inicio de la terapia antiviral o con la suspensión del tratamiento inmunosupresor que detonó la reactivación (5).

Por supuesto, cabe mencionar que no en todos los casos han de presentarse todas estas fases en el estricto orden descrito, el mecanismo por el cual hay variaciones en la gravedad de la reactivación entre individuos no está del todo claro, aunque probablemente se relaciona con múltiples factores (6).

Factores de riesgo para la reactivación del VHB

Podemos clasificar en tres categorías a los principales factores de riesgo para la reactivación del VHB: primero están los factores del hospedero, en segundo lugar, están los factores virológicos y en tercer lugar el tipo y grado de inmunosupresión.

Los factores del hospedero incluyen el sexo masculino, edad mayor, presencia de cirrosis y tipo de patología que requiere de inmunosupresión (7). Los factores virológicos asociados con incremento del riesgo de reactivación incluyen nivel alto de DNA viral basal, positividad del antígeno e de hepatitis B y hepatitis B crónica (5). El genotipo del VHB se ha vinculado de manera creciente con la respuesta al tratamiento, gravedad y progresión de la enfermedad.

La coinfección de VHB y VHD o VIH también presenta cierto potencial inusual de reactivación, por lo que el tratamiento de los pacientes co-infectados con antivirales de acción directa, antirretrovirales y otros tratamientos fuera de los antivirales contra VHB podrían resultar en reactivación del virus (5).

El mejor predictor de reactivación son los niveles basales de ADN del VHB. Los pacientes que tienen HBsAg positivos son 5 a 8 veces más proclives a desarrollar reactivación del VHB que aquéllos con la infección resuelta que tienen HBsAg negativos pero anti-HBc positivos (4).

Medicamentos asociados a reactivación del VHB

- **Anticuerpos monoclonales.** Principalmente rituximab, ustekinumab, tocilizumab, alemtuzumab.
- **Quimioterapia.** Por ejemplo: ciclofosfamida, metotrexato, mercaptopurina, fluorouracilo, gemcitabina, vinblastina, vincristina, docetaxel, doxorubicina.
- **Anti-TNF.** Adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab.
- **Corticosteroides.** Como dexametasona, prednisona, metilprednisolona.

Los datos disponibles actualmente sugieren que la frecuencia observada de la reactivación del VHB asociada a rituximab es superior que con la quimioterapia antineoplásica. En la Tabla 1 se muestran los principales tratamientos asociados con la reactivación de la hepatitis B.

Manejo y profilaxis de la reactivación del VHB

El manejo de la reactivación de la hepatitis B se centra en la posibilidad de reactivación basada en el perfil de factores de riesgo de cada individuo. Todos los pacientes que están en riesgo moderado o alto de esta reactivación deben ser considerados candidatos para tratamiento profiláctico contra hepatitis B.

Usualmente se recomienda comenzar terapia contra el VHB antes de iniciar los inmunosupresores y también se debe tener un perfil bioquímico basal completo incluyendo biometría hemática, tiempo de protrombina, niveles séricos del ADN del VHB. Es importante evaluar si el paciente tiene hepatitis B crónica y debería ser candidato para recibir tratamiento con base en los niveles séricos de AST y ALT, niveles de albúmina, cuenta de plaquetas, así como otros parámetros de laboratorio y exploración física (5).

También se recomienda la monitorización rutinaria con estos estudios cada tres meses mientras el paciente se encuentre en tratamiento anti- VHB, desde luego, se debe considerar la referencia oportuna con un especialista en hepatología o infectología antes de comenzar quimioterapia en aquellas personas en riesgo de reactivación de hepatitis B. De hecho, en 2008 las guías de los Centros para el Control de Enfermedades (CDC) recomendaron el tamizaje rutinario de VHB antes de comenzar quimioterapia en Estados Unidos (5).

En cuanto al manejo, debe mencionarse que, aunque la lamivudina es efectiva y puede usarse en sitios con recursos limitados para la prevención de la reactivación del VHB, no se considera el fármaco de elección porque tiene una baja barrera para el desarrollo de resistencia farmacológica (8).

Las tasas de resistencia a lamivudina a 1 y 2 años son de 20 y 30% respectivamente, y se incrementan de manera exponencial con su uso continuo (8).

Por lo tanto, no se favorece su uso, particularmente cuando la terapia se necesitará por más de 1 año. Es importante mencionar que el desarrollo de resistencia a la lamivudina incrementa el riesgo de exacerbaciones de hepatitis asociadas con resistencia y también reduce la posibilidad de respuestas ulteriores a otros tratamientos como entecavir o telbivudina (8). Por lo tanto, se recomienda el uso de entecavir o tenofovir como tratamientos de primera elección para la profilaxis de reactivación del VHB ya que son fármacos con una barrera de resistencia alta (5).

Tabla 1. Riesgo de reactivación del VHB asociado con las terapias inmunosupresoras.

Nivel de riesgo	Terapias inmunosupresoras
Riesgo de reactivación en pacientes con HBsAg positivos	
Riesgo alto	• Agentes depletores de linfocitos B incluyendo rituximab, ofatumumab, natalizumab, alemtuzumab e ibritumomab • Corticoesteroides a dosis altas • Antraciclinas incluyendo doxorrubicina y epirrubicina • Inhibidores anti TNF-α más potentes incluyendo infliximab, adalimumab, certolizumab y golimumab • Terapia local para CHC incluyendo TACE
Riesgo moderado	• Quimioterapia sistémica • Inhibidores anti TNF-α menos potentes incluyendo etanercept • Tratamientos basados en citocinas: abatacept, ustekinumab, mogamulizumab, natalizumab y vedolizumab • Inhibidores de inmunofilinas incluyendo ciclosporina • Inhibidores de tirosina-cinasa: imatinib y nilotinib • Inhibidores de proteosoma como bortezomib • Inhibidores de histona deacetilasa • Dosis moderadas de corticoesteroides
Riesgo bajo	• Antimetabolitos, azatioprina, 6-mercaptopurina, y metotrexate • Dosis bajas y periodos cortos de corticoesteroides • Inyección intraarticular de esteroides (riesgo muy bajo)
Riesgo de reactivación en pacientes con HBsAg negativos y anti-HBc positivos	
Riesgo alto	• Agentes depletores de linfocitos B incluyendo rituximab, ofatumumab, natalizumab, alemtuzumab e ibritumomab
Riesgo moderado	• Dosis altas de corticoesteroides • Antraciclinas incluyendo doxorrubicina y epirrubicina • Quimioterapia sistémica incluyendo para CHC • Inhibidores anti TNF-α más potentes incluyendo infliximab, adalimumab, certolizumab y golimumab • Tratamientos basados en citocinas: abatacept, ustekinumab, mogamulizumab, natalizumab, and vedolizumab • Inhibidores de inmunofilinas incluyendo ciclosporina • Inhibidores de tirosina-cinasa: imatinib y nilotinib Inhibidores de proteosoma como bortezomib • Inhibidores de histona deacetilasa
Riesgo bajo	• Dosis moderada y baja de prednisona • Antimetabolitos, azatioprina, 6-mercaptopurina y metotrexate

Tabla modificada (5), abreviaturas: CHC (carcinoma hepatocelular), TACE (quimioembolización transarterial).

Duración de la profilaxis antiviral

Aunque no se ha revisado de manera sistemática la duración de la profilaxis antiviral en estudios clínicos aleatorizados, la información derivada de tiempo de inicio de riesgo para reactivación sugiere que la terapia antiviral debe continuarse por al menos 6 meses después de la última dosis de quimioterapia o inmunosupresor (1).

Sin embargo, en el caso de los tratamientos depletores de linfocitos B (como el rituximab), se recomienda que la profilaxis antiviral se continúe hasta 12 meses posterior a la última dosis del rituximab, la razón de esto es que la recuperación inmune puede retrasarse y el riesgo de reactivación se ha demostrado hasta 1 año después y muy raramente 2 años posteriores a la última dosis de este fármaco. También se ha sugerido que después de que se suspenda la terapia antiviral, los pacientes deben tener estudios de rutina (carga viral de VHB, AST y ALT) al menos 3 a 6 meses después de la descontinuación (5).

Tratamiento de pacientes con reactivación del VHB

Es de gran relevancia considerar que cualquier alteración importante en las pruebas de función hepática en pacientes bajo esquemas de quimioterapia o inmunosupresión, debe ser estudiada de manera cuidadosa para distinguir la posibilidad de reactivación de VHB de otras causas potenciales como infecciones por otros virus hepatotrópos o infecciones oportunistas, así como hepatotoxicidad inducida por fármacos.

Una vez que se ha detectado la reactivación, los pacientes deben recibir tratamiento antiviral ya sea con entecavir o tenofovir (1).

La meta del tratamiento es prevenir el desarrollo de hepatitis grave, insuficiencia hepática y por supuesto, riesgo de mortalidad, por lo anterior, la monitorizaciópn estrecha de enzimas hepáticas, niveles de bilirrubina y perfil de coagulación es esencial. Ocasionalmente el paciente puede progresar a insuficiencia hepática aguda a pesar del tratamiento antiviral (9), especialmente si previamente ya tenía hiperbilirrubinemia importante o elevación marcada de las transaminasas. Si bien ha habido algunos reportes de trasplante hepático exitoso en este grupo de pacientes, muchos de los enfermos con neoplasias hematológicas fallecen por la patología subyacente que potencialmente puede contraindicar el trasplante hepático (10).

Conclusiones

A pesar de que el riesgo de la reactivación de hepatitis B en los pacientes tratados con inmunosupresores es conocida desde hace años, los datos procedentes de encuestas recientes indican que el estudio del perfil serológico del paciente con respecto a la infección por el VHB antes de iniciar el tratamiento inmunosupresor no se realiza de forma rutinaria, por lo que es muy importante tener en cuenta este aspecto.

Los principales factores de riesgo para la reactivación del VHB son los relacionados con el propio paciente; en segundo lugar, los factores virológicos y finalmente el tipo y grado de inmunosupresión.

Referencias

1. Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology*. 2015 Jan; *148*(1): 221-244. e3.

2. Alvarez Suarez, B, de la Revilla Negro, J, Ruiz-Antoran, B, Calleja Panero JL. Reactivación de la hepatitis B y su impacto clínico actual. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* [online]. 2010, vol. 102, n. 9, 542-552.

3. Su YC, Lin PC, Yu HC, Wu CC. Hepatitis B virus reactivation in patients with resolved hepatitis B virus infection receiving chemotherapy or immunosuppressive therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018 Aug; *30*(8): 925-929.

4. Perrillo RP. Acute flares in chronic hepatitis B: the natural and unnatural history of an immunologically mediated liver disease. *Gastroenterology* 2001; 120: 1009-1022.

5. Loomba R, Liang TJ. Hepatitis B Reactivation Associated With Immune Suppressive and Biological Modifier Therapies: Current Concepts, Management Strategies, and Future Directions. *Gastroenterology*. 2017 May; *152*(6): 1297-1309.

6. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, Lim JK, Falck-Ytter YT; American Gastroenterological Association Institute. American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology*. 2015 Jan; *148*(1): 215-219.

7. Yeo W, Chan PK, Zhong S, *et al*. Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: a prospective study of 626 patients with identification of risk factors. *J Med Virol* 2000; 62: 299-307.

8. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009; 50: 661-662.

9. Hsu C, Tsou HH, Lin SJ, Wang MC, Yao M, Hwang WL, Kao WY, Chiu CF, Lin SF, Lin J, Chang CS, Tien HF, Liu TW, Chen PJ, Cheng AL. Chemotherapy-induced hepatitis B reactivation in lymphoma patients with resolved HBV infection: a prospective study. *Hepatology* 2014; 59: 2092-2100.

10. Noterdaeme T, Longrée L, Bataille C, Deroover A, Lamproye A, Delwaide J, Beguin Y, Honoré P, Detry O. Liver transplantation for acute hepatic failure due to chemotherapy-induced HBV reactivation in lymphoma patients. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 3069-3072.

Módulo

V

Lo escencial sobre tumores hepáticos

Los tres tumores hepáticos benignos más frecuentes, ¿cómo identificarlos, vigilarlos y/o tratarlos?

Daniel Erasmo Meléndez Mena, Nicolás Moreno Aguilar

Los tumores hepáticos benignos conforman un grupo heterogéneo de lesiones con diferentes orígenes celulares. Estas lesiones a menudo se encuentran de forma incidental como consecuencia del uso generalizado de las pruebas de imagen y suelen tener un curso benigno. Un estudio reciente indicó que de 1996 a 2010, el uso de exámenes de la tomografía computarizada (TC) se triplicó (52/1,000 pacientes en 1996 a 149/1,000 en 2010; 7.8% de crecimiento anual) y las resonancias magnéticas (RMN) se cuadriplicaron (17/1,000 a 65/1,000, 10% crecimiento anual).

Algunas de estas lesiones son de mayor relevancia clínica que otras, por lo que es esencial conocer el diagnóstico práctico, la vigilancia y el tratamiento de los tumores benignos más comunes.

Hay una gran variedad de tumores hepáticos benignos sólidos de diferente origen (Tabla 1). Sin embargo, las lesiones más frecuentes son el hemangioma hepático (HH), la hiperplasia nodular focal (HNF) y el adenoma hepatocelular (AHC) (1).

Tabla 1. Tumores hepáticos benignos de acuerdo con su origen.

Lesiones epiteliales	Hepatocitos	Adenoma hepatocelular
		Hiperplasia nodular focal
		Hiperplasia regenerativa nodular
		Cambio graso focal
	Colangiocitos	Adenoma de vías biliares
		Hamartoma biliar (Complejo de Von Myenburg)
Lesiones no epiteliales	Mesenquimales	Hemangioma
		Angiomiolipoma
		Lipoma
		Miolipoma
	Heterotopia	Tejido suprarrenal, pancreático o bazo
	Otros	Peliosis hepática
		Seudotumor inflamatorio

Evaluación del nódulo hepático

Los componentes críticos de la evaluación de un nódulo hepático son un historial detallado, examen físico, pruebas radiológicas e histopatológicas. Por ejemplo, una historia del uso de anticonceptivos orales en ausencia de enfermedad hepática subyacente sugiere un diagnóstico de AHC, mientras que un nódulo hepático en el contexto de enfermedad hepática crónica e hipertensión portal debe llevar a una alta sospecha de un diagnóstico de carcinoma hepatocelular (CHC) (2).

Los nódulos hepáticos a menudo se identifican inicialmente en una ecografía abdominal. Se puede realizar una ecografía para investigar un síntoma, como dolor abdominal o pérdida de peso, un signo como hepatomegalia, un hallazgo como pruebas de función hepática anormales o posiblemente una afección no relacionada (p. ej., una infección del tracto urinario).

El historial actual del paciente debe cubrir la queja de presentación y el historial médico pasado, así como determinar si el individuo tiene alguna condición asociada con el desarrollo de lesiones hepáticas. Éstos pueden incluir un cáncer previo, síntomas constitucionales (anorexia, pérdida de peso, astenia) o fiebre, que pueden indicar una malignidad o una infección. Los antecedentes de viajes al extranjero o disentería pueden ser importantes si se sospecha un absceso amebiano.

Una investigación sistémica debe explorar si hay síntomas o signos que apoyen una neoplasia maligna primaria en otro lugar, como un hábito intestinal alterado, un nódulo en la mama o una lesión cutánea. Un historial de medicación siempre es importante, pero en el contexto de un nódulo hepático se debe establecer específicamente si hubo uso de píldoras anticonceptivas orales.

Además, el interrogatorio directo debe identificar cualquier factor de riesgo de enfermedad hepática crónica o cáncer. Éstos incluyen antecedentes conocidos de hepatitis viral o cirrosis, de transfusión, tatuajes, abuso de drogas intravenosas, antecedentes familiares de enfermedad o tumor hepáticos, exceso de alcohol, tabaquismo, características del síndrome metabólico (obesidad, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión, enfermedad cardiovascular)

y antecedentes farmacológicos, que pueden identificar aquellos como metotrexato, tamoxifeno o andrógenos.

Después del examen y las investigaciones iniciales, que deben tener como objetivo excluir la enfermedad hepática crónica subyacente, está indicada la obtención de imágenes con contraste para la caracterización del tumor, con opciones que incluyen ecografía con contraste (EC), tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (RMN). Si se sospecha de cáncer, una TC proporcionaría una evaluación rápida y está ampliamente disponible. La RMN puede llevar más tiempo e inducir más ansiedad en personas con claustrofobia, pero, a diferencia de la TC, no utiliza radiación ionizante. Según el contenido de agua y las propiedades magnéticas, la RMN proporciona una evaluación más detallada de los tejidos por lo tanto, es preferible como evaluación de primera línea cuando se sospecha una lesión benigna, especialmente en un individuo joven.

En asociación con antecedentes, exámenes y análisis de sangre iniciales anómalos, con frecuencia, las imágenes son suficientes para establecer un diagnóstico de un tumor hepático benigno e informar de las decisiones de manejo posteriores.

Sin embargo, es importante no diagnosticar mal una neoplasia maligna. Si existen dudas importantes, puede ser apropiado realizar una biopsia o una resección. Sin embargo, éstos son procedimientos invasivos asociados con riesgo y sólo deben realizarse después de ser considerados por un equipo multidisciplinario experimentado (3).

Estudios contrastados multifásicos

El aspecto más importante de la evaluación de las imágenes de TC y RMN es la necesidad de una fase arterial tardía, una fase venosa portal y fase venosa tardía. En el contexto de una TC, esto se conoce como un estudio de *triple fase*, distinto de una TC abdominal estándar que incluye sólo una fase venosa portal y una fase tardía. Una TC o RMN técnicamente apropiada le dará al médico información sobre las características de la lesión hepática, su ubicación y su relación con las estructuras anatómicas (como la vesícula biliar y la vasculatura hepática) y, en el caso de malignidad, permiten la estadificación del tumor.

La densidad fisiológica del parénquima hepático en la TC multicorte en fase simple, es decir, sin contraste intravenoso, varía individualmente entre 55 y 65 UH. Por lo general, el parénquima hepático normal aparece homogéneo y su densidad es superior a la del bazo en más de 10 UH. El intervalo interindividual en la densidad hepática se debe al contenido variable de grasa y glucógeno; el aumento de la deposición difusa de grasa conduce a una disminución en la densidad, mientras que el aumento de glucógeno se refleja como un aumento de la densidad. La circulación de la sangre en el hígado se basa en dos componentes principales: la arteria hepática y la vena porta.

Debido a esta doble fuente de suministro sanguíneo, los patrones de reforzamiento de contraste extracelular del parénquima y los cambios asociados en la densidad del tejido a lo largo del tiempo siguen un modelo multicompartimental complejo.

En la evaluación de una lesión hepática con TC multicorte multifásica, la primera de ellas, sin contraste, es útil para la identificación de calcificaciones, hemorragias o enfermedad hepática difusa; pero habitualmente se obtiene para proporcionar una base sobre la cual observar el grado de reforzamiento de la lesión.

Después de la administración del medio de contraste intravenoso, el estudio dinámico se puede separar en tres fases de perfusión: en la fase arterial (25 segundos) de la exploración hepática llega sangre con contraste a las lesiones hipervasculares, como el carcinoma hepatocelular, captan intensamente el contraste en el contexto de un hígado que persiste relativamente hipodenso porque aún no ha recibido sangre opacificada por vía portal; la fase venosa portal (60 segundos) consiste en estudiar el hígado cuando llega suficiente cantidad de sangre a los sinusoides portales más periféricos y difunde al espacio extravascular, en esta fase se obtiene la máxima captación parenquimatosa del contraste y es precisamente durante esta fase cuando se maximiza la detección de lesiones hipovasculares, como las metástasis; en la fase de venosa tardía o equilibrio (entre 90 segundos y dos minutos), el contraste se ha distribuido por el intersticio, hay una caída en paralelo de la captación parenquimatosa y arterial.

La vascularización de los tumores hepáticos depende mayoritariamente de la arteria hepática y sólo una menor proporción corre por la vena porta. Las lesiones hepáticas focales pueden o no causar anormalidad estructural y funcional del sistema hepatobiliar; su tamaño es variable y pueden ser benignas o malignas. En el caso de las lesiones benignas podremos encontrar características distintivas en las modalidades de estudios de imagen contrastados (4).

Sin embargo, si el diagnóstico no se puede hacer radiológicamente, se debe realizar una biopsia. Una muestra

de biopsia por punción da una mejor precisión diagnóstica y proporciona más tejido para, de ser necesario, realizar pruebas de inmunohistoquímica, en comparación con la biopsia por aspiración con aguja fina (2).

Hemangioma

Son los tumores hepáticos primarios más frecuentes y están presentes en 0.4-20% de la población general, con predominio en mujeres 5:1 sobre los hombres, y su aparición es más frecuente entre los 30 a 50 años (5). La patogenia del hemangioma es un trastorno posiblemente congénito mal entendido con posible dependencia hormonal; se ha observado que puede aumentar de tamaño durante el embarazo o con la terapia con estrógenos; pero el mecanismo exacto de la influencia hormonal no está claro (6).

Se sabe que surge de una malformación de vasos; sin embargo, su patogenia exacta sigue sin ser aclarada. Recientemente se ha demostrado que el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) tiene un papel esencial en su desarrollo (7). Los hemangiomas que miden 10 cm o más, denominados *hemangiomas gigantes*, pueden ser sintomáticos e incluyen dolor y características de un síndrome de reacción inflamatoria y una coagulopatía llamada síndrome de Kasabach-Merritt (KMS). Aunque el KMS puede complicar cualquier hemangioma, como se ha descrito clásicamente, los datos epidemiológicos sugieren que es más probable que se asocie con hemangiomas grandes (>5cm). Está relacionado con el atrapamiento, la activación y el consumo de plaquetas dentro de la estructura vascular anormal, siendo la relación entre las plaquetas y las células endoteliales el núcleo de su patogenia.

El sangrado espontáneo de los hemangiomas es raro. Sin embargo, debido a su naturaleza altamente vascularizada, debe evitarse la biopsia debido al riesgo de una potencial hemorragia, aunque ésta no está contraindicada siempre y cuando se encuentre tejido hepático normal entre la cápsula y el margen del hemangioma.

El examen macroscópico de los hemangiomas muestra lesiones planas bien delimitadas de color rojo-azul que pueden colapsar parcialmente al seccionar. Los tamaños van desde <3 cm (hemangiomas capilares) hasta 10 cm (hemangiomas cavernosos o gigantes). En el hemangioma cavernoso se han descrito bordes irregulares y presencia de múltiples vasos similares a hemangioma en el parénquima hepático adyacente a la masa vascular.

Figura 1. TC multifásica en fase tardía, donde se observa hemangioma con reforzamiento periférico.

Se pueden observar algunos grados de fibrosis, calcificación y trombosis, más comúnmente en lesiones más grandes. Microscópicamente, los hemangiomas están formados por espacios vasculares cavernosos revestidos por un endotelio aplanado sobre el cual se encuentran tabiques fibrosos de varios anchos. Los hemangiomas pequeños pueden volverse completamente fibrosos, apareciendo como un nódulo fibroso solitario y notificados como un hemangioma esclerosado hepático. En ocasiones, éstos pueden diagnosticarse erróneamente como un tumor fibroso maligno (8).

Tras la ecografía, el aspecto clásico de un hemangioma es el de una masa hiperecogénica homogénea, de menos de 3 cm de diámetro con realce acústico y márgenes bien definidos. Los exámenes de TC y RMN son necesarios cuando la ecografía es atípica. Muestran un realce periférico y globular de la lesión seguido de un realce central en las fases tardías. La RMN es la modalidad de imagen clave en los hemangiomas hepáticos y también muestra hallazgos típicos en las imágenes previas al contraste (hipointenso en las secuencias ponderadas en T1 y fuertemente hiperintenso en las secuencias fuertemente ponderadas en T2). Los hemangiomas, especialmente aquellos con flujo alto, pueden mostrar características atípicas usando ácido gadoxético (agentes de contraste de RM hepatobiliar), con una intensidad de señal relativamente baja en relación

Figura 2. TC multifásica en fase arterial de hiperplasia nodular focal.

con el parénquima hepático normal circundante durante la fase de equilibrio (retraso de 3 min). Este seudo lavado puede simular tumores hepáticos hipervasculares. Sin embargo, pueden diagnosticarse mediante la observación de una intensidad de señal muy fuerte en las imágenes ponderadas en T2 y el realce en las imágenes de fase arterial. En la TC pueden tener distintas formas de reforzamiento según su tamaño: Nodular, empezando desde la periferia en forma centrípeta; en fase tardía se verá como una lesión hiperdensa. Homogéneo inmediato en fase arterial (lesiones menores de 1 cm). Periférico centrípeto con persistencia de la zona central hipodensa en fase tardía que corresponde a cicatriz o áreas de trombosis (lesiones de gran tamaño). (Figura 1).

Las dos atipias de imagen más frecuentes corresponden a hemangiomas de llenado rápido y hemangiomas gigantes. Ambos tipos de hemangioma se diagnostican fácilmente con una RMN. El diagnóstico de hemangioma de llenado rápido se basa en una fuerte hiperintensidad en las imágenes ponderadas en T2, el realce concomitante con el de las estructuras arteriales y el realce persistente en las imágenes de fase tardía.

Los hemangiomas gigantes pueden mostrar heterogeneidad central relacionada con trombosis o fibrosis. La trombosis aguda puede diagnosticarse cuando el hemangioma aparece hiperatenuado en la TC sin contraste e hiperintenso en la RMN ponderada en T1. La zona periférica de los hemangiomas grandes suele mostrar hallazgos clásicos (fuerte hiperintensidad en T2 y realce globular) (9). Cuando se encuentran imágenes consistentes con enfermedad clásica, no se requieren imágenes de seguimiento.

Tratamiento

No se dispone de ensayos aleatorios que muestren un efecto superior de la resección en comparación con el tratamiento conservador. Para la mayoría de los pacientes es apropiado un enfoque conservador. El embarazo y el uso de ACO no están contraindicados en presencia de hemangioma asintomático estable.

Los hemangiomas sintomáticos o gigantes no son comunes y los individuos afectados deben ser derivados a un centro atención multidisciplinaria de tumor hepático benigno. La resección quirúrgica rara vez está indicada, excepto en presencia de lesiones gigantes que causen sintomatología recurrente y en caso de KMS. Se puede considerar la embolización hepática transcatéter para manejar el KMS, al igual que la terapia médica con corticosteroides o vincristina. En raras ocasiones, para tumores complicados, grandes o extensos irresecables, puede estar indicado el trasplante de hígado.

El pronóstico general para la mayoría de los pacientes con hemangioma hepático es favorable porque la mayoría de las lesiones permanece asintomática y sin complicaciones.

Hiperplasia Nodular Focal

Es la segunda lesión benigna más frecuente después del hemangioma. Su prevalencia basada en series de autopsias es del 0.3 a 3 por ciento, con mayor afección en individuos de 35 a 50 años, y tiene mayor predilección por el sexo femenino en hasta 90% de los casos (10).

Dentro de su patogénesis se describe una proliferación de hepatocitos como una reacción hiperplásica a una arteria distrófica aberrante, a una lesión del tracto portal que da lugar a derivaciones arteriales a venosas y a una malformación vascular congénita. Las células estrelladas hepáticas responden al estrés oxidativo causado por la hipoperfusión arterial, y esto da como resultado la cicatriz fibrosa característica que se encuentra en el centro de la lesión (es decir, la cicatriz central). Dentro de su patogénesis, los

anticonceptivos orales no parecen ser un factor de riesgo para su aparición, ni para su crecimiento posterior (11).

Macroscópicamente suele ser una lesión firme y solitaria con un margen bien definido (pero sin cápsula), compuesta de hepatocitos hiperplásicos benignos que rodean una cicatriz estrellada central. El tamaño de la lesión suele ser <5 cm, pero se ha informado de una medida de hasta 19 cm. Se encuentra a menudo en una ubicación subcapsular y puede ser pediculada. El hallazgo característico es la presencia de una cicatriz estrellada central que contiene una arteria grande con múltiples ramas que irradian a través de los tabiques fibrosos hasta la periferia de la lesión.

Microscópicamente, por hepatocitos de apariencia normal agrupados en nódulos que generalmente están divididos por tabiques fibrosos que irradian desde la cicatriz central. Los tabiques fibrosos se componen de grados variables de tractos portales agrandados que incluyen arterias de alimentación, venas porta y conductos biliares. Las células de Kupffer están típicamente presentes. Existen variantes atípicas entre las que se encuentran la hiperplasia nodular focal sin cicatriz central y con esteatosis subyacente (12).

En la ecografía generalmente se encuentra una lesión única isoecoica y los estudios Doppler muestran que las arterias centrales tienen un patrón de rueda radiada. En los estudios contrastados se observa un realce homogéneo durante la fase arterial, luego la lesión vuelve a la densidad previa al contraste durante la fase portal. La lesión carece de cápsula, pero sus bordes suelen aparecer lobulados (13).

En la TC después de la administración del medio de contraste, tiene un comportamiento típico. Fase arterial: Reforzamiento intenso (Figura 2). Fase portal: Es isodenso o ligeramente hiperdenso con respecto al parénquima. Fase tardía: Lesión totalmente isodensa, no se visualiza excepto porque puede producir efecto de masa sobre el parénquima adyacente. La cicatriz central, al estar menos vascularizada, no refuerza en fase arterial; sin embargo, en fase tardía muestra hiperdensidad cuando ya el resto de la lesión se ha hecho isodensa.

En la RMN, en la imagen previa al contraste, la lesión aparece similar al parénquima hepático subyacente, ya que está compuesta por hepatocitos. Se observa isointensa en las imágenes ponderadas en T1, mientras que en las imágenes ponderadas en T2 aparece una masa isointensa o ligeramente hiperintensa. Cuando se utiliza contraste a base de gadolinio se produce una mejora de la lesión debido a su irrigación arterial que genera hiperintensidad en las primeras imágenes: posterior, en las imágenes tardías se vuelve más isointenso con respecto al parénquima hepático. La cicatriz central realza en las imágenes tardías.

Una biopsia de la lesión no está indicada de forma rutinaria para confirmar el diagnóstico, pero puede ser necesaria si las características de imagen con contraste no son típicas de la HNF (14).

Tratamiento

De forma general, no se recomienda la suspensión de anticonceptivos orales ni otros componentes que contengan estrógenos. En algunos casos es razonable obtener estudios de imagen de seguimiento, se recomienda que sea entre seis a 12 meses en mujeres que continúan con estos fármacos.

En pacientes asintomáticos no se obtienen imágenes de forma rutinaria debido al bajo riesgo de crecimiento y de complicaciones de la lesión.

En pacientes con síntomas persistentes se puede realizar una resección quirúrgica, aunque también se han utilizado enfoques menos invasivos (embolización transarterial o ablación por radiofrecuencia) con mejores resultados en términos de seguridad del procedimiento, menor morbilidad, mortalidad y duración de hospitalización.

El pronóstico de los pacientes es generalmente excelente porque la lesión suele ser estable o puede retroceder con el tiempo y no tiene potencial maligno (15).

Adenoma

El adenoma hepatocelular (AHC) es una lesión hepática benigna sólida poco común que se desarrolla en un hígado de apariencia normal. Por lo general, son lesiones solitarias que se encuentran en mujeres jóvenes en asociación con el uso de medicamentos que contienen estrógenos.

Exposición a estrógenos: La incidencia anual en usuarios de ACO es de aproximadamente 30 a 40 casos por millón en comparación con un caso por millón de no usuarios. Se ha observado una regresión del AHC después de la interrupción de los AO con recurrencia durante la reexposición al fármaco o el embarazo.

Existen otros factores de riesgo, como el uso de andrógenos anabólicos para el tratamiento de la anemia aplásica, la anemia de Fanconi, el angioedema hereditario y el desarrollo de la masa muscular en los culturistas; síndromes genéticos asociados incluyen enfermedades por almace-

namiento de glucógeno y poliposis adenomatosa familiar. La obesidad y el síndrome metabólico particularmente en hombres, sin embargo, no está claro su mecanismo.

Características patológicas

Se trata típicamente de lesiones solitarias con un margen claro y el tamaño variable, de unos pocos milímetros a varios centímetros. Pueden ser pediculadas; sin embargo, se observan con menos frecuencia. Las lesiones a menudo se localizan en el lóbulo derecho del hígado y son suaves y lisas con un aspecto bronceado. Las complicaciones, como hemorragia y necrosis, ocurren porque los sinusoides hepáticas son irrigados por un sistema arterial prominente y la falta de una cápsula fibrosa contribuye a la ruptura de la lesión y al sangrado intraperitoneal.

Microscópicamente, se componen de grandes placas de células de adenoma que suelen ser más grandes que los hepatocitos normales y contienen glucógeno y lípidos. Los núcleos son pequeños y regulares y casi nunca se observan mitosis. Las células del adenoma están dispuestas en trabéculas normales o engrosadas intercaladas con arterias prominentes y vasos sanguíneos y sinusoides de paredes delgadas.

También puede estar presente una pequeña cantidad de células de Kupffer. Hay una notable ausencia de arquitectura hepática normal (es decir, tractos portales, conductos biliares), y esta característica ayuda a distinguirlos de la hiperplasia nodular focal. Sin embargo, el AHC inflamatorio es una excepción porque contiene estructuras ductulares (16). Los AHC pueden clasificarse sobre la base de características genotípicas y fenotípicas, y aunque todos los subtipos muestran un realce de la fase arterial en la RNM, los patrones de realce en las fases posteriores varían según el subtipo de lesión. Si el subtipo no se puede determinar sobre la base de una RMN, una biopsia puede ser útil para identificar el subtipo según la histología. Sin embargo, la biopsia de la lesión no se realiza con frecuencia con este fin en la práctica clínica.

Los subtipos son:

- AHC con mutación alfa del factor nuclear de hepatocitos (HNF) -1: Ocurren casi exclusivamente en mujeres, comprenden 35 a 50% del total y se caracterizan por esteatosis difusa y ausencia de anomalías citológicas o infiltrados inflamatorios. En la RNM muestran un realce arterial moderado que no se extiende a la fase venosa portal.
- AHC inflamatorio: Se observan predominantemente en mujeres y comprenden de 40 a 55% del total. El aspecto histológico se caracteriza por infiltrados inflamatorios, dilatación sinusoidal, vasos sanguíneos tortuosos y hemorragia. La resonancia magnética demuestra un intenso realce arterial que persiste en las fases venosa portal y retardada.
- AHC con activación de beta-catenina: Éstos se observan con menos frecuencia que los otros subtipos (10 a 15% del total) y se encuentran con mayor frecuencia en hombres. Se asocian con el uso de andrógenos y no muestran rasgos característicos específicos en la RM multifásica con contraste. Morfológicamente, este subtipo se caracteriza por atipia celular, colestasis y formación seudoglandular. Son los que presentan mayor riesgo de transformación maligna (17).

Estudios de imagen

Ecografía

En la ecografía sin contraste se presentan datos inespecíficos. Puede parecer bien delimitada e hiperecoica debido al alto contenido de lípidos de los hepatocitos, pero también puede ser heterogénea debido a la hemorragia intralesional. Los estudios Doppler pueden demostrar vasos intralesionales en ausencia de una señal arterial central. La ecografía con contraste típicamente muestra un hiperrealce arterial rápido que progresa desde la periferia hacia el centro. En la fase tardía hay un lavado gradual debido a la falta de venas porta.

Tomografía computarizada

En la TC sin contraste suelen estar bien delimitados y tienen baja atenuación o son isodensos. En la TC multifásica la lesión puede mostrar un realce periférico durante la fase inicial con un flujo centrípeto posterior durante la fase venosa portal, y durante la última fase, la lesión puede volverse isodensa y luego hipodensa. Además, suelen tener áreas de hemorragia, necrosis o fibrosis, lo que les confiere un aspecto heterogéneo.

Resonancia magnética con contraste

Suelen estar bien delimitados debido al contenido de grasa o glucógeno de los hepatocitos. Muestran un realce de la fase arterial, mientras que los patrones de realce en las fases posteriores varían según el subtipo de lesión (18).

Tratamiento

El tratamiento depende de la presencia de síntomas, el sexo del paciente, el tamaño de la lesión y el patrón de progresión de la lesión.

Medidas generales

Para todos los pacientes se recomienda que:

- Suspenda y evite los medicamentos que contienen estrógenos (por ejemplo, anticonceptivos orales).
- Mantenga un peso corporal ideal, incluida la modificación de la dieta y el ejercicio para pacientes con índice de masa corporal (IMC)>25 kg/m^2.

Mujeres asintomáticas con lesiones ≤5 cm:

Vigilancia con estudio multifásico en seis meses. Si el tamaño de la lesión no aumenta en las imágenes de vigilancia a los seis meses, normalmente obtenemos una resonancia magnética con contraste en un año y luego anualmente a partir de entonces. Sin embargo, si la lesión parece estar creciendo (es decir, aumento de ≥20 por ciento en el diámetro), o si la lesión llega a ser >5 cm, la intervención (p. ej., resección quirúrgica) se realiza típicamente debido al riesgo de hemorragia con lesiones más grandes.

Mujeres con síntomas o lesiones >5 cm:

Para la mayoría de las mujeres que tienen síntomas atribuibles a la lesión o que tienen una lesión de >5 cm de tamaño, se suele realizar una resección quirúrgica con márgenes mínimos porque se asocian lesiones más grandes con mayor riesgo de hemorragia.

Para las mujeres asintomáticas con lesiones >5 cm

Después de la suspensión de ACO se recomienda obtener una resonancia magnética con contraste de seguimiento en seis a 12 meses. Si la lesión permanece >5 cm o si aparecen síntomas, por lo general se realiza una resección quirúrgica (19). Si el paciente no lo desea, o no es un candidato para el tratamiento quirúrgico, las estrategias de tratamiento alternativas incluyen la intervención y la vigilancia y son las siguientes:

- **Embolización transarterial (ETA):** Se ha utilizado principalmente para el AHC complicado por hemorragia, pero la ETA también se puede utilizar como una intervención electiva para pacientes con lesiones sintomáticas o grandes (>5 cm). La ETA está asociado con la regresión de la lesión.
- **Ablación por radiofrecuencia:** La ablación por radiofrecuencia es una intervención no quirúrgica para los AHC sintomáticos que miden <3 cm; sin embargo, muchos pacientes requieren múltiples sesiones de tratamiento para lograr la ablación completa.
- **Observación y vigilancia:** Algunos pacientes prefieren un periodo inicial de observación y vigilancia. Para estos pacientes obtenemos RMN repetida del hígado con contraste en 6 a 12 meses, y si la lesión no ha retrocedido a ≤5 cm, se realiza resección quirúrgica o ETA.

Los datos limitados sugieren que algunas lesiones >5 cm retrocederán sin intervención.

Hombres: Los hombres que tienen AHC deben someterse a una resección quirúrgica, independientemente del tamaño de la lesión, debido al mayor riesgo de transformación maligna.

Transformación maligna y pronóstico

El riesgo de transformación maligna de AHC a carcinoma hepatocelular es aproximadamente de 5%, y los factores de riesgo incluyen sexo masculino, tamaño de la lesión >5 cm y subtipo de activación de beta-catenina. Un aumento en el tamaño en los estudios de imágenes secuenciales debería suscitar la preocupación de que se haya producido una transformación maligna. El pronóstico a largo plazo de los pacientes con AHC con transformación maligna que se

someten a resección quirúrgica es bueno y la recurrencia es poco común. Si bien algunas lesiones pueden retroceder o resolverse (particularmente después de la interrupción de los ACO), los AHC se han asociado con hemorragia y ruptura espontáneas y con transformación maligna (20).

Conclusiones

- La mayoría de las lesiones hepáticas benignas será incidentaloma (pacientes asintomáticos).
- La historia clínica completa es indispensable para la valoración integral del paciente con tumor hepático incluidos factores de riesgo y la posibilidad de malignidad.
- Cuando se presentan síntomas persistentes y lesiones de gran tamaño es importante considerar el manejo multidisciplinario con valoración del tratamiento quirúrgico y estrategias invasivas.
- Caracterizar lesiones mediante estudios multifásicos es esencial para establecer la vigilancia y valorar el manejo de éstas.
- El adenoma hepatocelular es la única lesión hepática benigna con riesgo de transformación maligna, principalmente en pacientes del sexo masculino, lesiones mayores a 5 cm y que correspondan al subtipo de activación de β-catenina, lo que establece la importancia de su vigilancia periódica.

Referencias

1. Oldhafer KJ, Habbel V, *et al.* Benign Liver Tumors. *Visc Med*. 2020;36(4):292-303.

2. Marrero JA, Ahn J, *et al.* Americal College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: the diagnosis and management of focal liver lesions. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2014;109(9):1328-47. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2014.213

3. Colombo M, Forner A, *et al.* EASL Clinical Practice Guidelines on the management of benign liver tumours. *J Hepatol* [Internet]. 2016;65(2):386-98. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.04.001

4. Illescas-Cárdenas J, Rodríguez-Nava P, Dena-Espinoza E. Evaluación de las lesiones hepáticas mediante tomografía multifásica multicorte : propuesta de reporte estructurado Assessment of hepatic lesions by proposal for structured reporting . *An Radiol México* [Internet]. 2017;16(2):87-101. Available from: http://www.medigraphic.com/pdfs/anaradmex/arm-2017/arm172b.pdf

5. Bahirwani R, Reddy KR. Review article: The evaluation of solitary liver masses. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28(8):953-65.

6. Saegusa T, Ito K *et al.* Enlargement of Multiple Cavernous Hemangioma of the Liver in Association with Pregnancy. *Intern Med*. 1995;34(3):207-11.

7. Ou JM, Yu ZY *et al.* Knockdown of VEGFR2 inhibits proliferation and induces apoptosis in hemangiomaderived endothelial cells. *Eur J Histochem*. 2014;58(1):65-72.

8. Shaked O, Siegelman ES *et al.* Biologic and Clinical Features of Benign Solid and Cystic Lesions of the Liver. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2011;9(7):547-562.e4. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2011.03.007

9. Doo KW, Lee CH *et al.* "Pseudo washout" sign in high-flow hepatic hemangioma on gadoxetic acid contrast-enhanced MRI mimicking hypervascular tumor. *Am J Roentgenol*. 2009;193(6):490-6.

10. Kaltenbach TEM, Engler P *et al.* Prevalence of benign focal liver lesions: ultrasound investigation of 45,319 hospital patients. *Abdom Radiol*. 2016;41(1):25-32.

11. Rebouissou S, Bioulac-Sage P, Zucman-Rossi J. Molecular pathogenesis of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma. *J Hepatol*. 2008;48(1):163-70.

12. Scalori A, Tavani A *et al.* Oral contraceptives and the risk of focal nodular hyperplasia of the liver: A case-control study. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186(2):195-7.

13. Bartolotta TV, Taibbi A *et al.* Hepatic focal nodular hyperplasia: Contrastenhanced ultrasound findings with emphasis on lesion size, depth and liver echogenicity. *Eur Radiol*. 2010;20(9):2248-56.

14. Burgio MD, Ronot M *et al.* Imaging of Hepatic Focal Nodular Hyperplasia: Pictorial Review and Diagnostic Strategy. Semin Ultrasound, CT MRI [Internet]. 2016;37(6):511-24. Available from: http://dx.doi.org/10.1053/j.sult.2016.08.001

15. Virgilio E, Cavallini M. Managing focal nodular hyperplasia of the liver: Surgery or minimally-invasive approaches? A review of the preferable treatment options. *Anticancer Res*. 2018;38(1):33-6.

16. Maillette de Buy Wenniger L, Terpstra V, Beuers U. Focal nodular hyperplasia and hepatic adenoma: Epidemiology and pathology. *Dig Surg*. 2010;27(1):24-31.

17. Bioulac-Sage P, Sempoux C, Balabaud C. Hepatocellular adenoma: Classification, variants and clinical relevance. *Semin Diagn Pathol*. 2017;34(2):112-25.

18. Bastati-Huber N, Pötter-Lang S, Ba-Ssalamah A. Focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma. *Radiologe*. 2015;55(1):18-26.

19. Herman P, Fonseca GM *et al.* Guidelines for the Treatment of Hepatocellular Adenoma in the Era of Molecular Biology: An Experience-Based Surgeons' Perspective. *J Gastrointest Surg*. 2020;

20. Thomeer MG, Broker M *et al.* Hepatocellular adenoma: When and how to treat? Update of current evidence. *Therap Adv Gastroenterol*. 2016;9(6):898-912.

Lo que todos debemos saber del hepatocarcinoma

Laura E. Cisneros Garza

Hepatocarcinoma, definición

Es el tumor hepático primario más frecuente, ya que ocurre en 80% de los casos ligados a cirrosis. Ocupa el sexto lugar en la incidencia anual de cáncer y el cuarto lugar en la mortalidad por cáncer, siendo el segundo tumor maligno más letal, cuyo pronóstico está ligado a la detección temprana.

Epidemiología

La mayoría de los casos ocurre en países en desarrollo, pero su incidencia aumenta en los países occidentales debido a la cirrosis por hepatitis B, C y EHNA (1,2).

De acuerdo con GLOBOCAN 2018 (Global Cáncer Statistics, 2018), la prevalencia de cáncer en México varía de 138.3 a 183.8 por cada 100,000 habitantes. El número de nuevos casos de carcinoma hepatocelular (HCC, por sus siglas en inglés) en ambos sexos y en todas las edades, a escala mundial, es de 841,080 (4.7%), y el número de muertes por HCC en 2018 es de 781,631 casos por cada 100,000 habitantes (8.2%). Si lo separamos por la región de Latinoamérica, a la que pertenecemos, se habla de una incidencia de 4.6%, y la mortalidad en ambos sexos es de 36,436 casos (4.7%) (3).

Los rangos de incidencia a escala mundial son de 6.7 por 100,000 habitantes en el género masculino, en tanto que en el femenino es de 6.0 por cada 100,000 habitantes, y en estadísticas de GLOBOCAN 2012, el único país que tenía relación de 1:1 en ambos géneros fue México (4,5). En México ocupa el noveno lugar en incidencia de neoplasias malignas, con una distribución semejante en ambos sexos. En mortalidad ocupa el tercer lugar en la mujer y el cuarto en el hombre (6).

En cuanto a epidemiología del HCC en México, existe un estudio observacional, trasversal y retrospectivo llevado a cabo de enero de 2008 a abril de 2014, que muestra una población de 148 pacientes con este padecimiento en dos hospitales mexicanos de tercer nivel: Unidad Médica de Alta Especialidad núm. 25 del Instituto Mexicano del Seguro Social en Monterrey, Nuevo León (UMAE 25) (norte de México) y el Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios (ISSEMYM, Toluca, Estado de México) (centro de México).

La información epidemiológica incluyó: la etiología de la enfermedad hepática subyacente, el estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico y el estadio del HCC de acuerdo con el Sistema de Estadificación del Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC). La vigilancia consistió en imágenes por ultrasonido de hígado obtenidas cada 6-12 meses. Se midieron los niveles de alfafetotroteína (AFP) al momento del diagnóstico y se registró la supervivencia en cada grupo. Se encontró una muestra de 148 pacientes: 98 (66.2% hombres) y 50 (33.8%) mujeres, con media de edad de 63.9 años (DE+ 11.7; rango 52-76 años).

De ellos, 130 pacientes tenían cirrosis subyacente (87.8%). El alcohol y la infección crónica por virus de hepatitis C fueron las causas más frecuentes, y la tercera causa fue la esteatohepatitis no alcohólica en 39.2% (51/130) de los pacientes.

Al hacer el diagnóstico, 89 (60.1%) pacientes estaban en estadio Child Pugh A, 46 (31.1% en Child B 12 (8.1%) en Child C. Se les mantuvo en vigilancia y fueron diagnosticados conforme a esta estrategia. Las comorbilidades mayores incluyeron diabetes mellitus tipo 2 en 62 pacientes (41.9%) e hipertensión en 24 (16.2%) (7). Existe una transición epidemiológica de las principales causas de cirrosis en los últimos 20 años, en la que se situó en primer lugar la EHGNA en 29%, alcohol en 23%, VHC en 22% y autoinmunidad en 16% (8).

Existe otro estudio mexicano del Hospital Universitario en dos centros: La Unidad de Hepatología y un centro oncológico del mismo hospital, en el que se reportó que la etiología de la cirrosis se ha ido modificando, con una nueva tendencia a ser la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) la principal causa de cirrosis, dada la epidemia global de obesidad y de DM tipo 2 en México. La etiología de cirrosis más frecuente en ellos fue la EHNA, seguida de EHA y VHC (9).

Etiología

El carcinoma hepatocelular suele ser una complicación de la cirrosis. La cirrosis es el principal factor de riesgo para el desarrollo de HCC en 80% de los casos, siendo de 1-8% por año dependiendo de la etiología de la hepatopatía. El HCC puede ser secundario a la cirrosis por alcohol, secundaria a infección crónica por virus de hepatitis B y virus de la hepatitis C, de origen autoimmune, secundaria a hemocromatosis, exposición a aflatoxinas, entre otras.

Existen dos etiologías en las que el carcinoma hepatocelular puede presentarse con cirrosis o sin cirrosis, que son la esteatohepatitis no alcohólica secundaria a síndrome metabólico y la hepatitis crónica secundaria a VHB.

Los cancerígenos ambientales pudieran tener un papel. Se cree que la ingesta de alimentos contaminados con aflatoxinas micóticas en regiones subtropicales, como maíz, cereales, oleaginosas, puede causar HCC (10).

Signos y síntomas

En general, en pacientes con una cirrosis compensada y asintomáticos, el carcinoma hepatocelular puede presentarse como un hallazgo. En otras ocasiones manifiestan dolor abdominal, pérdida de peso, tumoración en cuadrante superior derecho, así como deterioro progresivo del estado general. En pocos casos la primera manifestación del carcinoma hepatocelular es ascitis hemática, estado de choque o peritonitis secundarios a una hemorragia tumoral.

Debido a que es un problema de salud mundial que se ha ido incrementando, deberemos llevar a cabo un diagnóstico temprano de HCC, recomendado para todos los pacientes cirróticos y en grupos de riesgo, realizando escrutinio o vigilancia, que se basa en la realización de ultrasonido abdominal cada seis meses. El diagnóstico oportuno de HCC permite proporcionar tratamiento curativo, disminuye la mortalidad y mejora la sobrevida global.

Vigilancia

Se considera que un estudio de escrutinio debe ofrecerse a pacientes cirróticos de cualquier etiología. El tiempo óptimo para la realización del escrutinio varía de entre cuatro a ocho meses (promedio seis meses). Esto se determinó con base en un estudio randomizado en el que se comparó

escrutinio con ultrasonido cada tres meses *versus* cada seis meses con una muestra de 1, 200 pacientes cirróticos, y se halló que no hubo incremento en el diagnóstico de pequeños HCC al realizarlo cada 3 meses (11). Por lo que se requiere el estudio de ultrasonido cada seis meses, aunque sabemos que se trata de operador dependiente y equipo dependiente (12, 13).

El incluir AFP (alfafetoproteína) en el escrutinio convencional con ultrasonografía esperaría aumento en la sensibilidad. Sin embargo, la magnitud no es bien conocida hasta el momento; la alfafetoproteína carece de adecuada sensibilidad y especificidad para el escrutinio y el diagnóstico (14).

Existe una distribución geográfica de los principales factores de riesgo para el desarrollo de HCC en el mundo: En Europa y Norteamérica la infección crónica secundaria a virus de hepatitis C y en Asia la infección crónica por el virus de hepatitis B, de acuerdo con las guías de práctica clínica de la Asociación Europea para el estudio del hígado.

¿En qué pacientes es pertinente llevar a cabo vigilancia y escrutinio?

La organización europea para la investigación y el tratamiento del cáncer, indican que debe procurarse vigilancia estrecha en los pacientes (15):

- Cirróticos, Child-Pugh A y B.
- Cirróticos Child-Pugh C en lista de espera para trasplante, para vigilancia de progresión tumoral y para definir políticas de prioridad.
- No Cirróticos portadores de VHB con hepatitis activa o con historia familiar de HCC.
- No Cirróticos con fibrosis avanzada F3, independientemente de la etiología.
- El escrutinio en pacientes No Cirróticos portadores de Estetato-hepatitis No Alcohólica. Se recomienda someter a vigilancia a pacientes con fibrosis avanzada (F3/F4).
- El escrutinio se realiza con ECO abdominal cada seis meses.

La AASLD no recomienda realizar estudios de escrutinio en pacientes en estadio funcional Child C, conociendo que éstos tienen una sobrevida baja, excepto el que ya está en lista de espera para trasplante, para definir políticas de prioridad (16).

Biomarcadores

Además de la AFP, existe una serie de biomarcadores para escrutinio, que incluyen la AFP-l3 (*Lens culinaris*) subfacción de la AFP enlazante a lectina (17) y la desgamacarboxiprotombina (DCP), también conocida como proteína inducida por vitamina K ausencia/antagonista II, una variante de la protombina que se produce en grandes cantidades en el HCC (18,19,20). Se ha propuesto un modelo pronóstico que involucra tales elementos (AFP, AFP-l3 y DCP), así como género y edad al que se le llama GALAD (21), que ha demostrado beneficios en estudios fase II, pero aún se esperan los resultados de los estudios fase III, para validarlo.

Desafortudamente, los algoritmos predictivos basados en factores de riesgo típicos como edad, género y grado de fibrosis hepática son subóptimos cuando se requiere validación externa.

Existen marcadores biomoleculares potencialmente funcionales para la detección temprana de HCC que se han mencionado en estudios de casos y controles; sin embargo, se requiere corroboración en estudios fase III y fase IV para poder administrarlos en la práctica clínica diaria, entre los que se encuentran: Moléculas de adhesión celular epiteliales, osteoponina, marcadores de superficie, vimentina, factor trasformante de crecimiento βeta/sirtulina y miembros de las vías del DNA reparador (22, 23, 24).

Recientemente se ha determindo un perfil de expresión génica basado en tejido que predice la progresión clínica en pacientes con cirrosis secundaria a hepatitis C. Existe un panel de expresión de 186 genes que predicen la progresión clínica, y para el desarrollo de HCC existe una signatura de 32 genes. Se han desarrollado una serie de pruebas moleculares, entre ellas, pruebas específicas de mutaciones de DNA, regiones metiladas de DNA, micro RNA, sistemas de codifificación de RNA, proteínas nativas y postraslacionalmente modificadas y metabolitos bioquímicos. Se sugiere una expresión diferente de biomoléculas expresadas en los exosomas liberados de células tumorales comparados con células normales, pero aún se requiere su validación para ser recomendadas (25).

En pacientes cirróticos, la detección de una lesión de menos de 1 cm o de 1 cm nos obliga a monitorizarlo cada tres a cuatro meses (26).

Diagnóstico

El diagnóstico del HCC debe basarse en diagnóstico no-invasivo con técnicas de imagen. Al encontrar una nodulación sospechosa mayor a 1 cm por ultrasonido se recomienda hacer un estudio contrastado multifase, ya sea tomografía o resonancia magnética. La presencia de una lesión demostrada en una tomografía dinámica contrastada o en una resonancia magnética contrastada, mostrando intensidad o hipervascularidad en la fase arterial y fenómeno de lavado o *wash out*, del contraste en la fase venosa portal y tardía es diagnóstica de HCC. Ambos métodos tienen similar acusiosidad diagnósica; sin embargo, la elección del método dependerá de con cuál cuente el hospital y del *expertise* del personal donde labora (27, 28).

Si la lesión no cumple con estas características descritas previamente, hablaríamos de una lesión atípica, que requeriría biopsia. Asimismo, se requiere diagnóstico histológico en pacientes no cirróticos con sospecha de carcinoma hepatocelular.

La biopsia no se requiere de manera rutinaria, sólo en casos específicos, ya mencionados previamente, ya que existen riesgos al realizarla, como sangrado, siembra tumoral en el sitio de punción, y también pudiera ser una biopsia negativa por muestra insuficiente o que se haya tomado fuera del sitio tumoral.

El diagnóstico de HCC no debe hacerse con técnicas radiológicas no invasivas en pacientes *sin* cirrosis.

Si ante el escrutinio se detecta una lesión mayor a 1 cm y AFP >20 ng/ml, se deberá recurrir a las técnicas de imagen que se consideran diagnósticas: TAC dinámico y resonancia magnética contrastada. Sobre todo si la lesión tiene entre 1 y 2 cm, 1 o 2 estudios contrastados positivos nos hablarían del diagnóstico de HCC. Y en lesiones de más de 2 cm, un solo estudio, ya sea TAC o MRI (*magnetic resonance imaging*) contrastado positivo serían suficientes para el diagnóstico no invasivo. En caso de lesiones atípicas siempre se requerirá biopsia.

Se recomienda caracterizar la lesión según la clasificación de LIRADS (29), propuesta por el Colegio Americano de Radiología para estandarizar los informes de interpretación y la recopilación de los datos de los exámenes de US, ultrasonido contrastado (CEUS), TAC dinámica contrastada o resonancia magnética contrastada (29, 30).

- **LI-RADS 1:** Lesión o seudolesión >10 mm con características de probabilidad de ser benigna, HCC o algún otro tipo de neoplasia maligna.
- **LI-RADS 2:** Lesión definitivamente benigna, incluidos hemangiomas o lesiones hiperplásicas.
- **LI-RAD 3:** Indica baja probabilidad de HCC. Nódulos pequeños con hipervascularidad arterial y no está presente en otras fases.
- **LI-RADS 4:** Probale HCC. Lesiones >2 cm con incremento en fase arterial o lavado en fase venosa.
- **LI-RAD 5:** Definitivamente HCC. Datos de HCC. Estos criterios son consistentes con la Red de Procuramiento de Órganos y Trasplante de 2005 y con los criterios de la Asociación Americana para el estudio del Hígado de 2011 (Figura 1) y la biopsia en este estadio no es necesaria para confirmación.
- **LI-RAD-M:** Las lesiones son malignas, pero se requiere la biopsia para establecer diagnóstico exacto.

Desde el punto de vista anatomopatológico, se pueden utilizar marcadores histológicos por medio de inmunohistoquímica como Glipican-3 (GPC3), Heat shock proteína 70 (HSP70) y Glutamina sintetasa (GS) para hacer un diagnóstico diferencial entre HCC y displasia de alto grado. Cuando hubo presencia de dos biomarcadores positivos, la posibilidad de diagnóstico de HCC fue de 78.4% con 100% de especificidad (31, 32).

Estadiaje

Se han instrumentado múltiples sistemas de estadiaje. El Hospital Clínico de Barcelona tiene la herramienta de clasificación BCLC (por sus siglas en inglés) (33), aceptada tanto por la Sociedad Americana (AASLD) como por la Sociedad Europea (EASL) para el estudio del hígado y es la que se considera actualmente en uso, ya que reúne todos los criterios: estadio del tumor, estado funcional de la hepatopatía del paciente, estado físico del paciente, tipo de terapéutica de acuerdo con el estadio y con una estimación de la sobrevida. No hay que olvidar que en el HCC estamos tratando dos problemas: la cirrosis del paciente y el tumor hepático.

Para ver su estadio funcional se ha usado la clasificación de Child-Pugh, que emplea cinco criterios clínicos de la enfermedad hepática, cada uno medido con de uno a tres puntos, el tres indica mayor severidad de la enferme-

dad. Esta clasificación incluye: Nivel de albúmina sérica, nivel de bilirrubina total, el INR, la presencia de descompensación de la hepatopatía con ascitis y encefalopatía (Tabla 1) y su interpretación (Tabla 2) (34).

El estado general de un paciente oncológico es un valioso elemento clínico que permite tomar decisiones en cuanto al manejo y para clarificar en gran medida su pronóstico. El ECOG (East Cooperative Oncolgy Group) es una escala que va del nivel 0 o paciente asintomático, al nivel 4 para el paciente postrado permanentemente o en etapa terminal (Tabla 3) (35).

La BCLC incluye tres estadios: 0, del A al C y el D (Figura 2).

Tratamiento curativo

Los estadios *muy tempranos* (0) y *los tempranos* (A) son a

Figura 1. Algoritmo de seguimiento y diagnósitoco para el HCC (ASLD).

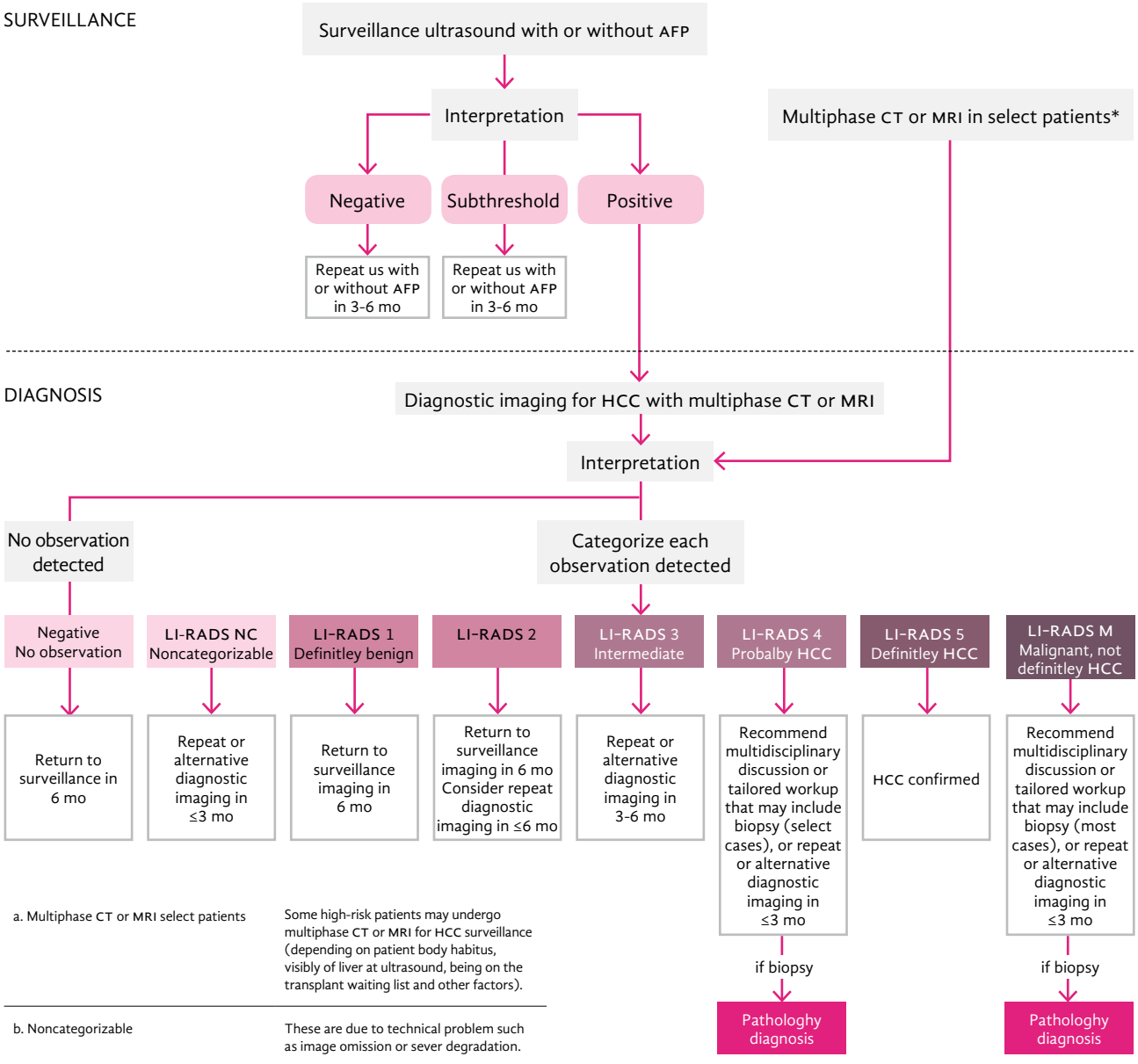


Tabla 1. Clasificación de Child-Pugh (34).

Medición	1 punto	2 puntos	3 puntos	Unidades
Albúmina	> 3.5	2.8 – 3.5	< 2.8	g/dL
Bilirrubina	< 2	2 - 3	> 3	mg/dL
INR	<1.7	1.7 – 2.3	> 2.3	NA
Ascitis	(-)	Moderada o suprimida con medicamento	Severa o refractaria a medicamento	NA
Encefalopatía	(-)	Grados I/II Suprimida con medicamento	Grados III/IV Refractaria a medicamento	NA

los únicos a los que se les puede ofrecer un tratamiento curativo. En el estadio 0, los pacientes con ECOG 0 y cirrosis hepática en estadio funcional a Child A, MELD <9, o sea una cirrosis compensada, muy estable. Incluye el estadio muy temprano (0), o incipiente, con lesiones únicas, menos de 2 cm en pacientes sin hipertensión portal y con bilirrubinas normales, a estos pacientes se les puede ofrecer resección quirúrgica; y cuando el volumen residual sea >50%, la técnica quirúrgica recomendada es la segmentectomía, con una tasa de sobrevida de 80-90% aunque la tasa de recurrencia es de 70% a cinco años. También existe el riesgo de la aparición de tumores de novo en alrededor de 30-40% después del segundo año de la resección (36).

En el estadio temprano A se incluye a pacientes asintomáticos con actividad laboral normal, con función hepática bien preservada, con lesiones tumorales hepáticas únicas mayores de 2 cm y hasta de 5 cm, o tres lesiones de menos de 3 cm, sin invasión vascular ni lesiones satélites, conocidos como Criterios de Milán y AFP <1,000 ng/ml (37), si en esta etapa el paciente no tiene enfermedades concomitantes puede ser candidato a trasplante hepático, previo tratamiento con terapia locorregional y una espera de tres a seis meses. Este tratamiento es el único que realmente cura tanto la cirrosis hepática como el HCC por sí mismo, con una sobrevida a cinco años de 50-70%; con tasas de recidiva a cinco años de 10% y, una vez con el periodo de espera de tres a seis meses, deberá priorizarse en lista de trasplante con un MELD de 22.

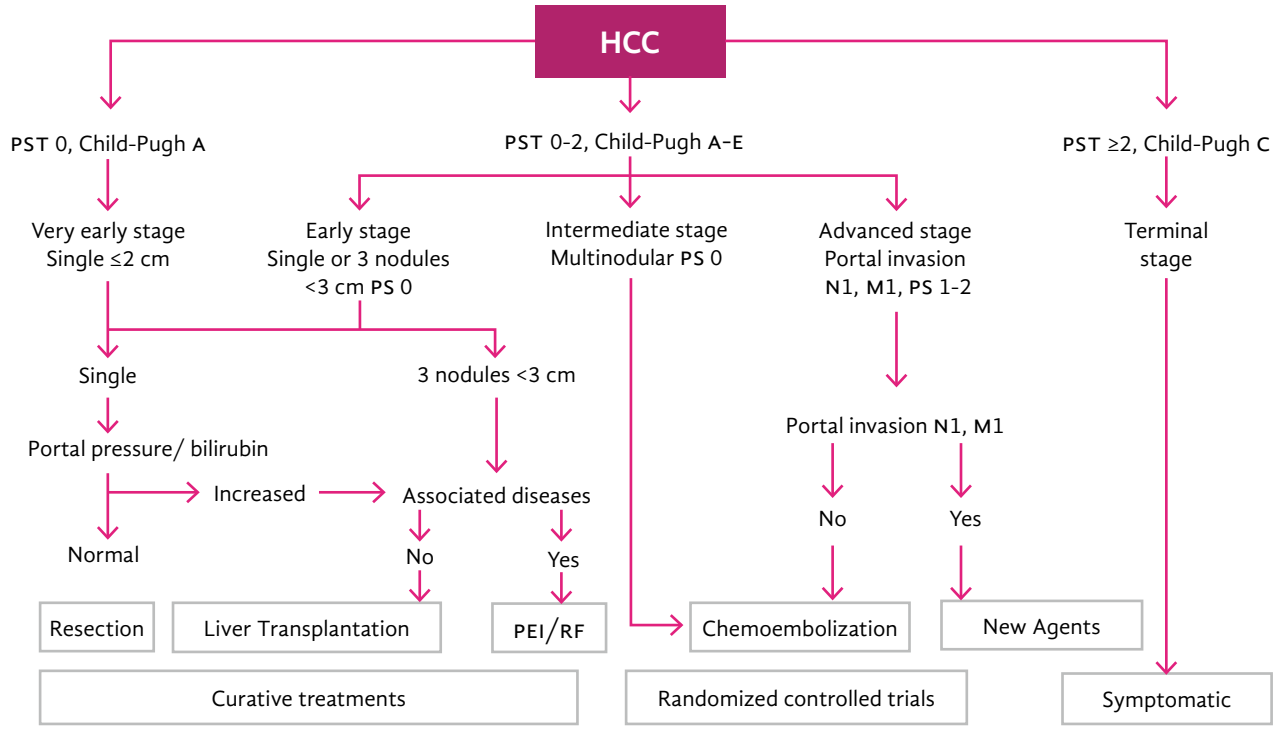
Tabla 2. Interpretación de la clasificación de Child-Pugh (34).

Clase	Puntaje	Sobrevida a 1 año (%)	Sobrevida a 2 años (%)
A	5 – 6	100	85
B	7 – 9	80	60
C	10 – 15	45	35

En estos momentos, en los países occidentales sólo se diagnostica en esta etapa a 5% de los pacientes, mientras que, en países orientales, por ejemplo, Japón, casi 30% de los HCC se detectan en esta etapa, lo que aumenta la posibilidad de curación. Pero sabemos que, debido a la escasez de órganos, una vez que el paciente se agrega a la lista de espera, deberá someterse a un tratamiento adyuvante para evitar el crecimiento tumoral, ya sea quimioembolización o tratamiento local de crioablación, radiofrecuencia, inyección de etanol, etcétera.

Nuevamente, la alfafetoproteína ha cobrado importancia para los pacientes que están en lista de espera para trasplante, porque si éstos tienen lesiones de menos de 5 cm, pero alfafetoproteína mayor a 1,000, no serían buenos candidatos; asimismo, si el paciente tiene criterios extendidos para la realización del trasplante, pero afalfetoproteína menor a 1,000, deberá considerarse para trasplante hepático (38). La sobrevida posterior al trasplante hepático varía de 82% a 90% a un año y de 69% a 74% a cinco años. El mayor predictor de recurrencia en ausencia de diseminación extrahepática es la invasión vascular macro y microscópicas, de acuerdo con el tamaño y el número de tumores. La diferenciación tumoral se ha propuesto como predictor de invasión vascular microscópica. Se po-

Figura 2. Sistema de Clasificación y Estrategias de Tratamiento del Hepatocarcinoma Hospital Clinic de Barcelona.



Llovet JM, *et al.* J Natt Cancer Inst. 2008;100:698-711

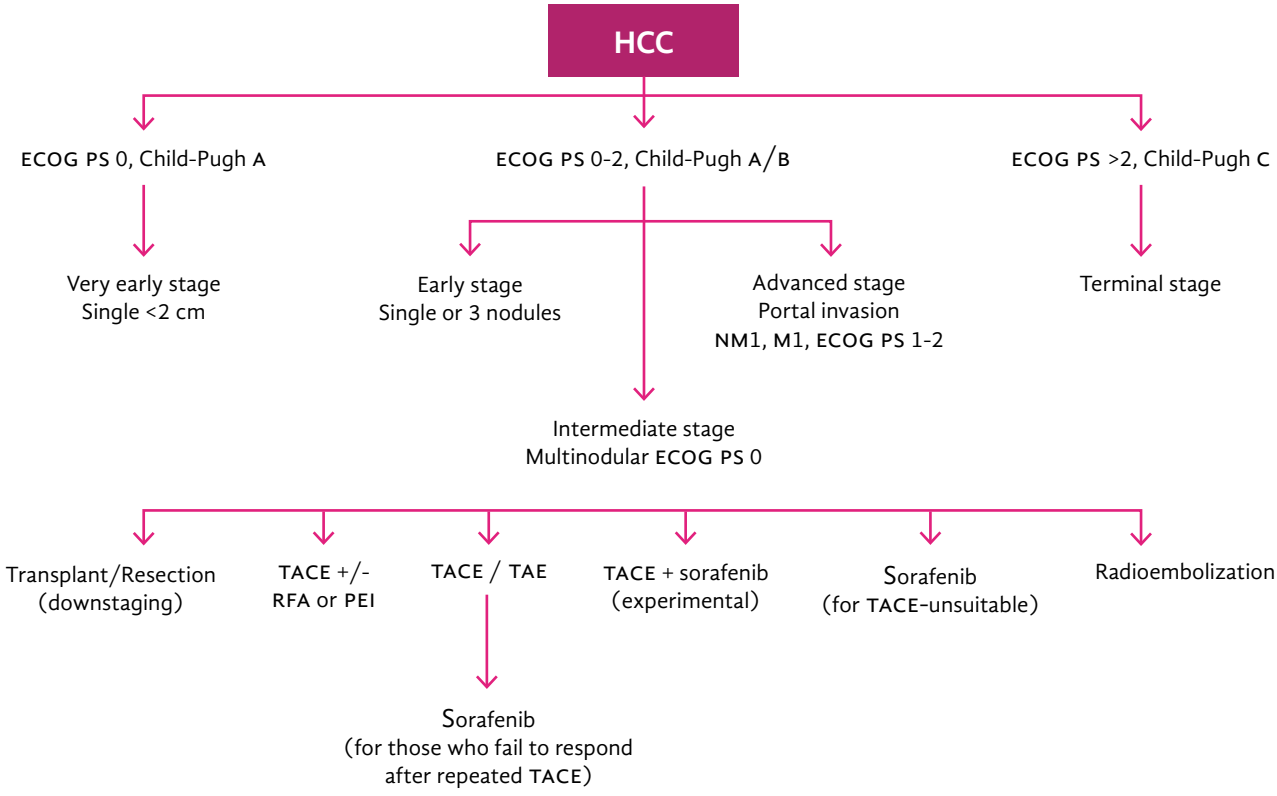
Tabla 3. Escala de Status Performance ECOG (35).

Etapa nivel	Equivalencia	Descripción
0	100–90%	Asintomático y con actividad laboral normal
1	80-70%	Síntomas de enfermedad, pero ambulatorio. Desarrolla actividades de la vida diaria
2	60-50%	Postrado o en reposo menos de 50% del tiempo. Requiere asistencia ocasional
3	40-30%	Postrado o en reposo más de 50% del tiempo. Necesita cuidados parciales de la familia o enfermería
4	20-10%	Postrado 100% del tiempo. Incapacidad total. Necesita cuidados totales de la familia o enfermería

drá contemplar para TH a pacientes que estén fuera de los criterios de Milán o de la USFC, siempre y cuando se cumpla el protocolo de disminución del estadiaje de la USFC y una AFP <1,000 ng/ml (40). Otro de los puntos que debe tomarse en cuenta es la respuesta a terapia locorregional (QEIA, RE, ARF); los pacientes que exhiben progresión a pesar de la terapia locorregional tienen peor pronóstico que los que sí responden de forma positiva (40). En la actualidad no se cuenta con evidencia suficiente para decidir recurrir a inmunosupresión específica en pacientes con trasplante hepático secundario a HCC (41).

Si el paciente tiene enfermedades asociadas y no es candidato a trasplante, se deberán llevar a cabo terapias locorregionales; si el paciente se encuentra en estadio funcional A, MELD <9 y lesión <3 cm, se puede recurrir a crioablación, ablación percutánea con etanol, ablación con microondas, radiofrecuencia, radioterapia y microesferas de YTTRIUM-90 (42,43). Un metaanálisis ha mostrado la superioridad de la radiofrecuencia sobre la inyección de etanol. El área de necrosis posterior a radiofrecuencia es de 5 a 1 cm alrededor de la lesión tratada, lo que no ocurre con la alcoholización (44).

Figura 3. Heterogenidad de los pacientes en Estadio Intermedio.



Bolondi L. *et al. Semin Liver Dis* 20-121;32:348-59

Tratamiento no curativo

El estadio *intermedio* o estadio B es la presentación del HCC multinodular (>4 nódulos) sin invasión vascular ni enfermedad extrahepática en un paciente asintomático y con estadio funcional Child A o B, y ECOG 0 con una sobrevida media de 16 meses cuyo tratamiento ideal es la quimioembolización, que puede incrementar la sobrevida a 19 o 20 meses, según un metaanálisis de ensayos clínicos controlado de 45% a dos años. Las terapias no curativas para el manejo del HCC son la embolización transarterial (TAE), la radioembolización transarterial (TARE), la quimioembolización transarterial (TACE) la radioterpia esterotáctica de cuerpo (SBRT) y la combinación con quimioterapia sistémica. Las más utilizadas en nuestro país son la TAE y la TACE (44).

En abril de 2012, el Dr. Luigi Bolondi, de la Universidad de Bologna, junto con un panel de expertos consideró que el estadio intermedio abarca a una población muy heterogénea y propuso una subclasificación con intervenciones terapéuticas más amplias que sólo la quimioembolización transarterial propuesta por el BCLC (Figura 3) (45).

El estadio C, o que incluye pacientes con HCC avanzado con invasión macrovascular segmentaria o invasión portal y con invasión extrahepática, ya sea disminución a nódulos linfáticos o metástasis extrahepáticas con síntomas relacionados con cáncer y sobrevida media de seis meses o 25% a un año, requiere terapia sistémica (que se divide en primera y segunda líneas de tratamiento) (Tabla 4).

En la primera línea de tratamiento tenemos: Sorafenib, Lenvantinib y el Atezolizumab + Bevacizumab.

Sorafenib: sor primer inhibidor de trorosin-cinasa que actúa en angiogénesis y carcinogénes con múltples blancos terapéuticos, aceptado desde 2007. El estudio SHARP demostró sobrevida media de 10.7 meses en el grupo de sorafenib *vs* placebo 7.9 meses; con sobrevida libre de pro-

Figura 4. Tratamiento del HCC avanzado.

Primera línea de tratamiento	Segunda línea de tratamiento
Sorafenib	Regorafenib
Lenvantinib	Cabozantinib
Atezolizumab + Bevacizumab	Ramucirumab
	Nimolumab
	Pembrolizumab

gresión radiológica 5.5 meses *vs* 2.8 en el grupo placebo (p < 0.001) con efectos secundarios como diarrea, pérdida de peso, síndrome de mano pie e hiperfosfatemia (46).

Lenvantinib, aceptado como primera línea de tratamiento a partir del 6 de agosto 2018 por el estudio de no inferioridad que mostró sobrevida equivalente a la del sorafenib. Lenvantinib: Inhibidor de múltiples receptores de tirosin-quinasas VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, PDGFRA, KIT, MET. Cuando se comparó con Sorafenib, en el estudio REFLECT, dio una sobrevida global de 13.6 meses en el grupo de lenvatinib contra 12.3 meses en el grupo de Sorafenib con progresión libre de enfermedad de 7.4 meses *vs* 3.7, y el tiempo de progresión tumoral de 8.9 meses *vs* 3.7 meses. Con efectos secundarios, como hipertensión arterial en 42%, diarrea en 39%, pérdida de apetito de peso en 34% y pérdida de peso en 31% (47).

Estudios muy recientes de fase IB del uso de Lenvatinib + Pembrolizumab nos muestran una combinación prometedora para la combinación de antiangiogénicos con imunoterpia. Deberemos esperar resultados de estudios fases II y III.

Atezolizumab + Bevacizumab: AB Atezolizumab

Agente de inmunoterapia anti PD-L1 y Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal en contra del ligando del VEGF que inhibe angiogénesis y crecimiento tumoral. Combinación aprobada en mayo de 2020 como tratamiento de primera línea. El avance más reciente es el estudio imbrave 150 randomizado fase III de la combinación de Atezolizumab (anti PD-l1) 1200 mgr más bevaclizumab 15 mg/kg IV cada tres sem (anti–VEGF) comparado con sorafenib 400 mg cada 12 hrs, mostrando mejoría en la sobrevida global a 12 meses de 67.2% en el grupo AB *vs* 54.6% en sor que demostró en pacientes con HCC avanzado localmente o metastásico o irresecable, mejora en la sobrevida global. Son los primeros estudios en demostrar superioridad de los programas de inmunoterapia con respecto a la terapia médica estándar (48).

Como segunda línea de tratamiento tenemos: Regorafenib (2017), Nimolumab (2017), Pembrolizumab (2018), Cabozantinib (2019), Ramucirumab (2019)

El *Regorafenib*, muy similar al sorafenib en estructura. En el estudio RESORCE logró demostrar una sobrevida de 10.6 meses *vs* 7.8 meses en placebo, hr.63 (0.50-0.79) p = 0.0001 con efectos secundarios de hipertensión, síndrome de mano pie, fatiga y diarrea (49).

El *Cabozantinib* blanco molecular de VEGF y MET con efectos secundarios, como fatiga, diarrea, síndrome de mano pie, se probó en el estudio CELESTIAL *vs* placebo que incluyó a 760 pacientes con una OS de 10.2 *vs* placebo 8.0 meses hr 0.76 (0.63-0.92) p = 0.0049 (50).

El *Ramucirumab* anticuerpos monoclonal *vs* VEGFR2. Segunda línea de tratamiento cuando la AFP > 400 mgr, se probó en el estudio REACH-2 con una OS 8.5 *vs* 7.3 meses hr 0.71 95% IC, 0.53-0.95 p = 0.20. Al hacerse un subanálisis entre el estudio REACH 1 y REACH 2 se observa aumento de la OS en pacientes tratados con ramucirumab *vs* placebo OS de 8.1 *vs* 5.0 hr 0.69, 95% IC 0.57-0.84 p < 0.001), como efectos secundarios hipertensión arterial e hiponatremia (51).

El hígado es un órgano inmunológico y sus componentes inmunes son las células parenquimatosas o hepatocitos que constituyen alrededor de 80% de las células hepáticas, y las células no parenquimatosas, que corresponden a 20% de las células entre las que se encuentran las esteladas, o ITO, que actúan como inmunocentinelas, las células de Kupffer o macrófagos hepáticos, los linfocitos intravasculares (células NKT).

El cáncer emplea mecanismos para evadir la respuesta inmune: Desregulación de MHC-1, imunosupresión en el microambiente e inducción de tolerancia de las células T. La imunoterapia se centra en el reconocimineto de las

células malignas por el sistema imune; al existir múltiples blancos específicos se crean múlitples mecanismos de evasión inmune.

El *Nimolumab* fue estudiado en el ensayo CHECKMATE 040 en 48 pacientes con dosis de escalada 0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mgf/kg y 10 mg/kg contra dosis de expansión 3mg/kg en 214 pacientes. Se logró una respuesta objetiva de 20% en dosis de expansión (95% IC15-26) y de 15% en dosis de escalada, ascendente. La respuesta objetiva durable mostró el potencial de Nimolumab para el tratamiento del HCC avanzado (52).

Pembrolizumab fue aprobado por la FDA en noviembre de 2018 con base en un estudio fase 2, un solo brazo, en 104 pacientes intolerantes al sorafenib 20% o progresores al sorafenob 80%. Pero cuando se realizó estudio comparativo de pembrolizumab *vs* mejor tratamiento médico de apoyo, no se encontró significacia estadística con la sobrevida global, por lo que se retiró del mercado el 19 de febrero de 2019 (53).

Por último, el estadio D son pacientes con estadio terminal, con un estado general muy malo ECOG 3-4 en estadio funcional Child C, con síntomas relacionados con la disfunción hepática avanzada y lo avanzado de su enfermedad oncológica con muy mal pronóstico y una sobrevida máxima de tres a cuatro meses, 11% a un año. Deberán recibir mejor soporte médico paliativo sintomático desde el diagnóstico para el control del dolor, apoyo nutricional y psicosocial (54). El futuro podrían ser las terapias combinadas, la combinación de terapias locorregionales, resección o radiofrecuencia o quimioembolización con inhibores *checkpoint* inmunes, o con inhibidores de la tirosinquinasa, o la combinación de blancos genómicos con inmunoterapia.

Conclusiones

- El HCC es una enfermedad cuya frecuencia se ha ido incrementando de manera progresiva en México, debido a que la enfermedad hepática crónica es la tercera causa de muerte, y el incremento de casos de obesidad y de estomatitis no alcohólica (ENA), debido a que cursa de manera asintomática hasta estadios avanzados de la enfermedad.
- Es imprescindible que llevemos a cabo una vigilancia estricta en el paciente portador de cirrosis hepática independientemente de la etiología con ultrasonido abdominal cada seis meses para detectar estadios tempranos de la enfermedad, que es cuando ésta es potencialmente curativa.
- El avance en el conocimiento de la biología molecular de la carcinogénesis y de la progresión tumoral del HCC ha ampliado el horizonte y el campo de la investigación se ha incrementado en los últimos años.
- El tratamiento del HCC ha evolucionado; el futuro pareciera depender del uso de ensayos clínicos controlados para optimizar la combinación de tratamientos sinergistas que podrían potenciar el efecto y mejorar la sobrevida de los pacientes con HCC. Existen nuevas opciones en estadio avanzado; deberá verse la posibilidad de contar con todos los medicamentos para decidir el tratamiento secuencial del HCC.

Referencias

1. Parkin DM, Bray F, *et al.* Global Cancer Statistics 2002.ca. *Cancer J Clin* 2005; 55:74-108.

2. Augusto Villanueva. Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2019; 380:1450-62.

3. Bray F, Ferlay J, *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. ca. *Cancer J Clin* 2018;68:394-424.

4. Torre LA, Bray F, Siegel RL *et al.* Global Cancer SDtatistics, 2012. ca. *Cancer J Clin* 2015;65:87-108.

5. Petrick JL, McGlynn KS. The changing epidemiology of primary liver cancer. *Curr Epidemiol Rep*. 2019; 6:104-111.

6. Villa AHT, Pérez JM *et al.* Liver cancer in elderly Mexican women is more frequent than breast and cervical cancer. *Ann Hepatol* 2016; 15:619-55.

7. Cisneros-Garza LE, González-Huezo MS *et al.* Characterization of hepatocellular carcinoma in Mexico. *Rev Gastroenterol Mex* 2018; 83:223-227.

8. González Chagolla A, Olivas-Martínez A *et al.* Changing trends in etiology-based chronic liver disease from 2000 through 2019 in Mexico: Multicenter study. *Hepatology* 2020; 72(1)383a.

9. Rojas-Pintor KP, Arizmendi-Villarreal MA *et al.* Diferencias en la presentación y tratamiento en las neoplasias primarias de hígado en un centro de hepatología y un centro oncológico. *Rev Mex Gastroenterol* 2020; httpss://doi.org/10.1016/j.rgmx.2020.08.005

10. Guzmán de Peña D. Exposure to aflatoxin B1 in experimental animals and its public health significance. *Salud Pública Mex* 2007; 49:227-35.

11. Trinchet J, Beaugrand M. From gretch. A randomized trial comparing 3-months *vs* 6-month screening for HCC by ultrasonography in cirrhosis. *Book of Abstract-International Liver Cancer Association* (ILCA) 2006.

12. Singal AG, Conjeevaram HS *et al.*, Effectiveness of hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2012; 21:793-799.

13. Singal A, Volk ML *et al.* Metaanalysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30:37-47.

14. Tayob N, lok ASF *et al.* Improved detection of hepatocellular carcinoma by using a longitudinal alpha-fetoprotein screening algorithm. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14:469-75.

15. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical practice Guidelines. Manegement of hepatocelullar carcinoma. *J Hepatol* 2018;69:182-236.

16. Heimbach JK, Kulik LM *et al.* AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2018;69(1):182-236.

17. Leerapun A, Suravarapu SV *et al.* The utility of Lens culinaris agglutinin-reactive alpha–fetoprotein in the diagnosis of hepatocellular carcinoma: evaluation in a United States referral population. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:394-402.

18. Liebman HA, Furie BC *et al.* Des-y-carboxy (abnormal) prothombin as serum marker of primary hepatocellular carcinoma. *N Eng J Med* 1984; 310:1427-31.

19. Tsai SL, Huang GT *et al.*Plasma des-gamma-carboxyprothombin in the early stage of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1990;11:481-88.

20. Marrero JA, Feng Z *et al.* Alpha-fetoprotein, des-gamma carboxy prothrombin, and lectin-bound alpha-fetoprotein in early hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2009;137:110-18.

21. Johnson PJ, Pierrie SJ *et al.* The detection of hepatocellular carcinoma using a prospectively developed and validated model base on serological biomarkers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;23:144-53.

22. Duarte-Salles T, Misra S *et al.* Circulating osteopontin and prediction of hepatocellular carcinoma development in a large European population. *Cancer Prev Res*(Phila) 2016;9:758-65.

23. Mitra A, Satelli A *et al.* Cell-surface Vimentin: A mislocalized protein for isolating csVimentin (+) CD133 (-) novel stem-like hepatocellular carcinoma cells expressing emt markers. *Int J Cancer* 2014; 137:491-96.

24. Chen J, Zaidi S *et al.* Analysis of genomes and transcriptomes of hepatocellular carcinoma identifies mutation and gene expression changes in the transforming growth factor–β pathway. *Gastroenterology* 2018;154:195-210.

25. Yang S, Wang XQ. XLF- mediated nhej-activity in hepatocellular carcinoma therapy resistance. *BMC Cancer* 2017; 17:344.

26. Forner A, Vilana R *et al.* Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008;47:97-04.

27. Darnell A, Forner A *et al.* Liver imaging reporting and data system with MR imaging: evaluation in nodules 20 mm or smaller detected in cirrhosis at screening US. *Radiology* 2015; 275:698-707.

28. Roberts LR, Sirlin CB, *et al.* Imaging for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2018; 67:401-421.

29. American College of Radiology. Liver imaging and reporting data system. https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-andData-Systems/LI-RADS.

30. Tang A, Bashir MR *et al.* Evidence supporting lirads major features of CT-and MR imagen based diagnosis of hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Radiology* 2018; 286:29-48.

31. Tremosini S, Forner A *et al.* Prospective validation of an immunohistological panel (glypican 3, heat shock protein 70 and glutamine synthetase) in liver biopsies for diagnosis of very early hepatocellular carcinoma. *Gut* 2012;61:1481-87.

32. Chen IP, Ariizumi–S *et al.* Positive glypican-3 expression in early hepatocellular carcinoma predicts recurrence after hepatectomy. *J Gastroentero*l 2013; 49:117-25.

33. Lovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semina Liver Dis* 1999;19:329-338.

34. Child CG, Turcotte JG. Surgery and Portal hypertension: The Liver and Portal Hypertension Child, CG(Ed), Saunders, Philadelphia 1964. p.50.

35. Sorensen JB, Klee M *et al.* Performance status assessment in cancer patients. An inter-observer variability study. *Br J Cancer* 1993;67:773-775.

36. Roayaie S, Jibara G *et al.* The role of hepatic resection in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2015;62:441-51.

37. Mazzaferro V, Sposito C *et al.* Metroticket 2.0 model for Analysis of Competing Risk of Death After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2018;154(1):128-139.

38. Hameed B, Mehta N *et al.* Alpha-fetoprotein level >1000 ng/ml as an exclusion criterion for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma meeting the Milan crietria. *Liver Transplant* 2014;20(8):945-951.

39. Roberts JP, Venook A *et al.* Hepatocellular carcinoma: Ablate and wait *versus* rapid transplantation. *Liver Transplant*. 2010;16(8):925-9.

40. Lei J, Zhong J *et al.* Response to transarterial chemoembolization may serve as selection criteria for criteria for hepatocellular carcinoma liver transplantation. *Oncotarget*. 2017,8(53):91328-342.

41. Berenguer M, Burra P *et al.* Posttrasplant Management of Recipients Undergoing Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. Working Group Report for the ilts Transplant Oncology Consensus Conference. *Trasplantation* 2020;104(6):1143-49.

42. Tiong L, Maddern GJ. Systematic review and meta-analysis of survival and disease recurrence after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2011; 98(9): 1210-24.

43. Ohmoto, K, Yoshioka N, *et al.* Comparison of therapeutic effects between radiofrequency ablation and percutaneous microwave coagulation therapy for small hepatocellular carcinomas. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24(2): 223-7.

44. Facciorusso A, Serviddio G *et al.* Local ablative treatments for hepatocellular carcinoma: An updated review. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2016; 7(4): 477-489.

45. Bolondi L, Burroughs A *et al.* Heterogeneity of Patients with Intermediate (BCLC B) Hepatocellular Carcinoma: Proposal for a Subclassification to Facilitate Treatment Decisions. *Semin Liver Dis* 2012;32:348-59.

46. Lovet JM, Ricci S *et al.* Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *N Eng J Med* 2008;359:378-390.

47. Hiraoka A, Kumada T *et al.* Therapeutic potential of Levantinib for unresectable hepatocellular carcinoma in clinical practice: Multicenter analysis. *Hepatol Res* 2018 Aug 24.doi:10.1111.hepr.13243.

48. Finn R S, Ducreux M *et al.* IMbrave 150: A randomized phase III study of 11 atezolizumab plus bevacizumab *vs* sorafenib in locally advanced or metastasic hepatocellular carcinoma. esmo Asia 2019.

49. Bruix J, Qin S *et al.* Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomized, double blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2017; 389(10064):56-66. Rota ce, Labianca R. Tivantinib: Critical review with a focus on hepatocellular carcinoma. *Expert Opin Investid Drugs*.2014;23(11):1563-74.

50. Kelley RK, Verslype C *et al.* Cabozantinib in hepatocellular carcinoma: results of a phase 2 placebo–controlled randomized discontinuation study. *Ann Oncol* 2017;28(3):528-34.

51. Zhu AX, Finn RS, *et al.* Ramucirumabin advanced hepatocellular carcinoma in reach-2: the true value of A-fetoprotein. Lancet Oncol 2019;20(4);e191. doi:10.10916/S1470-2045(19)30165-2.

52. El-Khoueiry AB, Sangro B *et al.* Nimolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (Check-Mate 040): an open label, non-comparative, phase ½ dose escalation and expansion trial. *Lancet* 2017;389(10088):2492-2502.

53. Zhu AX, Finn RS *et al.* Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (keynote-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(7):940-52.

54. Smith CB, Phillips T, Smith TJ. Using the New asco Clinical Practice Guideline for Palliative Care Concurrent with Oncology Care Using the team Approach. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2017; 37:714-7.

Segunda Hepatotrilogía 2021.
Cambiando el paradigma. Nuevos conceptos en enfermedades hepáticas.
Se terminó de imprimir en mayo de 2021
en los talleres de ARQUITÓNICA
Calle Eclipse 2685, Col. Jardines del Bosque
Guadalajara, Jalisco, México
La edición consta de 100 ejemplares.

ISBN 978-607-99125-2-9