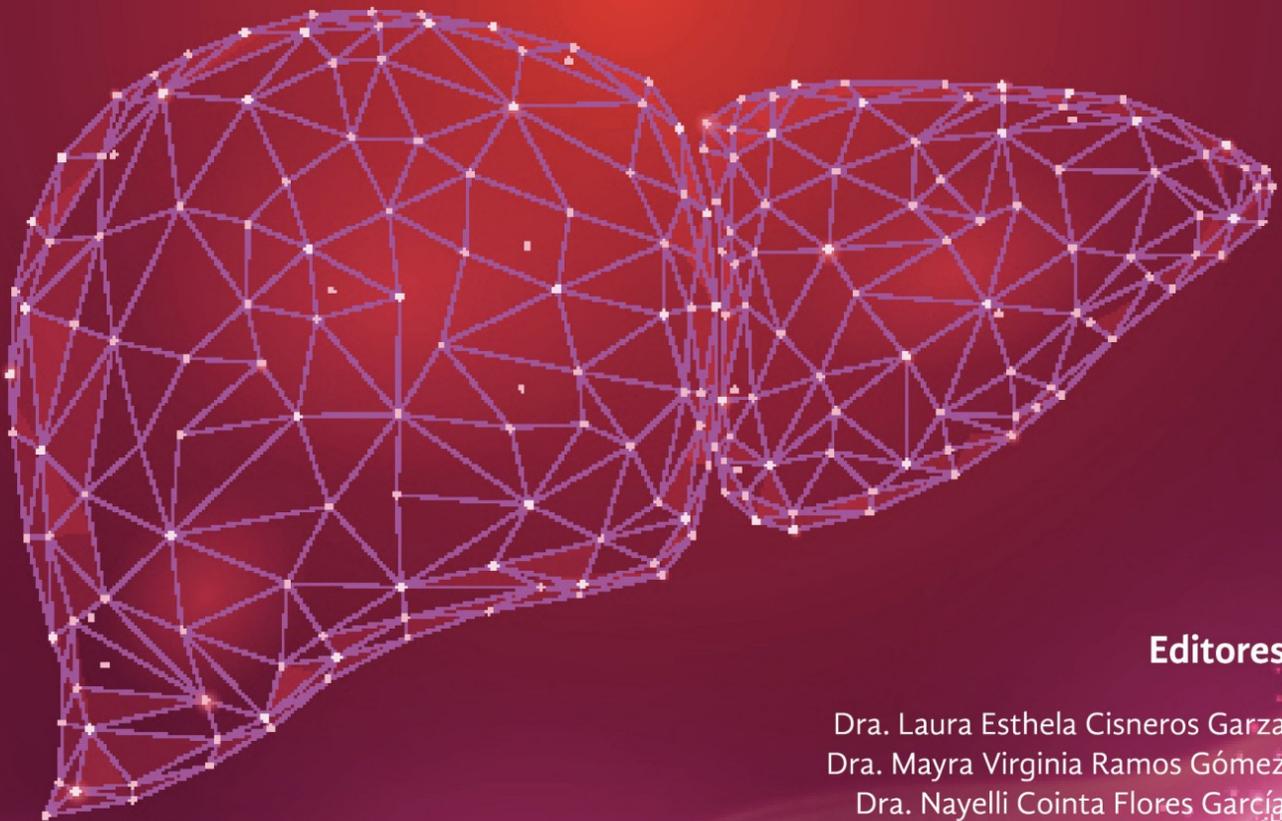




# Tercera Hepatotrilogía 2022

Hepatología de vanguardia



## Editores

Dra. Laura Esthela Cisneros Garza  
Dra. Mayra Virginia Ramos Gómez  
Dra. Nayelli Cointa Flores García

# **Tercera Hepatotrilogía 2022**

**Hepatología de vanguardia**

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



Dra. Laura Esthela Cisneros Garza  
Dra. Mayra Virginia Ramos Gómez  
Dra. Nayelli Cointa Flores García  
*Tercera Hepatotrilogía 2022. Hepatología de vanguardia*  
Es una publicación oficial de la Asociación Mexicana de Hepatología, A.C.  
Los artículos y fotografías son responsabilidad exclusiva de los autores.

1a. edición, 2022  
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: 978-607-99125-7-4

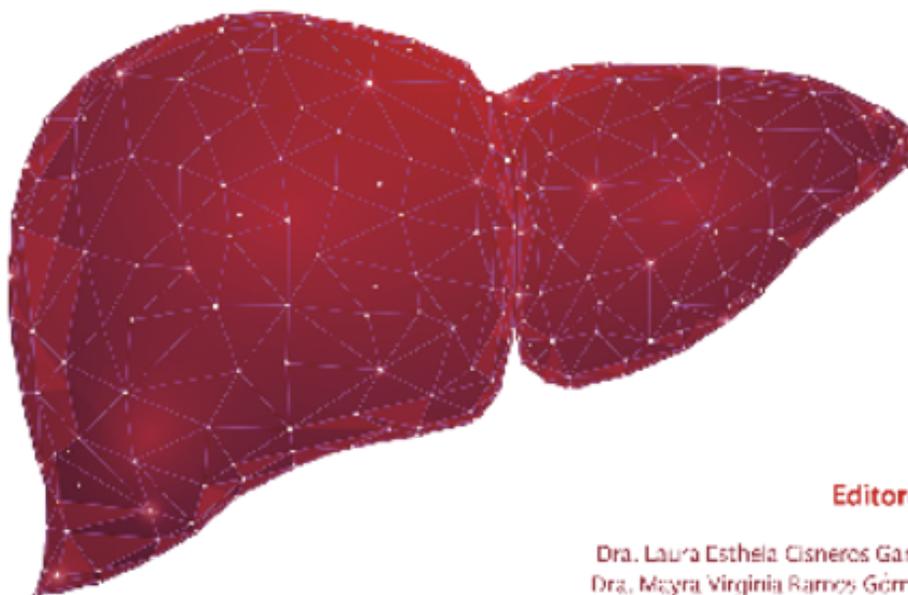
Editado y publicado con la autorización de la Asociación Mexicana de Hepatología, A.C., por Editorial Arquitónica.

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.



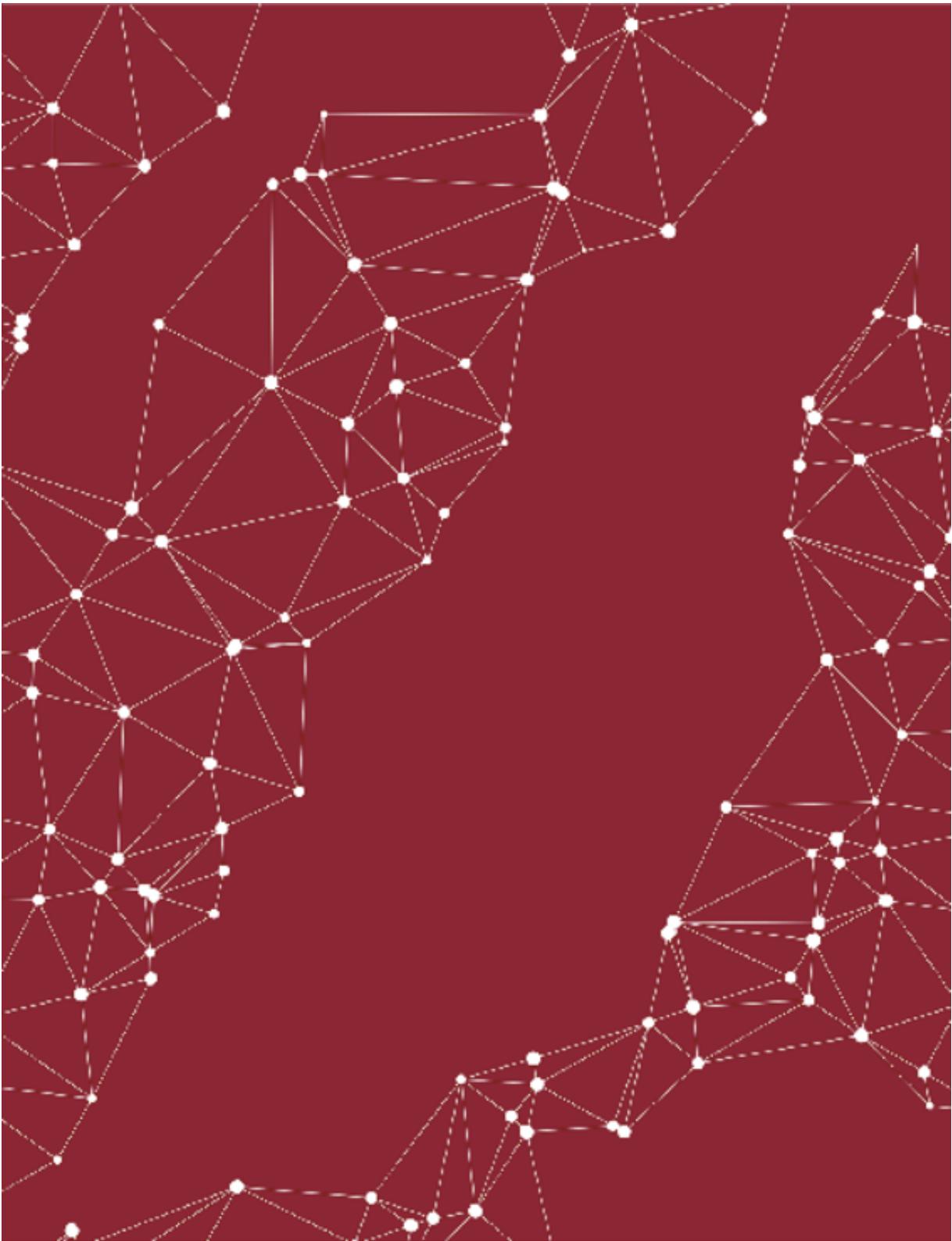
# Tercera Hepatotrilogía 2022

Hepatología de vanguardia



## Editores

Dra. Laura Esthela Cisneros Garza  
Dra. Mayra Virginia Ramos Gómez  
Dra. Nayeli Cointa Flores Carcia



# Prólogo

**E**s para mí un honor escribir el prólogo de éste, que es el tercer ejemplar de la Hepatotrilogía que se organiza como parte de las actividades de la Asociación Mexicana de Hepatología bajo la presidencia de la Dra. Laura Cisneros Garza.

Considero que el programa es muy interesante ya que en esta ocasión va dirigido básicamente a los médicos hepatólogos o con interés en el hígado, que para mi gusto es el órgano más importante del cuerpo humano.

Si analizamos el programa es sumamente atractivo, ya que trata de las enfermedades hepáticas que vemos con más frecuencia en la práctica clínica y en las que se han dado algunos cambios interesantes.

En primer término se hablará de las enfermedades autoinmunes del hígado, y quizá lo más relevante es la colangitis autoinmune, que antiguamente la conocíamos como cirrosis biliar primaria, y desde luego se hablará de hepatitis autoinmune y de colangitis esclerosante primaria.

Se presentarán las diferentes modalidades terapéuticas de la hipertensión portal, así como del síndrome hepatopulmonar.

Un tema que me parece muy interesante y que no sabemos si hay un tratamiento efectivo es la fibrosis hepática ¿existe realmente un antifibrótico efectivo? porque de existir esto resolvería muchos de nuestros casos.

Uno de los problemas más relevantes en los pacientes con hepatopatía son las alteraciones de la coagulación, la que debemos evaluar mucho más a fondo no solo con las pruebas que rutinariamente hacemos y que tienen mucho que ver con los fenómenos trombóticos.

Se hablará del MAFLD que se torna muy interesante y en el que intervienen varios especialistas para su diagnóstico y posible manejo.

Aunque uno tiene la idea de que ya de que ya no existe la hepatitis C en

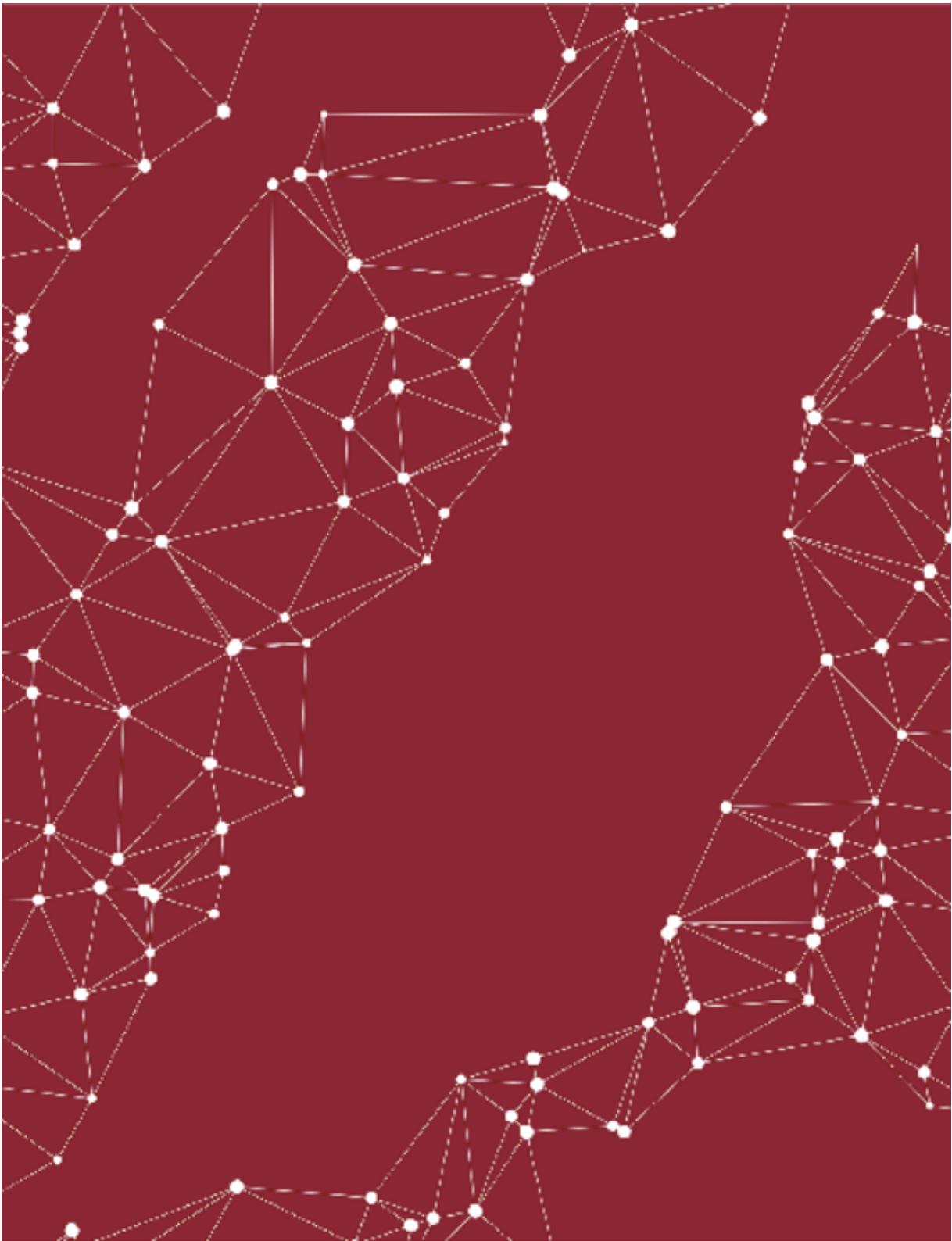
nuestro país, existen todavía casos no diagnosticados o que no han respondido al tratamiento por lo que pensamos que es un tema que aún está vigente, aunque posiblemente desaparecerá de nuestro país una vez que desaparezcan los migrantes, y otro grupos de alto riesgo y no respondedores al tratamiento.

Finalmente se tratará el trasplante hepático, sus indicaciones, complicaciones y recidivas de la enfermedad original.

No se la pierdan.

Atentamente: Dra. Margarita Dehesa Violante.  
Expresidenta de la AMH.





# Mesa Directiva

## **Presidenta**

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

## **Vicepresidenta**

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

## **Secretario**

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

## **Tesorerera**

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

## **Protesorera**

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

## **Secretaria de Actas**

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

## **Relaciones Nacionales**

Dra. María Saraí González Huevo  
Centro Médico ISSEM y M,  
Toluca, Estado de México

## **Relaciones Internacionales**

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

### **Vocal**

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

### **Vocal**

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

### **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.

## **Dra. Mayra Virginia Ramos Gómez**

Jefa de Servicio de Gastroenterología,  
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE,  
Ciudad de México

## **Dra. Nayelli Cointa Flores García**

Clínica de Hígado y Trasplante Hepático,  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador  
Zubirán", Ciudad de México

# Autores

## **Dra. Lucía Bonet**

Hospital Universitario Son Espases Palma de Mallorca y Hospital Clínic de Barcelona, España

## **Dra. Elizabeth Buganza Torio**

Médico Adscrito a Unidad de Trasplante Hepático, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE

## **Dra. Rosy Nayeli Carmona Pichardo**

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. Mauricio Castillo Barradas**

Profesor titular del curso de Gastroenterología  
Centro Médico Nacional La Raza IMSS,  
Ciudad de México

## **Dr. Jony Cerna Cardona**

Médico Adscrito del Servicio de Endoscopia,  
Hospital Juárez de México

## **Dra. Laura Esthela Cisneros Garza**

Gastroenterología, Endoscopia 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. Javier Fernández Gómez**

Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva Hepática, Departamento de Hepatología, Hospital Clínic Barcelona, España

## **Dra. Nayelli Cointa Flores García**

Clínica de Hígado y Trasplante Hepático,  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", Ciudad de México

## **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. Yuki Yoshi Kimura Fujicami**

Radiología Intervencionista.  
Director General de CT Scanner México,  
Grupo CT Scanner. Ciudad de México

**Dra. Deyanira Kúsulas Delint**

Residente del curso de Hepatología Clínica y Trasplante Hepático del  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador  
Zubirán".

**Dr. Ricardo U. Macías Rodríguez**

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

**Dra. Belinda Isela Martínez**

Unidad de trasplante del Hospital General  
Centro Médico Nacional La Raza, IMSS  
Hepatologa de la Unidad de Trasplante Hepático

**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, IMSS, Puebla,  
Puebla

**Dr. Miguel Angel Mercado Díaz**

Cirugía General, Cirugía Hepato-Pancreato-Biliar  
Director de Cirugía Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición  
"Salvador Zubirán". Vicepresidente de la Academia Mexicana de  
Cirugía, Ciudad de México

**Dr. Luis Alonso Morales-Garza PhD.**

Especialista en Gastroenterología y Endoscopia Gastrointestinal.  
Director Asociado de la Carrera de Medicina. Escuela de Medicina y  
Ciencias de la Salud  
Tecnológico de Monterrey, Monterrey,  
Nuevo León, México

**Dr. 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

**Dra. Rosalba Moreno Alcantar**

Jefa del Servicio de Gastroenterología

UMAE Hospital Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI.  
"Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez"

**Dra. Linda Elsa Muñoz Espinosa PhD.**

Jefe de la Unidad de Hígado del Hospital

Universitario "Dr. José Eleuterio González" UANL.

Cuenta con Perfil PRODEP y es miembro del Sistema de Investigadores, Nivel II

**Dr. Christian Navarro-Gerard**

Gastroenterología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE

**Dr. Miquel Navasa Anadón**

Encargado del programa de Trasplante Hepático, Departamento de Hepatología, Hospital Clinic de Barcelona, España

**Dra. Alejandra Núñez-Venzor**

Residente de Cirugía de Trasplantes,

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE

**Dra. Mayra Virginia Ramos Gómez**

Jefa de Servicio de Gastroenterología,

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE, Ciudad de México

**Dra. Miriam Gabriela Reyes Zermeño**

Gastroenteróloga y Endoscopista.

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre

Profesor Adjunto de la Especialidad de Gastroenterología

**Dra. María Tereza Rizo Robles**

Gastroenterología/Hepatología. Clínica de Hepatitis Hospital Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"

Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, CDMX

Expresidenta de la Asociación

Mexicana de Hepatología

### **Dr. Berenice M. Román Calleja**

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

### **Dra. Astrid Ruiz Margáin**

Investigadora adscrita al Departamento de Gastroenterología Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".

### **Dr. Juan Francisco Sánchez-Ávila M.D.**

Especialista en Medicina Interna, Gastroenterología, Endoscopia Gastrointestinal y Hepatología. Profesor de Cátedra de Posgrado. Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud. Tecnológico de Monterrey, Monterrey, Nuevo León, México.

### **Dra. María Teresa Sánchez-Ávila PhD.**

Especialista en Medicina Interna y Gastroenterología. Profesor de Cátedra de Pregrado y Posgrado. Coordinadora de Investigación Medicina Interna Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud Tecnológico de Monterrey, Monterrey, Nuevo León, México

### **Dra. Beatriz Alejandra Sánchez-Jiménez**

Gastroenterología, Centro Médico Nacional La Raza, Departamento de Gastroenterología.

### **Dra. Lydia Sastre**

Hospital Univeritario Son Espases Palma de Mallorca y Hospital Clínic de Barcelona, España

### **Dra. Carolina Treviño García**

Centro de Hepatología, Medicina Interna, Hospital Universitario "Dr. José E. González", UANL. Monterrey, México

### **Dr. Mario Vilatobá Chapa**

Cirugía General, Trasplante de Hígado y Renal. Jefe del Departamento de Tráplantes Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", Ciudad de México



# Contenido

## Módulo I. HEPATOPATÍAS AUTOINMUNES

### Capítulo 1

Colangitis biliar primaria (CBP): diagnóstico y manejo  
Dra. Rosalba Moreno Alcántar

### Capítulo 2

Hepatitis autoinmune  
Dra. Mayra V. Ramos Gómez

### Capítulo 3

Colangitis esclerosante primaria  
Dra. Fátima Higuera de la Tijera

### Capítulo 4

Colangitis autoinmunes  
Dr. Daniel Erasmo Meléndez Mena, Dr. Nicolás Moreno  
Aguilar y  
Dra. Rosy Nayeli Carmona Pichardo

### Capítulo 5

Reversibilidad de la fibrosis hepática  
Dra. Linda Elsa Muñoz Espinosa PhD. y Dra. Carolina Treviño  
García

## Módulo II. COMPLICACIONES Y TRATAMIENTO DE

## HIPERTENSIÓN PORTAL

### Capítulo 6

Evaluación y tratamiento médico del paciente con hipertensión portal

Dra. Beatriz Alejandra Sánchez-Jiménez y Dr. Mauricio Castillo-Barradas

### Capítulo 7

Alternativas terapéuticas endoscópicas de la hipertensión portal

Dr. Jony Cerna Cardona

### Capítulo 8

Alternativas terapéuticas radiológicas en el manejo de la hipertensión portal

Dr. Yukiyesi Kimura Fujikami

## Módulo III. TEMAS SELECTOS EN HEPATOLOGÍA

### Capítulo 9

Tratamiento de trombosis en el paciente con cirrosis

Dra. María Teresa Rizo Robles

### Capítulo 10

MAFLD y riesgo cardiovascular.

Lo que el gastroenterólogo debe saber

Dra. Miriam Gabriela Reyes Zermeño

### Capítulo 11

Tratamiento de hepatitis C en pacientes no respondedores a esquemas antivirales pangenómicos

Dr. Juan Francisco Sánchez-Ávila M.D., Dra. María Teresa Sánchez-Ávila PhD. y Dr. Luis Alonso Morales-Garza PhD.

## **Módulo IV. LO QUE HAY QUE SABER ANTES DEL TRANSPLANTE HEPÁTICO**

### **Capítulo 12**

Lo que hay que saber antes del trasplante hepático

Dra. Belinda Isela Martínez Saldívar

### **Capítulo 13**

Trasplante hepático en pacientes con carcinoma  
hepatocelular

Dra. Laura E. Cisneros Garza

### **Capítulo 14**

Evaluación y manejo nutricional pretrasplante hepático

Dra. Astrid Ruiz Margáin, Dra. Berenice M. Román Calleja y

Dr. Ricardo U. Macías Rodríguez

## **Módulo V. TÓPICOS SELECTOS EN TRANSPLANTE HEPÁTICO**

### **Capítulo 15**

Inmunosupresión en el trasplante hepático

Dra. Lydia Sastre, Dra. Lluçia Bonet y Dr. Miquel Navasa

Anadón

### **Capítulo 16**

Complicaciones en trasplante hepático

Dr. Miguel Ángel Mercado y Dr. Mario Vilatobá Chapa

### **Capítulo 17**

Recurrencia de MAFLD y hepatopatías autoinmunes después  
del trasplante de hígado

Dra. Nayelli Cointa Flores García y Dra. Deyanira Kúsulas

Delint

### **Capítulo 18**

Rechazo crónico y rechazo mediado por anticuerpos  
Dra. Elizabeth Buganza-Torio, Dra. Alejandra Núñez-Venzor y  
Dr. Christian Navarro-Gerard

Módulo



I

# Hepatopatías autoinmunes



## Capítulo | 1

# Colangitis biliar primaria (CBP): diagnóstico y manejo

Dra. Rosalba Moreno Alcántar



**L**a colangitis biliar primaria anteriormente se conocía como cirrosis biliar primaria (CBP). Esta última designación solo hacía alusión a la fase final de la enfermedad y la segunda explica el daño principal, de ahí que fuera necesario su cambio.

En esencia es una enfermedad hepática colestásica inmunomediada, crónica y a menudo progresiva, y afecta predominantemente a las mujeres. Entre sus características principales se incluyen presentación de colestasis, reactividad serológica anticuerpos antimitocondrial (AMA) o anticuerpos antinucleares específicos (ANA), evidencia de daño histológico al conducto biliar pequeño de tipo colangitis no supurativa, linfocítica granulomatosa.

Los factores que conducen al inicio de la enfermedad no se conocen bien. Es probable que los efectos ambientales jueguen un papel significativo, interactuando con el riesgo inmunogenético y epigenético, favoreciendo lesión inmunomediada al epitelio biliar con colestasis posterior, ductopenia y fibrosis progresiva biliar.

## ¿Cómo se diagnostica la CBP?

Puede presentarse de una forma asintomática con alteración de las pruebas de función hepática con predominio de elevación de Fosfatasa Alcalina y GGT, o bien el cuadro clínico de prurito y fatiga crónica hasta la manifestación de una enfermedad hepática avanzada y sus complicaciones. No existe una buena correlación entre estos síntomas y estadio de la enfermedad, aunque los pacientes con la enfermedad más avanzada generalmente tienen más síntomas. La presencia de otras enfermedades asociadas con la CBP incluyen: tiroiditis autoinmune de Hashimoto, enfermedad de Sjögren/complejo seco ("ojo seco, boca seca"), enfermedad celíaca o esclerosis sistémica.

La fatiga es el síntoma más común en la CBP; se ha encontrado entre el 50% y el 78% de los pacientes, y tiene un impacto negativo significativo en la calidad de vida. La etiología de la fatiga es desconocida, pero en algunos casos puede estar asociado con hipotensión ortostática, somnolencia diurna o recuperación deficiente del músculo de la acidosis. Por otra parte, se produce prurito entre el 20% y el 70% de los pacientes con CBP. El origen del prurito aún se desconoce.

El examen físico debe incluir la detección de hepato y esplenomegalia, presencia de xantelasma, eritema palmar y plantar, anomalías en las uñas o lesiones por arañazos, especialmente en brazos y piernas, así como signos extrahepáticos de enfermedad avanzada como ictericia o ascitis.

El ultrasonido abdominal es la primera técnica de imagen recomendada para todos los pacientes para excluir obstrucción mecánica del conducto biliar, lesiones ocupantes (dentro y fuera del hígado) y anomalías de la vesícula biliar.

## Autoanticuerpos

La CBP se caracteriza serológicamente por autoanticuerpos específicos para antígenos mitocondriales (AMA), nucleares (ANA) y centrómeros. Están presentes en ~95% (mitocondrial) y ~30% (nuclear) de los pacientes. En

algunos otros pacientes negativos a AMA, los anticuerpos contra los principales componentes M2 (PDC-E2 y complejo dehidrogenasa de ácido 2-oxoglutarico) están presentes, utilizando otras técnicas para su detección, ya que el método de inmunofluorescencia indirecta tiene la sensibilidad más baja, con más del 15% de AMA-negativos.

## Biopsia hepática

Se debe realizar una biopsia de hígado cuando los pasos de diagnóstico no han revelado una causa de colestasis intrahepática crónica. Una biopsia de calidad adecuada debe contener al menos 11 espacios porta.

Los sellos distintivos de CBP incluyen colangitis destructiva granulomatosa linfocítica que afecta conductos interlobulillar y septal, por lo que llevan a la pérdida progresiva de los conductos biliares, colestasis crónica, fibrosis y cirrosis. Otras características que se ven incluyen actividad linfocítica necroinflamatoria parenquimatosa de la interfaz e hiperplasia nodular regenerativa.

La presencia de ductopenia (>50% pérdida del conducto biliar) y la gravedad de la actividad linfocítica de la interfaz son predictores significativos de la progresión de la fibrosis.

## Enfoque diagnóstico

El diagnóstico de CBP se basa generalmente en la presencia de al menos dos de los siguientes criterios:

- a.** Evidencia bioquímica de colestasis con elevación de fosfatasa alcalina.
- b.** Presencia de AMA.
- c.** Evidencia histopatológica colangitis de no supurativa y destrucción de conductos biliares pequeños o medianos si se realiza una biopsia.

El diagnóstico diferencial contempla un estado colestásico por reacción medicamentosa, obstrucción biliar, sarcoidosis, hepatitis autoinme

colestásica y colangitis esclerosante primaria.

## Tratamiento: terapias para retrasar la progresión de la enfermedad

Se recomienda el uso del ácido ursodesoxicólico (AUDC) para todos los pacientes con CBP a 13-15 mg/kg/día como farmacoterapia de primera línea; generalmente se continúa de por vida. El AUDC oral se ha estudiado ampliamente y se ha debatido en profundidad sobre su eficacia. Se han estudiado otros agentes, incluidos los inmunosupresores, pero en general ha faltado evidencia reproducible y/o consistente de su beneficio.

El UDCA normalmente representa alrededor del 4% de los ácidos biliares, pero con la farmacoterapia se convierte en el ácido biliar predominante. Varios estudios han confirmado una correlación entre el grado del enriquecimiento de la bilis y la mejora de la bioquímica hepática.

En pacientes con una respuesta inadecuada al AUDC o con intolerancia, definida por un nivel de fosfatasa alcalina  $>1,67$  x veces su valor normal y/o un nivel de bilirrubina  $>2$  x veces su valor normal, la adición de ácido obeticólico (OCA) dosis inicial 5 mg/día a 10 mg/día a los seis meses si se tolera, se ha asociado con mejoría de la enfermedad.

Se emitió una nueva advertencia que restringe el uso de OCA en pacientes con cirrosis avanzada. Esto se define como cirrosis con evidencia actual o previa de descompensación hepática (por ejemplo, encefalopatía, coagulopatía) o hipertensión portal (por ejemplo, ascitis, várices gastroesofágicas o trombocitopenia persistente).

Por otra parte, los fibratos pueden considerarse como alternativas fuera de etiqueta para pacientes con PBC y respuesta inadecuada al ácido ursodesoxicólico, aunque los fibratos se desaconsejan en pacientes con enfermedad hepática descompensada.

## Manejo de síntomas

### Prurito

También se deben dar consejos prácticos a los pacientes y abarcar aspectos

de la atención, que incluyen:

1. Uso de emolientes y extracto de harina de avena para mejorar la sequedad y piel inflamada.
2. Uso de agua fría para baños o duchas para proporcionar alivio a los síntomas del prurito desencadenado o agravado por calor (por la noche).
3. Intervención psicológica para el rascado/rascado adictivo dependencia.
4. Búsqueda de alérgenos añadidos, especialmente en pacientes con hipereosinofilia asociada o alergia mediada por IgE.

Dado su perfil de seguridad favorable, se recomienda la colestiramina como tratamiento de primera línea para el prurito y se debe prestar atención para evitar interacción con otros medicamentos como resultado de sus propiedades de resina aglutinante aniónica. En cuanto a la rifampicina como terapia de segunda línea para el prurito, generalmente a una dosis de 150 mg a 300 mg al día, se recomienda monitorizar las pruebas hepáticas después de uso inicial (a las seis y 12 semanas después del inicio del fármaco) y después del aumento de la dosis, debido a su potencial hepatotoxicidad.

## **Fatiga**

El prurito, especialmente por la noche, es un factor importante en el sueño. Alteración y fatiga secundaria pueden contribuir a la fatiga.

Las enfermedades autoinmunes asociadas (tiroides, enfermedad celíaca, perniciosa anemia, anemia hemolítica autoinmune y enfermedad de Addison) están relacionadas con la CBP y con la fatiga, y pueden ser tratables. Es importante ayudar a efectuar ajustes del estilo de vida, estrategias (utilizando la energía disponible para su mejor ventaja) y sincronización (la fatiga empeora más tarde en el día, por lo general, por lo que organizar las tareas clave en las primeras horas del día puede hacer que sean más alcanzables).

## Trasplante de hígado

Las indicaciones de trasplante de hígado para pacientes con PBC son similares a las que tienen otras formas de enfermedad crónica del hígado. Los pacientes deben ser remitidos para evaluación de trasplante de hígado en el contexto de cirrosis descompensada, un modelo de enfermedad hepática en etapa terminal puntuación de al menos 15, bilirrubina total superior a 6 mg / dL, o una puntuación de riesgo de Mayo superior a 7,8.

El prurito severo intratable es una indicación excepcional para trasplante de hígado. La fatiga crónica no es un indicación de trasplante porque este síntoma no es universalmente reversible después de un trasplante de hígado.

## Referencias

1. Hirschfield GM, Dyson JK, Alexander GJM, *et al.* The British Society of Gastroenterology/UKPBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines. *Gut* 2018;0:1-27. doi:10.1136/gutjnl-2017-315259.
2. Hirschfield GM, Beuers U, Corpechot C, Invernizzi P, Jones D, Marzioni M, *et al.* EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *Journal of Hepatology* 2017 vol. 67 j 145-172.
3. Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Colangitis biliar primaria: Actualización de la guía de práctica 2021 de la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas. *Hepatología*. 2021 Agosto 24. doi: 10.1002/hep.32117. Epub antes de la impresión. PMID: 34431119.

## Capítulo | 2

# Hepatitis autoinmune

Dra. Mayra V. Ramos Gómez



## Introducción

**L**a hepatitis autoinmune es una enfermedad inflamatoria crónica del hígado, de etiología desconocida, puede afectar a ambos sexos (aunque es más frecuente en las mujeres), tiene una distribución mundial y se presenta tanto en los niños como en los adultos. Clínicamente no tiene una característica distintiva en relación con otras hepatitis, así que deberá pensarse en ella al descartar hepatitis virales o de causa más frecuente o que por antecedentes se sugiera la necesidad de descartar otro tipo de hepatitis. La hepatitis autoinmune puede coincidir con otra hepatopatía autoinmune en sobreposición o ser desencadenada por otra hepatitis, como sería el caso de una hepatitis viral. Como otras hepatitis crónicas, puede desarrollar fibrosis y progresar a cirrosis, con la implicación de las complicaciones de esta condición médica.

## Epidemiología

Heneghan MA y cols. hacen mención en su artículo que el inicio de la enfermedad tiene dos picos de presentación: el primero alrededor de la adolescencia y el segundo en la década de los sesenta (1). Jing H Ngu y cols. reportan una prevalencia de 24.5 por 100,000 habitantes, con una prevalencia más alta en caucásicos; la enfermedad se presentó en el 72% de los casos después de los 40 años (2). En las guías europeas de hepatitis autoinmune se reporta una prevalencia de 15 a 25 casos por 100,000 habitantes en el Oeste y de cuatro a cinco casos por 100,000 habitantes en el Este (3). Delgado JS y cols. refieren que en sur de Israel, la incidencia en adultos es de 0.67, con dos casos por 100,000 habitantes por año (4). La frecuencia de la relación hombre-mujer ha cambiado con el tiempo, como por ejemplo en Japón, donde en 2004 el radio era de 1:7 y en 2016 de 1:4, (5) así como en otros estudios realizados recientemente, en los que el radio de 1:4 a 1: 6 del anterior eran de 1:9 a 1:10 (6, 7).

## Patogénesis

La hipótesis de la patogénesis de la hepatitis autoinmune es que es una patología en la que se ve involucrada tanto una predisposición genética como factores ambientales, que pueden dar lugar a reacciones inmunológicas y condicionar daño inmuno-mediado de los hepatocitos. Munira Y. Altarrah y Michael A. Heneghan, en su publicación, señalan que dentro de los factores ambientales hay algunas evidencias que sugieren la participación de algunos agentes como virus de la hepatitis A, virus del Epstein-Bar, virus del herpes simple, algunas drogas con minociclina, nitrofurantoina, agentes biológicos con anti TNF, “suplementos” y herbolaria (8). Estos autores hacen alusión a que este proceso puede estar mediado a través del mimetismo molecular, pudiendo ser el punto de partida de la cascada inmunogénica en un paciente genéticamente predispuesto. Se ha propuesto como mecanismo más común de la patogénesis de la hepatitis autoinmune la desregulación de las células T reguladoras (3). Una respuesta inmune mediada por células T dirigida a antígenos hepáticos lleva a un proceso inflamatorio y fibrosis. Czaja AJ y cols. hacen referencia a que la predisposición genética para la hepatitis

autoinmune se transmite principalmente por el haplotipo del antígeno leucocitario humano (HLA), que determina la presentación de autoantígenos y el reconocimiento de células T ayudadoras CD4 +. El HLA DR3 está fuertemente asociado con la aparición de hepatitis autoinmune en los pacientes caucásicos. El HLA DRB1 \* 0301 se asocia con una edad más temprana de aparición y un fenotipo más severo. Otros haplotipos se encuentran en diferentes poblaciones geográficas, como DRB1 \* 0401 en europeos y DRB1 \* 0405 en japoneses (9).

## Manifestaciones clínicas

Hasta en el 45% de los casos, el paciente puede estar asintomático. El 25% presenta un cuadro agudo semejante al de hepatitis aguda de otra etiología, teniendo en cuenta que también puede haber una exacerbación de la enfermedad crónica. Dos terceras partes de los pacientes pueden tener un inicio insidioso y con síntomas inespecíficos que, en muchas ocasiones, ya presentan desde tiempo atrás, y que son malestar general, fatiga, anorexia, náuseas, dolor en cuadrante superior derecho, pérdida de peso, poliartralgias de articulaciones pequeñas, sin artritis, ictericia fluctuante, prurito, puede haber amenorrea, rara vez erupción cutánea o fiebre baja inexplicable. En la exploración física sucede lo mismo: puede ser desde normal o presentar ictericia, hepatomegalia en ocasiones dolorosa, o tener datos clínicos de hepatopatía crónica con eritema palmar, telangiectasias, etc. e incluso con datos de una cirrosis descompensada, con esplenomegalia, ascitis, edema, encefalopatía hepática. Con estudios específicos, los hallazgos de datos de hipertensión portal, como la presencia de várices, gastropatía hipertensiva, citopenias.

Los grupos de Ngu JH y cols. y de Czaja AJ y cols. refieren que además de las complicaciones de la enfermedad hepática, se deben considerar las complicaciones de la inmunosupresión a largo plazo, como las neoplasias malignas extrahepáticas de diversos tipos de células que ocurren en el 5% de los pacientes, siendo los cánceres de piel no melanoma los más comunes (12, 13).

## Diagnóstico

El diagnóstico se llevará a cabo ante la presencia de elevación de aminotransferasas (AST/ALT); puede llegar a aumentar de 10 a 20 veces el límite superior de normal e incluso mucho más alto en la presentación aguda grave; la bilirrubina puede estar elevada. La fosfatasa alcalina (FA) a menudo es normal; si existe un patrón de enzimas hepáticas colestásicas se debe considerar un posible síndrome de superposición. Para el diagnóstico diferencial con otras hepatitis, los hallazgos son: elevación de la IgG, presencia de auto anticuerpos positivos, tales como anticuerpos antinucleares positivos (ANA), anticuerpo de músculo liso (SMA), antihígado, anticuerpos microsomales del riñón (LKM) o anticuerpos contra el hígado citosol (LC). Hay que tener en cuenta que alrededor del 20% de los pacientes presenta autoanticuerpos negativos.

Según los anticuerpos detectados se determina la clasificación de la enfermedad. La hepatitis autoinmune tipo 1 (HAI-1), caracterizada por la detección de ANA, SMA o anti-SLA / LP; asociación con HLA DR3, DR4 y DR13. La hepatitis autoinmune tipo 2 (HAI-2), definida por la detección de anti-LKM1, anti-LC1 y raramente anti-LKM3; asociación con HLA DR3 y DR7. En los centros de práctica clínica de hepatitis autoinmune de la Asociación Europea de Estudio del Hígado (3) se hace mención a la publicación de Manns M. y cols. en cuanto a que el descubrimiento de anticuerpos contra los antígenos solubles del hígado (anti-SLA), que luego se halló que eran idénticos con anticuerpos previamente descritos contra el páncreas hepático (anti-LP) llamados anticuerpos anti-SLA/LP, conducen a la definición de un tercer subtipo, hepatitis autoinmune tipo 3 (HAI-3) (10). Sin embargo, la validez de estas subclasificaciones es cuestionable y sujeta a un debate en curso (11). HAI-1 representa casi el 90% de los casos. La HAI-2 inicia generalmente en la niñez y en la etapa adulta temprana; clínica e histopatológica con gravedad comúnmente aguda y avanzada; presenta frecuentes fallas de tratamiento y de tasas de recaída después de suspender el tratamiento. La HAI-3 posiblemente es más grave.

Se requiere biopsia de hígado para el diagnóstico de HAI, aunque no hay

características histológicas específicas que definan la HAI, pero las características típicas incluyen actividad de interfaz, rosetas hepatocelulares, emperipolesis e infiltrados de linfocitos/linfoplasmocíticos en el área portal, infiltración de células plasmáticas. Gurung y cols. demostraron que mientras que los gránulos hialinos, células de Kupffer, la prominencia de las células plasmáticas en los espacios portales y la inflamación de los linfocitos plasmáticos se asocian significativamente con HAI, la formación de rosetas y la emperipolesis carecen de importancia en comparación con la hepatitis crónica de otras etiologías (14). La biopsia hepática también ayuda a conocer la etapa de fibrosis que tenga el paciente.

## **Criterios diagnósticos**

Los criterios de diagnóstico para HAI se crearon como un sistema de puntuación diagnóstico de AIH del Grupo Internacional en 1993 (15) y revisado en 1999 (16). Más adelante se consideró demasiado complicado para el uso diario. Por otra parte, pacientes con HAI atípica (anticuerpos antimitocondriales positivos para HAI o anticuerpos antihepatitis virus C positivos para HAI) que requerían ser tratados, eran excluidos por la disminución de puntos. De este modo, en 2008 se propuso un sistema simplificado (18) basado en cuatro parámetros: autoanticuerpos (ANA o SMA), IgG elevada, histología hepática y ausencia de la hepatitis viral. Una puntuación >6 indica probable HAI y un puntaje >7 señala HAI definitiva. Hennes EM y cols. encontraron en su estudio que este sistema de puntuación con base en las curvas ROC tenía un 88% de sensibilidad y un 97% de especificidad (límite > o = 6) , y un 81% de sensibilidad y un 99% de especificidad (límite > o = 7) en el conjunto de validación (18). Otros autores comentan que el sistema de puntaje tiene una sensibilidad del 95%, especificidad del 90% y precisión del 92% (19-22).

## **Tratamiento**

El objetivo del tratamiento es que si el paciente se diagnostica en etapa temprana hay que evitar la progresión y si ya tiene cirrosis hay que procurar posponer las complicaciones. Se trata de lograr una remisión bioquímica con normalización de las aminotransferasas y de la IgG, así como histológica.

## Tratamiento de primera línea

La Asociación Americana para el estudio del Hígado (AASLD) recomienda predniso (lo) ne (hasta 1 mg/kg/día) en combinación con azatioprina, que demostraron normalización más rápida de transaminasas séricas en pacientes sin cirrosis (3, 23.) El trabajo de Manns MP y cols. es referido en las guías de la AASLD, al recomendar prednisona monoterapia (60 mg/día) o una combinación de prednisona (30 mg/día) y azatioprina (50 mg/día) (24). Las guías de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) sugieren 0.5-1 mg/kg/día predniso (lo) ne como tratamiento inicial, seguido de adicionar a las dos semanas azatioprina 50 mg/día (3). Pape y Alabama investigaron retrospectivamente una mayor dosis ( $\geq 0.5$  mg/kg/día) o una dosis inicial menor ( $< 0.5$  mg/kg/día) de predniso (lo) ne, observando que no afectó la tasa de normalización de las transaminasas y no hubo diferencia significativa entre los dos grupos (25). En las guías de la EASL se hace referencia al estudio de Manns MP y cols. fase IIb, prospectivo, doble ciego y aleatorizado de pacientes sin cirrosis en relación a la budesonida (9 mg/día) y azatioprina (1-2 mg/kg/día) administradas seis meses, comparándola con prednisona más azatioprina, encontrando que en el grupo de budesonida se normalizaron las transaminasas con mayor frecuencia y tuvo menos efectos secundarios con una remisión bioquímica del 47% frente al 18.4% en los pacientes que recibieron prednisona, aunque en ese momento no se contaba con datos histológicos de seguimiento (3, 26). En las mismas guías se señala que el tratamiento con budesonida (9 mg/día) más azatioprina se puede considerar en pacientes no cirróticos sin tratamiento previo, pacientes con enfermedad en estadio temprano y en los que se considere que puedan tener efectos secundarios los esteroides. Sin embargo, se tiene poca información sobre la reducción de la budesonida (3).

## Tratamiento de segunda línea

Liberal R y cols., en una encuesta entre expertos, apuntaron que el mofetil micofenolato (MMF) fue el que se empleó con mayor frecuencia como segunda línea de tratamiento (3, 27). Aunque no está oficialmente aprobado para HAI, ha demostrado que es eficaz y bien tolerado en varios estudios retrospectivos de pacientes con HAI que no respondieron o eran intolerantes a los corticosteroides (3). Zachou K y cols., en su estudio prospectivo, no controlado, para conocer la efectividad en la remisión y seguridad del MMF (1, 5-2 g/día) más prednisona en 59 pacientes no tratados previamente, encontraron el 88% respondedores y dos tuvieron que suspender el tratamiento por efectos secundarios (28). Hlivko JT y cols. utilizaron 2 g/día en dosis divididas y fue generalmente bien tolerado, pero hasta un tercio de los pacientes interrumpió el MMF debido a efectos secundarios (29). Otro fármaco que se ha usado por Sherman KE y cols. y Fernandes NF y cols. en pocos casos (seis pacientes) es ciclosporina a dosis de 2-3 mg/kg/día en dosis dividida, con respuesta del 80%(30, 31). El tacrolimus como terapia de rescate con pocos pacientes (9-13) o reporte de caso a dosis de 1 a 6 mg/día en pacientes con HAI refractaria, con intolerancia a otros inmunosupresores (32, 33) o graves (34), con normalización de las aminotransferasas en 12/13 pacientes en el primer caso y en 7/9 en los pacientes graves. Las guías de hepatitis autoinmune de la EASL hacen mención a otros fármacos que se han usado de forma anecdótica, como ciclofosfamida (1 a 1.5 mg/k/día), metotrexato (7.5 mg/semana), rituximab (1,000 mg dos semanas de diferencia) e infliximab (5 mg/kg en el día 0, semanas dos y seis, y luego cada cuatro u ocho semanas dependiendo en laboratorio y curso clínico), factor anti-necrosis tumoral (TNF), sirolimus, entre otros (3).

## Trasplante de hígado

Requerirán trasplante de hígado los pacientes con hepatitis autoinmune en etapa terminal o que presenten insuficiencia hepática aguda. Las tasas de supervivencia global a cinco años son del 76% al 79%, y a 10 años, del 67%

al 75% (35-37). La recurrencia de la hepatitis autoinmune en el injerto después del trasplante es común y difícil determinar la incidencia de hepatitis autoinmune recurrente, está en el rango del 7% al 42% (3).

## Referencias

1. Heneghan MA, Yeoman AD, Verma S, *et al.* Autoimmune hepatitis. *Lancet* 2013; 382: 1433-1444.
2. Jing Hieng Ngu, Blair Gearry R. and Malcolm Stedman C.A. Autoimmune Hepatitis in the East and the West. *Inflamm Intest Dis.* 2017 Apr; 1(4): 147-149.
3. European Association for the Study of the Liver: EASL Clinical Practice Guidelines: autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2015; 63: 971-1004.
4. Delgado JS, Vodonos A, Malnick S, Kriger O, Wilkof-Segev R, Delgado B, Novack V, *et al.*
5. Autoimmune hepatitis in southern Israel: a 15-year multicenter study. *J Dig Dis* 2013;14:611-618.
6. Tanaka A, Mori M, Matsumoto K, Ohira H, Tazuma S, Takikawa H. Increase trend in the prevalence and male-to-female ratio of primary biliary cholangitis, autoimmune hepatitis, and primary sclerosing cholangitis in Japan. *Hepatol Res* 2019;49:881-889.
7. Kim BH, Choi HY, Ki M, Kim KA, Jang ES, Jeong SH. Populationbased prevalence, incidence, and disease burden of autoimmune hepatitis in South Korea. *PLoS One* 2017;12:e0182391.
8. Koay LB, Lin CY, Tsai SL, *et al.* Type 1 autoimmune hepatitis in Taiwan: diagnosis using the revised criteria of the International Autoimmune Hepatitis Group. *Dig Dis Sci* 2006;51:1978-1984.
9. Munira Y Altarrah, Michael A Heneghan. Autoimmune hepatitis and overlap syndrome. *Medicine* 2019;47(12):791-795.
10. Czaja AJ, Doherty DG, Donaldson PT. Genetic bases of autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 2139-2150 [PMID: 12395884 DOI: 10.1023/A:1020166605016].
11. Manns M, Gerken G, Kyriatsoulis A, Staritz M, Meyer zum Büschenfelde KH. Characterisation of a new subgroup of autoimmune chronic active hepatitis by autoantibodies against a soluble liver antigen.

*Lancet* 1987;1:292-294.

12. Lohse AW, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2011;55:171-182.
13. Ngu JH, Geary RB, Frampton CM, Stedman CA. Mortality and the risk of malignancy in autoimmune liver diseases: a population-based study in Canterbury, New Zealand. *Hepatology* 2012;55:522-529.
14. Czaja AJ. Hepatocellular carcinoma and other malignancies in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2013;58:1459-1476.
15. Gurung A, Assis DN, McCarty TR, Mitchell KA, Boyer JL, Jain D. Histologic features of autoimmune hepatitis: a critical appraisal. *Hum Pathol* 2018;82:51-60.
16. Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology* 1993;18:998-1010.
17. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, *et al.* International Autoimmune.
18. Hepatitis Group report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31:929-938.
19. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, *et al.* Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008;48:169-176
20. Gatselis NK, Zachou K, Papamichalis P, Koukoulis GK, Gabeta S, Dalekos GN, *et al.* Comparison of simplified score with the revised original score for the diagnosis of autoimmune hepatitis: a new or a complementary diagnostic score? *Dig Liver Dis* 2010;42:807-812
21. Qiu D, Wang Q, Wang H, Xie Q, Zang G, Jiang H, *et al.* Validation of the simplified criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis in Chinese patients. *J Hepatol* 2011;54:340-347.
22. Yeoman AD, Westbrook RH, Al-Chalabi T, Carey I, Heaton ND, Portmann BC, *et al.* Diagnostic value and utility of the simplified International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) criteria in acute and chronic liver disease. *Hepatology* 2009;50:538-545
23. Czaja AJ. Performance parameters of the diagnostic scoring systems for autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008;48:1540-1548
24. Schramm C, Weiler-Normann C, Wiegand C, Hellweg S, Muller S, Lohse AW. Treatment response in patients with autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010;52:2247-2248.
25. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, *et al.* Diagnosis and management

of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010;51:2193-2213

26. Pape S, Gevers TJG, Belias M, *et al.* Predniso(lo)ne dosage and chance of remission in patients with autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:2068-2075.
27. Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W, Lurie Y, Rust C, Zuckerman E, *et al.* Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 2010;139:1198-1206
28. Liberal R, de Boer YS, Andrade RJ, *et al.* Expert clinical management of autoimmune hepatitis in the real world. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:723-732.
29. Zachou K, Gatselis N, Papadamou G, Rigopoulou EI, Dalekos GN. Mycophenolate for the treatment of autoimmune hepatitis: prospective assessment of its efficacy and safety for induction and maintenance of remission in a large cohort of treatment-naive patients. *J Hepatol* 2011;55:636-646.
30. Hlivko JT, Shiffman ML, Stravitz RT, Luketic VA, Sanyal AJ, Fuchs M, *et al.* A single center review of the use of mycophenolate mofetil in the treatment of autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1036-1040.
31. Sherman KE, Narkewicz M, Pinto PC. Cyclosporine in the management of corticosteroid-resistant type I autoimmune chronic active hepatitis. *J Hepatol* 1994;21:1040-1047.
32. Fernandes NF, Redeker AG, Vierling JM, Villamil FG, Fong TL. Cyclosporine therapy in patients with steroid resistant autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:241-248.
33. Aqel BA, Machicao V, Rosser B, Satyanarayana R, Harnois DM, Dickson RC. Efficacy of tacrolimus in the treatment of steroid refractory autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:805-809.
34. Larsen FS, Vainer B, Eefsen M, Bjerring PN, Adel Hansen B. Low-dose tacrolimus ameliorates liver inflammation and fibrosis in steroid refractory autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2007;13:3232-3236.
35. Yeoman AD, Westbrook RH, Zen Y, Maninchedda P, Portmann BC, Devlin J, *et al.* Early predictors of corticosteroid treatment failure in

icteric presentations of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2011;53:926–934.

- 36.** Adam R, Karam V, Delvart V, *et al.* Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe: a report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol* 2012;57:675–688.
- 37.** Singal AK, Guturu P, Hmoud B, Kuo YF, Salameh H, Wiesner RH. Evolving frequency and outcomes of liver transplantation based on etiology of liver disease. *Transplantation* 2013;95:755–760.
- 38.** The Japanese Liver Transplantation Society. Liver transplantation in Japan: registry by the Japanese Liver Transplantation Society. *Japanese J Transplant* 2015;52:134–147.

## Capítulo | 3

# Colangitis esclerosante primaria

Dra. Fátima Higuera de la Tijera



## Introducción

**L**a colangitis esclerosante primaria (CEP) corresponde a una enfermedad hepatobiliar crónica y colestásica, de etiología incierta que afecta la vía biliar intra y extrahepática, y que con el tiempo puede asociarse al desarrollo gradual de complicaciones, tales como cirrosis y deterioro de la función hepática, al punto de requerir trasplante hepático, sabiéndose que hasta el 25% de los pacientes puede presentar riesgo de recurrencia de la CEP en el injerto (1, 2). A pesar de investigaciones y protocolos extensos, su tratamiento es aún difícil, no hay terapias farmacológicas específicas que prevengan la formación de estenosis, progresión de fibrosis y desarrollo de hipertensión portal (1-3). Otras complicaciones de la CEP incluyen además deficiencia de vitaminas liposolubles, enfermedad ósea metabólica y desarrollo de neoplasias de la vía biliar y de colon (3).

## Epidemiología

Es una enfermedad rara, con incidencia de 0-1.3 por cada 100,000

habitantes/año y una prevalencia de 0-16.2 por cada 100,000 habitantes (4). La edad promedio al momento del diagnóstico suele ser alrededor de los 35-40 años y son los hombres (60-70%) quienes se ven afectados con mayor frecuencia (4-6). Hasta el 70% de los pacientes afectados por CEP manifestará además posteriormente enfermedad inflamatoria intestinal (EII), donde la colitis ulcerativa crónica idiopática en forma de pancolitis suele ser la presentación más común de esta enfermedad (7); sin embargo, del 5% al 10% de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal desarrollarán CEP a lo largo de su evolución(2); y en mujeres con enfermedad de Crohn, la CEP puede tener un curso subclínico (1).

## Fisopatología

La patogenia de la CEP no está aún bien definida, pero parece ser multifactorial, donde la exposición ambiental a un estímulo desconocido da como resultado una lesión de los colangiocitos mediada por una respuesta inmune aberrante y exagerada, predominantemente mediada por linfocitos T, que favorece la progresión de la enfermedad clínica en individuos inmunológica y genéticamente susceptibles (8).

Los antígenos leucocitarios humanos (HLA) clase I, II y III se asocian fuertemente al riesgo de CEP (los alelos HLA-B\*08, HLA-DRB1, y un locus cercano a NOTCH4, respectivamente); también el locus HLA en el cromosoma 6p21 contiene regiones que se han asociado a mayor susceptibilidad de padecer CEP (4).

Estudios de asociación de todo el genoma (GWAS, del inglés *genome-wide association studies*) han identificado a lo largo del todo el genoma 23 loci de riesgo significativo ( $p \leq 10^{-8}$ ), que posicionan a los procesos de tipo autoinmune el rol central de la patogénesis de la CEP (1). Genes de la vía de la interleucina-2 (IL-2) también se han relacionado con riesgo de CEP (4, 8).

Uno de los mecanismos que se hipotetiza puede contribuir al inicio del daño a colangiocitos es la disrupción de la microbiota y de los mecanismos de defensa de la mucosa intestinal, donde posiblemente una exposición continua a bacterias y sus productos bacterianos llevados hasta el hígado mediante la circulación enterohepática, así como la movilización de linfocitos T activados, favorece la lesión y destrucción de forma continua de los ductos biliares a través

de la acción de Mad-CAM-1 y CCL25 que se expresan en las células del endotelio vascular hepático. En fechas más recientes se ha propuesto que mecanismos de autofagia que acompañan al proceso de senescencia podrían también estar involucrados en la fisiopatología de la CEP (9).

Los principales mecanismos de protección de los colangiocitos contra los efectos potencialmente dañinos de los monómeros de ácidos biliares son aparentemente la secreción de bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ) con la formación de un "paraguas biliar de  $\text{HCO}_3^-$ ". Se ha planteado la hipótesis de que la estabilización del paraguas biliar de  $\text{HCO}_3^-$  puede ralentizar la progresión de las colangiopatías fibrosantes. En pacientes con CEP, este mecanismo de protección puede estar comprometido, ya que existe evidencia de variaciones en la secuencia genética del "Takeda G protein-coupled receptor 5" (TGR5), un receptor colangiocelular de ácidos biliares que promueve la secreción de cloruro y bicarbonato, además de la regulación a la baja de la proteína TGR5 en colangiocitos de pacientes con CEP. También las asociaciones con la CEP de otras variantes genéticas que codifican estabilizadores de la membrana colangiocítica apical de los colangiocitos sugieren defectos del paraguas biliar de  $\text{HCO}_3^-$  en la CEP (5).

## Presentación clínica e historia natural de la enfermedad

Existen tres subtipos principales de CEP en función de si afectan grandes o pequeños conductos, o si existe sobreposición con hepatitis autoinmune (HAI) (4, 9). (Ver Tabla 1).

Hasta el 50% o más de los casos se encuentran asintomáticos al momento del diagnóstico. Típicamente la enfermedad se sospecha en pacientes con factores de riesgo, por ejemplo EII, donde estudios de seguimiento demuestran elevación de marcadores de colestasis como la fosfatasa alcalina (FA) y la gamma-glutamilttransferasa (GGT) o por hallazgos colangiográficos típicos incluso en ausencia de alteraciones bioquímicas. Cuando ocurren síntomas, estos se caracterizan por cuadros colestásicos con presencia de ictericia, prurito, fatiga, dolor abdominal causado por obstrucción biliar, acolia, coluria. En casos de enfermedad hepática crónica avanzada en donde la cirrosis ya se ha establecido

es posible encontrar signos y síntomas de descompensación (hemorragia variceal, ascitis, encefalopatía) (2, 10). Descartar causas secundarias de colangitis es siempre relevante (2) (Ver Figura 1).

La colestasis rápidamente progresiva obliga a descartar la presencia de colangiocarcinoma y otra complicación a tener en cuenta en aquellos con estenosis dominantes es la colangitis bacteriana (10).

La CEP presenta un curso clínico con progresión continua e inevitable en donde el proceso colestásico y la inflamación son los mediadores principales del desarrollo del proceso fibro-obliterativo que culmina en el establecimiento de la cirrosis. Si bien el trasplante hepático es la única opción curativa de la CEP, las complicaciones postrasplante incluyen elevada frecuencia de rechazo celular agudo, recurrencia de la CEP, exacerbaciones de la EII. Dentro de la historia natural de la CEP, los síntomas y las alteraciones en las pruebas bioquímicas funcionales hepáticas suelen tener un curso fluctuante. También el curso clínico de la EII es variable y no presenta correlación con el comportamiento de la enfermedad hepática (Ver Figura 2).

**Tabla 1.** Subtipos Establecidos de CEP (4,9)

Subtipo	Características	Criterios para el diagnóstico	Hallazgos colangiográficos	Hallazgos histopatológicos
Clásico	Subtipo más frecuente, afecta al 90% de los pacientes con CEP	Hallazgos típicos en CRM o CPRE	Afecta conductos biliares pequeños y grandes	Infiltrado celular inflamatorio mixto, más intenso alrededor de los conductos biliares, inespecífico
Pequeños conductos	Poco frecuente, afecta al 5% de los pacientes con CEP	Elevación de fosfatasa alcalina sérica (más del doble) durante más de seis meses, exclusión de causas secundarias de colangitis, hallazgos histopatológicos	Afecta exclusivamente conductos pequeños, por lo que no son evidentes alteraciones típicas en los estudios colangiográficos (CRM o CPRE) con afección generalizada con zonas de	Fibrosis periductal concéntrica en forma de “capas de cebolla”, infiltrado celular inflamatorio mixto, más intenso alrededor de los conductos biliares, inespecífico

		sugestivos	estenosis alternantes con zonas de dilataciones que dan un aspecto “en rosario”	
Sobreposición con hepatitis autoinmune	Poco frecuente en adultos (5% de los casos de CEP), pero puede ocurrir hasta en el 35% de los niños afectados por CEP	Hallazgos bioquímicos, inmunológicos e histopatológicos concordantes con hepatitis autoinmune, además de hallazgos colangiográficos característicos de CEP, se deben excluir causas secundarias de colangitis	Afecta conductos biliares pequeños y grandes	Infiltrado linfoplasmocítico y hepatitis de interfase

Adaptado de: Lazaridis KN, LaRusso NF. Primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med* 2016;375:1161-70.

Isayama H, Tazuma S, Kokudo N, *et al.* Clinical guidelines for primary sclerosing cholangitis 2017. *J Gastroenterol* 2018;53(9):1006-34.

Abreviaturas: CEP, colangitis esclerosante primaria; CPRE, colangiografía pancreática retrograda endoscópica; CRM, colangiografía por resonancia magnética.

## Diagnóstico

### Pruebas serológicas

El patrón bioquímico característico es la presencia de colestasis (elevación predominante de FA y GGT), la elevación concomitante de aminotransferasas sugiere descartar sobreposición con HAI (2, 8).

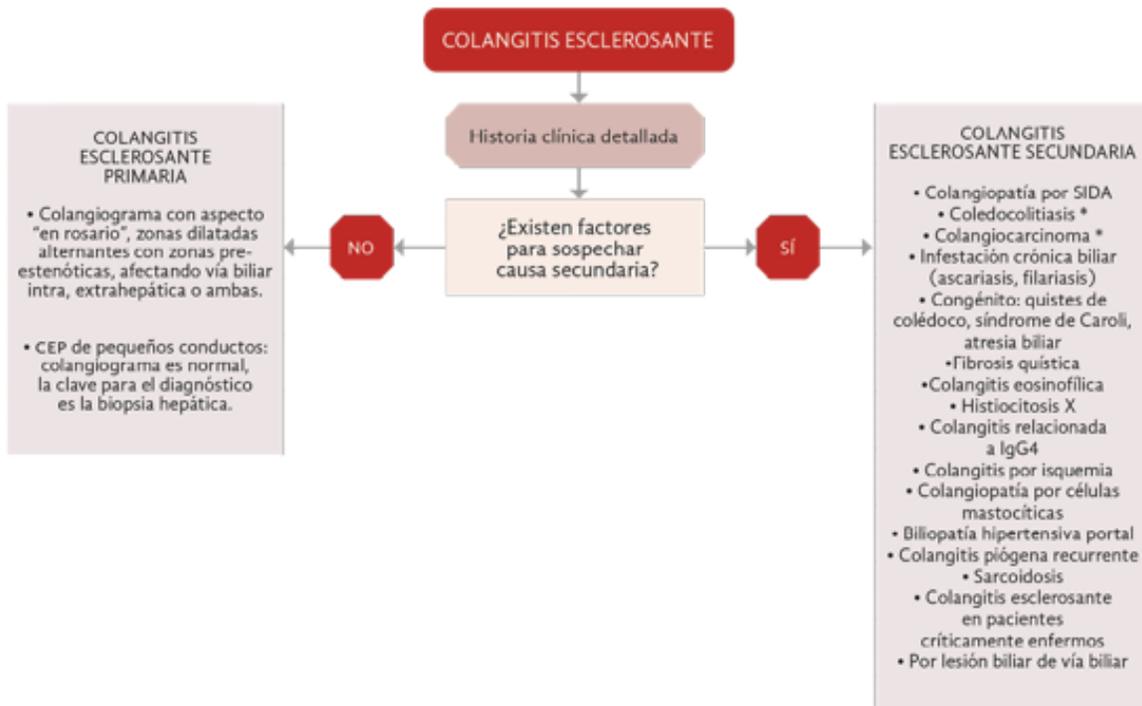
La hiperbilirrubinemia sugiere la posibilidad de enfermedad avanzada con desarrollo de cirrosis o presencia de estenosis dominantes (2, 8).

La elevación de inmunoglobulina G tipo 4 (IgG4) más de cuatro veces sobre el límite superior normal, 2 o >140mg/dL,3 así como una relación IgG4:IgG1>0.24 fuertemente sugiere colangitis asociada a IgG4 (2, 8).

No existen anticuerpos específicos de CEP. Se han encontrado anticuerpos

anticitoplasma de neutrófilos tipo p (con patrón de fluorescencia perinuclear [pANCA]) positivos en 26-94%, pero no son específicos y no reflejan pronóstico. La presencia de anticuerpos antinucleares (ANAs), anticuerpos antimúsculo liso (ASMA), elevación de IgG total sugieren sobreposición con HAI (2, 8).

**Figura 1.** Diagnóstico diferencial de la colangitis esclerosante primaria (2)



\* Pueden también ser consecuencia de CEP

CEP, colangitis esclerosante primaria. Modificado de: Dyson JK, Beuers U, Jones DEJ, *et al.* Primary sclerosing cholangitis. *Lancet* 2018;391:2547–2559. Available at: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30300-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30300-3).

## Radiología

La colangiografía por resonancia magnética es una técnica no invasiva, sin exposición a radiación, idealmente debe ser potenciada en T2, tiene una sensibilidad del 86% y especificidad del 94% para diagnóstico de CEP. Actualmente se ha convertido en el método de imagen de elección. Los hallazgos más comunes de CEP son (11-14):

- Dilatación de la vía biliar intrahepática (77%)

- Estenosis (64%)
- Patrón en rosario (36%)
- Estenosis de la vía biliar extrahepática (50%)
- Engrosamiento de la pared de la vía biliar (50%)
- La aparición de estenosis dominantes largas obliga a descartar colangiocarcinoma

Las estenosis dominantes se definen como aquellas que miden <1.5 mm en el conducto biliar común, <1.0 mm en los conductos hepáticos. Son muy comunes (45%) al momento del diagnóstico de CEP y a 7.1 años de seguimiento hasta el 51% de los pacientes con CEP desarrollarán nuevas estenosis dominantes (3).

La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) actualmente se reserva para casos de estenosis dominantes donde se requiere intervención terapéutica u obtención de tejido para descartar colangiocarcinoma.<sup>12</sup> La clasificación de Amsterdam por CPRE sirve para describir los hallazgos colangiográficos intra-extrahepáticos en pacientes con CEP (13) (Ver Tabla 2).

## Biopsia hepática

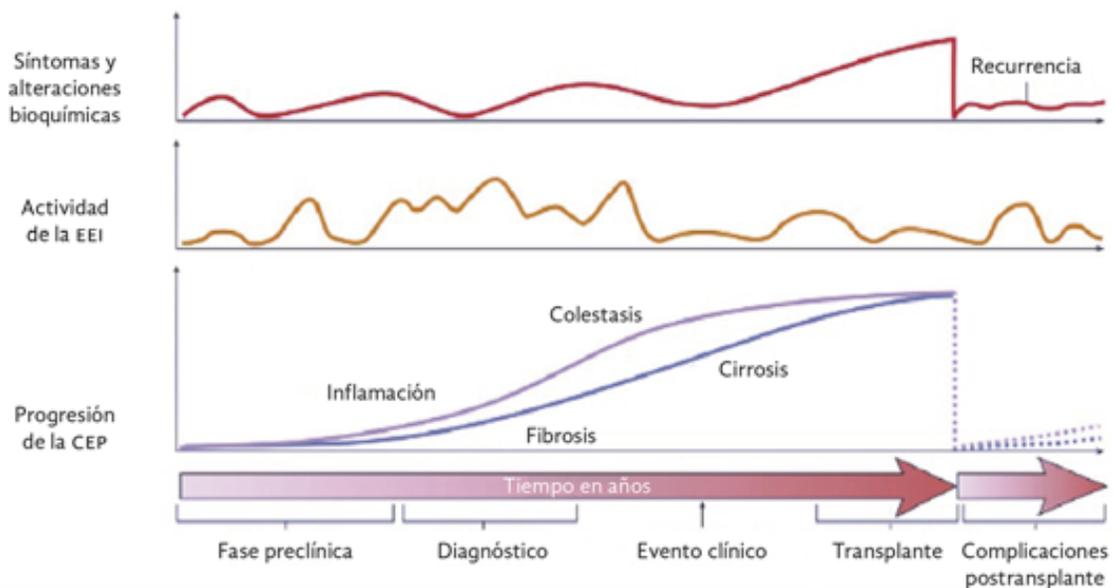
La biopsia hepática no se recomienda de forma rutinaria, debe valorarse ante sospecha de CEP donde la colangiografía es normal, en la que la variante de “conductos pequeños” puede estar presente. También es útil ante sospecha de sobreposición con HAI, en donde resulta importante para poder decidir si el paciente podría beneficiarse además de terapia con inmunosupresores o esteroides (3). Los pacientes con CEP de pequeños conductos tienen mejor pronóstico (infrecuente progresión a cirrosis y descompensación, mejor sobrevida y mínimo riesgo de desarrollo de colangiocarcinoma) que aquellos con más variante que afecta a conductos biliares grandes; sin embargo, se sabe que hasta alrededor del 25% de estos pacientes con CEP de pequeños conductos evolucionarán a la afección clásica de la CEP (15, 16).

La CEP se caracteriza histológicamente por daño, atrofia y pérdida de conductos biliares. Los conductos más pequeños se ven afectados por la obstrucción resultante y desaparecen gradualmente (ductopenia). La característica histopatológica de la CEP es la fibrosis periductal concéntrica (“piel de cebolla”), que ocasiona estenosis gradual hasta llegar a la obliteración

de los pequeños conductos biliares, dejando una cicatriz fibrosa en el conducto biliar. Sin embargo, este hallazgo característico se encuentra en menos del 15% de los pacientes con CEP.

Con frecuencia, los hallazgos son inespecíficos y deben interpretarse junto con la información clínica y radiológica del paciente (17).

**Figura 2.** Historia natural de la colangitis esclerosante primaria y comorbilidades asociadas (1)



Los síntomas y las alteraciones en las pruebas bioquímicas funcionales hepáticas suelen tener un curso fluctuante. También el curso clínico de la EII es variable y no presenta correlación con el comportamiento de la enfermedad hepática. La CEP presenta un curso clínico con progresión continua e inevitable, en donde el proceso colestásico y la inflamación son los mediadores principales del desarrollo del proceso fibro-obliterativo que culmina en el establecimiento de la cirrosis. El periodo preclínico es variable, pero en general suele ser prolongado; una vez que ocurren eventos clínicos, estos suelen caracterizarse por cuadros colestásicos. El trasplante hepático es la única opción curativa de la CEP; sin embargo, las complicaciones postrasplante incluyen elevada frecuencia de rechazo celular agudo, recurrencia de la CEP, exacerbaciones de la EII.

CEP, colangitis esclerosante primaria; EII, enfermedad inflamatoria intestinal.

Adaptado de: Karlsen TH, Folseraas T, Thorburn D VM. Primary sclerosing cholangitis-a comprehensive review. *J Hepatol* 2017;67:1298-1323.

## Pronóstico

De acuerdo con las guías de la Sociedad Británica de Gastroenterología (BSG) sobre CEP, el grado de fibrosis hepática y la presencia de cirrosis es un factor pronóstico cardinal en pacientes con CEP; respecto a determinar el grado de fibrosis hepática, se recomiendan preferentemente los métodos no invasivos

(13). Los puntos de corte para definir cada estadio de fibrosis mediante elastografía de transición en pacientes con enfermedades colestásicas son mayores a los determinados para otras etiologías: fibrosis grado 1 (F1) <7.1 kPa, F2 7.1–11.2 kPa, F3 11.2–17.4 kPa, F4 >17.5 kPa. Los pacientes con CEP y cirrosis establecida requieren escrutinio de varices esofágicas y hepatocarcinoma semejante a pacientes con cirrosis por otras causas (18).

Tanto la BSG como la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD) no recomiendan el uso de scores clínicos con el objeto de estimar el pronóstico individual de cada paciente respecto a la necesidad de trasplante o mortalidad, ya que aún requieren mayor validación (13, 19). Sin embargo, uno de los más consistentes en la práctica clínica, para estimar la supervivencia de pacientes con CEP a cuatro años de seguimiento, es el modelo revisado propuesto por investigadores de la Clínica Mayo (20), disponible en <https://www.mayoclinic.org/medical-professionals/transplant-medicine/calculators/the-revised-natural-history-model-for-primary-sclerosing-cholangitis/itt-20434725>

Otros factores considerados de mal pronóstico en pacientes con CEP son la presencia de estenosis biliares intra o extrahepáticas extensas, estenosis dominantes, colangitis recurrente, presencia de colitis ulcerativa, evidencia de disfunción en la síntesis hepática, presencia de cirrosis e hipertensión portal clínicamente significativa (2).

Factores relacionados con un buen pronóstico en pacientes con CEP son: sexo femenino, juventud al momento del diagnóstico, cifras normales de FA (con o sin ácido ursodesoxicólico [AUDC]), CEP de pequeños conductos, sobreposición con HAI (mejor pronóstico que el tipo clásico de CEP, pero peor pronóstico que HAI aislada) (2).

**Tabla 2.** Clasificación de Amsterdam, hallazgos colangiográficos por CPRE en pacientes con CEP(14).

Tipo	Intrahepático	Extrahepático
0	Sin anomalías visibles	Sin anomalías visibles
I	Múltiples cambios en el calibre, dilatación mínima	Irregularidades leves en el trayecto del conducto, sin

		estenosis
II	Múltiples estenosis, dilataciones saculares, disminución en arborización	Estenosis segmentarias
III	Solo llenado con contraste de ramas centrales a pesar de una adecuada presión de llenado, imagen severa en forma de "árbol podado"	Estenosis que afectan casi la totalidad de la longitud del conducto
IV	-	Márgenes extremadamente irregulares. Imágenes semejantes a divertículos

CEP, colangitis esclerosante primaria; CPRE, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica

Adaptado de: Selvaraj EA, Culver EL, Bungay H, Bailey A, Chapman RW, Pavlides M. Evolving role of magnetic resonance techniques in primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2019;25(6):644-58.

## Tratamiento y vigilancia

**Médico:** No existe un tratamiento específico para la CEP. La administración de AUDC a dosis de 13 a 15 mg/kg/día ha demostrado mejorar el perfil bioquímico, pero no se ha verificado correlación con mejoría clínica; dosis más elevadas de entre 17 a 23 mg/kg/día mejoran el perfil bioquímico y esto se ha asociado a mejor pronóstico para pacientes con CEP. Si bien faltan más estudios para validar el uso de AUDC, la mayoría de los clínicos suele utilizar dosis de alrededor de 20 mg/kg/día (3). Dosis superiores a 28 mg/kg/día deben evitarse, ya que se han asociado a descompensación de la función hepática en pacientes con CEP (3, 5).

Otros fármacos que podrían ser potenciales para tratar la CEP (5), pero que requieren validación, se muestran en la Tabla 3.

**Endoscópico:** La dilatación con balón mediante CPRE es útil y de elección en pacientes con estenosis dominantes, en donde además es importante tomar citología y biopsias, así como realizar hibridización con fluorescencia *in situ* (FISH) para descartar colangiocarcinoma. La profilaxis con antibióticos es recomendable en pacientes que se someterán a CPRE para evitar la colangitis bacteriana post-CPRE. En estenosis severas puede colocarse un stent durante corto tiempo. El drenaje percutáneo por radiología intervencionista es una

opción cuando la CPRE no es factible. El drenaje y reconstrucción quirúrgica de la vía biliar ha caído en desuso, ya que se asocia con cicatrización y fibrosis extensa que dificulta el abordaje quirúrgico en caso de ser necesario el trasplante hepático (3).

**Manejo de condiciones asociadas:** considerar suplementar vitaminas liposolubles, control óptimo de prurito (colestiramina de 4 a 16 g/día), estimar el riesgo incrementado de osteopenia/osteoporosis y vigilar con densitometría ósea basal y al menos de dos a cuatro años posteriormente, el suplemento con calcio, vitamina D y manejo con bifosfonatos debe indicarse en caso de alteraciones óseas. Debido a la alta asociación entre CEP y EII se debe practicar una colonoscopia basal y posteriormente anual a cada cinco años, monitorizando por el riesgo adicional de cáncer de colon dependiendo de los hallazgos normales o patológicos en la colonoscopia basal. En caso de EII, instaurar el manejo específico oportuno para el control de esta patología (3, 5, 8, 10, 21).

**Trasplante hepático:** es la única opción curativa en pacientes con desarrollo de cirrosis descompensada; la recurrencia de CEP postrasplante debe tomarse en cuenta.(3, 10).

**Escrutinio y vigilancia de neoplasias:** El colangiocarcinoma es la neoplasia más frecuente en pacientes con CEP. Con una incidencia del 20% en esta población de enfermos a lo largo de la vida, padecer CEP representa un riesgo de 400 a 1,500 veces mayor en comparación con la población general.<sup>21</sup> Se sugiere, por tanto, escrutinio entre seis y doce meses con ultrasonido o CRM y determinación de Ca19-9 (3).

El cáncer colorrectal tiene una incidencia del 20% al 30% entre quienes padecen CEP más EII, es decir, diez veces mayor riesgo en comparación con la población general y cuatro veces mayor riesgo en comparación con quienes solo padecen EII pero no CEP (21). La colonoscopia basal debe ser indicada en todos los pacientes con CEP; si hay datos de EII, vigilar anualmente con colonoscopia y si este estudio es normal puede diferirse a entre dos y cinco años (3, 21).

El carcinoma hepatocelular tiene una incidencia del 0.3% al 2.8% en pacientes con CEP y cirrosis. En estos casos, el escrutinio semestral con ultrasonido y alfafetoproteína sérica es importante (21).

El carcinoma de vesícula biliar tiene una incidencia del 1% al 3.5% y 10 veces

mayor riesgo en CEP comparado con la población general (21). La colecistectomía debe efectuarse en caso de pólipos >8 mm para evitar el desarrollo de cáncer de vesícula biliar (3).

**Tabla 3.** Fármacos potenciales que se encuentran en evaluación para tratar la CEP (5).

Fármaco	Mecanismo de acción	Principales resultados
norAUDC	Inducción de coleresis rica en bicarbonato, fortalecimiento del “paraguas biliar de HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ”	Reducción dosis-dependiente de FA, GGT, AST y ALT
Ácido obeticólico	Agonista del FXR, tipo esteroideo	Reducción dosis-dependiente de FA, sin cambios en marcadores de fibrosis
Cilofexor	Agonista del FXR, tipo no esteroideo	Reducción dosis-dependiente de FA, AST, ALT y marcadores de fibrosis
Aldafermina	Análogo del FGF19, regulación a la baja de la síntesis de ácidos biliares	Reducción de AST, ALT y marcadores de fibrosis, pero sin efecto en FA
Bezafibrato	Agonista de PPAR, reduce síntesis de ácidos biliares y favorece secreción de fosfolípidos	Reducción de FA y mejoría del prurito
Vancomicina	Modula la microbiota intestinal, efectos antiinflamatorios	Reducción de FA, reducción en el score de Mayo y mejoría en síntomas

ALT, alanino aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa; CEP, colangitis esclerosante primaria; FA, fosfatasa alcalina; FGF19, factor de crecimiento de fibroblastos 19; FXR, receptor farnesoide X; GGT, gama glutamiltransferasa; HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, bicarbonato; PPAR, receptor activado por proliferador de peroxisomas.

Adaptado de: Prokopić M, Beuers U. Management of primary sclerosing cholangitis and its complications: an algorithmic approach. *Hepatol Int* 2021;15:6-20.

## Conclusiones

Si bien la CEP es una enfermedad poco frecuente y compleja, es importante conocerla y saber identificarla, ya que es un padecimiento a considerar en el diagnóstico diferencial de la colestasis tanto intra como extrahepática. Su diagnóstico es complejo y requiere un alto índice de sospecha y apoyo multidisciplinario, donde los hallazgos radiológicos o histopatológicos son cardinales para definir la enfermedad posterior a una exhaustiva búsqueda y descarte de causas secundarias que pueden semejarse a esta entidad. Si bien no existe tratamiento específico, el AUDC debe considerarse, sin olvidar atender las comorbilidades asociadas a la CEP que requieren un manejo y vigilancia integral.

## Referencias

1. Karlsen TH, Folseraas T, Thorburn D VM. Primary sclerosing cholangitis-a comprehensive review. *J Hepatol* 2017;67:1298-323.
2. Dyson JK, Beuers U, Jones DEJ, *et al.* Primary sclerosing cholangitis. *Lancet*.2018;391:2547-59.
3. Lindor KD, Kowdley KV, Harrison ME; American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: Primary Sclerosing Cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2015;110(5):646-59.
4. Lazaridis KN, LaRusso NF. Primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med* 2016;375:1161-70.
5. Prokopič M, Beuers U. Management of primary sclerosing cholangitis and its complications: an algorithmic approach. *Hepatol Int* 2021;15:6-20.
6. Hirschfield GM, Karlsen TH, Lindor KD AD. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet* 2013;382:1587-99.
7. Loftus EV, Harewood GC, Loftus CG, *et al.* PSC-IBD: a unique form of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. *Gut*. 2005;54:91-6.
8. Fricker ZP, Lichtenstein DR. Primary Sclerosing Cholangitis: A Concise Review of Diagnosis and Management. *Dig Dis Sci* 2019;64(3):632-42.
9. Isayama H, Tazuma S, Kokudo N, *et al.* Clinical guidelines for primary sclerosing cholangitis 2017. *J Gastroenterol* 2018;53(9):1006-34.
10. European Association for the Study of the Liver.EASL clinical practice guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009; 51: 237-67.
11. Khoshpouri P, Habibabadi RR, Hazhirkarzar B, Ameli S, Ghadimi M, Ghasabeh MA, Menias CO, Kim A, Li Z, Kamel IR. Imaging Features of Primary Sclerosing Cholangitis: From Diagnosis to Liver Transplant Follow-up. *Radiographics* 2019;39(7):1938-64.
12. Bhat P, Aabakken L. Role of Endoscopy in Primary Sclerosing Cholangitis. *Clin Endosc*. 2021;54(2):193-201.
13. Chapman MH, Thorburn D, Hirschfield GM, *et al.* British Society of

Gastroenterology and UK-PSC guidelines for the diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2019;68(8):1356-78.

14. Selvaraj EA, Culver EL, Bungay H, Bailey A, Chapman RW, Pavlides M. Evolving role of magnetic resonance techniques in primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2019;25(6):644-58.
15. Zein CO. Primary sclerosing cholangitis. *Clin Liver Dis* 2013;17(2):211-27.
16. Williamson KD, Chapman RW. Primary sclerosing cholangitis. *Dig Dis* 2014;32(4):438-45.
17. Silveira MG, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis. *Can J Gastroenterol* 2008;22(8):689-98.
18. Younossi ZM, Bernstein D, Shiffman ML, *et al.* Diagnosis and Management of Primary Biliary Cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2019;114(1):48-63.
19. Chapman R, Fevery J, Kalloo A, Nagorney DM, Boberg KM, Shneider B, Gores GJ; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2010 Feb;51(2):660-78.
20. Kim WR, Therneau TM, Wiesner RH, *et al.* A revised natural history model for primary sclerosing cholangitis. *Mayo Clin Proc* 2000;75(7):688-94.
21. Fung BM, Lindor KD, Tabibian JH. Cancer risk in primary sclerosing cholangitis: Epidemiology, prevention, and surveillance strategies. *World J Gastroenterol* 2019;25(6):659-671.

## Capítulo | 4

# Colangitis autoinmunes

Dr. Daniel Erasmo Meléndez Mena, Dr. Nicolás Moreno Aguilar y  
Dra. Rosy Nayeli Carmona Pichardo



## Colangitis autoinmunes

Las enfermedades autoinmunes del tracto biliar incluyen la colangitis biliar primaria (CBP), la colangitis esclerosante primaria (CEP) y otras menos comunes como la colangitis esclerosante relacionada a IGG4 (CS-IgG4). De ellas, el prototipo de enfermedad hepática autoinmune es la CBP (1).

## Colangitis biliar primaria

La CBP (antes conocida como cirrosis biliar primaria) es la enfermedad hepática autoinmune más común; como una enfermedad de por vida, se refleja histopatológicamente por una lesión crónica impulsada por el sistema inmunológico en el pequeño conducto biliar (2).

## Epidemiología

La CBP se considera una enfermedad relativamente rara (prevalencia <50/100,000) que históricamente se ha informado predominantemente en mujeres blancas de 40 a 50 años.

La incidencia ajustada por edad entre 1975 y 1995 por 100,000 personas-año durante ese periodo fue de 4.5 para las mujeres, 0.7 para los hombres y 2,7 en general. La prevalencia ajustada por edad y sexo por 100,000 personas en 1995 fue de 65.4 para las mujeres, 12.1 para los hombres y 40.2 en general. En un análisis más reciente, se ha encontrado que de 2004 a 2014 la prevalencia aumentó de 21.7% a 39.2% en Estados Unidos. Los datos del estudio más amplio del Reino Unido, en el noreste de Inglaterra, sugieren una prevalencia de enfermedad de 35/100,000, con una incidencia anual de 2-3/100,000. La prevalencia de CBP es asimétrica dentro de la población con tasas marcadamente más altas en mujeres que en hombres. Cada vez hay más pruebas de que se puede observar en la mayoría de las regiones del mundo (3, 4).

## Fisiopatología

La patogenia de la enfermedad se produce a través de la interacción de las vías inmunitaria y biliar, lo que conduce a una lesión de las células epiteliales biliares (BEC) y finalmente progresa a un ciclo crónico de colestasis y fibrosis hepática.

Los mecanismos epigenéticos (incluidos los micro ARN y la hipermetilación del promotor) inducen la regulación negativa del intercambiador de aniones 2 de  $\text{HCO}_3^-$  (AE2), tanto en colangiocitos como en linfocitos. El AE2 es el principal intercambiador de  $\text{HCO}_3^-$  que se expresa en las células epiteliales biliares (BEC) y regula el pH intracelular y la secreción biliar de  $\text{HCO}_3^-$ , lo que da como resultado un aumento en bicarbonato en la superficie apical de los colangiocitos que protege a las BEC de los ácidos biliares (BA) hidrófobos tóxicos. La regulación a la baja de AE2 conduce a un ambiente intracelular alcalino detectado por la adenililciclase (sAC) intracelular soluble, que facilita la acidificación de las sales biliares (BAH) debido al microambiente de la superficie celular rica en hidrógeno, haciéndolas más hidrófobas y permeables a la membrana celular y, por lo

tanto, sensibilizando a las BEC a la apoptosis como resultado de la exposición a BA tóxicos y que conduce a la subunidad E2 modificada expuesta del complejo piruvato deshidrogenasa mitocondrial (PDC-E2) dentro de una ampolla apoptótica que perpetúa la lesión biliar focalizada. Esta alteración también puede afectar a la mitofagia, especialmente en mujeres (en quienes el medio endolisosómico es más ácido que en los hombres). La mitofagia deteriorada conduciría a estrés oxidativo, acumulación de mitocondrias defectuosas, sobreexpresión de PDC-E2 y presentación de antígenos mitocondriales en el sistema inmunológico. Estos cambios conducen a daño celular inmunomediado, especialmente en individuos con predisposición genética a la autoinmunidad. Por otro lado, la deficiencia de AE2 en los linfocitos, particularmente en las células T CD8, puede contribuir a mejorar las respuestas de las células T autorreactivas.

La respuesta autoinmune de las células T que sigue se caracteriza por daño al epitelio biliar que recubre los conductos biliares intrahepáticos, lo que produce inflamación, cicatrización y destrucción de los conductos biliares interlobulillares y septales. Esto lleva a una fuga de bilis a través de los conductos biliares hacia el parénquima hepático. Los hepatocitos son lesionados por sales biliares seguidas de necrosis, apoptosis y conducen a fibrosis y cirrosis.

Los anticuerpos antimitocondriales (AMA), que son altamente específicos de la enfermedad, están dirigidos contra la familia de complejos multienzimáticos de la 2-oxoácido deshidrogenasa ubicados en la membrana mitocondrial interna, cuyo objetivo principal es la subunidad E2 del complejo piruvato deshidrogenasa (4, 5, 6).

## Manifestaciones clínicas

**Prurito.** El prurito se presenta entre el 20% y el 70% de los pacientes y no se relaciona con el grado de anomalías de laboratorio, la duración de la enfermedad o la gravedad histológica. La presentación clásica es que se trate de prurito predominante en las palmas y plantas, y empeora por la noche. Un paciente con CBP y prurito debe ser evaluado en busca de lesiones cutáneas y, si es necesario, derivado a un dermatólogo para descartar otras

afecciones. El tratamiento del prurito es importante en los pacientes con CBP para mejorar el estado de ánimo, la calidad del sueño y el funcionamiento social. Es posible que sea necesario administrar las resinas de intercambio aniónico dos veces al día y dosificarlas por separado de otros medicamentos a las cuatro horas. Si no se tolera la colestiramina, el colesevelam es una opción, pero los datos son limitados. La rifampicina es eficaz, pero el riesgo de toxicidad hepática requiere la monitorización de las pruebas de función hepática y se debe informar al paciente de los riesgos hepáticos. Hay otros fármacos disponibles, como la naltrexona y la sertralina, pero la base de pruebas para estos fármacos no es sólida. Finalmente, es importante señalar que la UDCA no alivia el prurito y puede exacerbarlo.

**Fatiga.** En pacientes con CBP y fatiga es importante excluir o identificar y manejar las posibles causas de esta, como anemia, depresión, trastornos del sueño, hipotiroidismo y medicamentos que pueden causar o contribuir a la fatiga (como un exceso de medicamentos antihipertensivos). Se debe alentar a los pacientes a que mantengan una actividad física regular. Se ha utilizado modafinilo de 100 a 200 mg, pero la evidencia es limitada (4).

**Dolor abdominal.** El dolor en el cuadrante superior derecho se encuentra en aproximadamente el 17% de los pacientes. Por lo general, es de carácter inespecífico, no de naturaleza progresiva, no se correlaciona bien con el estadio de la enfermedad o la hepatomegalia.

**Otras condiciones autoinmunes.** Hay tres enfermedades autoinmunes principales que aparecen en la CPB: síndrome de Sjögren, síndrome de CREST (calcinosis, Raynaud, disfunción esofágica, esclerodactilia y telangectasias) y esclerodermia.

El examen físico en la enfermedad en estadio temprano suele ser normal, aunque pueden observarse hepatomegalia, excoriaciones, xantelasma y xantoma. La ictericia es un hallazgo tardío en pacientes con enfermedad hepática avanzada. El aumento de los depósitos de melanina que causan hiperpigmentación es menos común (7, 8).

Todos estos estudios proporcionan evidencia de enfermedad progresiva en una proporción sustancial de pacientes, entre 36% y 89%, que se vuelven

sintomáticos durante periodos de seguimiento promedio que van de 4.5 a 17.8 años y una mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta la aparición de síntomas entre 2 y 4.2 años (7).

## Diagnóstico

El diagnóstico generalmente se basa en la presencia de al menos dos de los siguientes criterios:

- Evidencia bioquímica de colestasis con elevación de fosfatasa alcalina (FA).
- Presencia de AMA.
- Evidencia histopatológica de colangitis no supurativa y destrucción de conductos biliares pequeños o medianos si se realiza una biopsia.

Este debe sospecharse en el contexto de colestasis crónica después de excluir otras causas de enfermedad hepática, particularmente en una mujer de mediana edad con una elevación inexplicable de la FA sérica. El diagnóstico se confirma en gran medida con pruebas de AMA. Se puede utilizar una biopsia de hígado para corroborar aún más el diagnóstico, pero rara vez se necesita.

**Pruebas bioquímicas hepáticas.** La mayoría de pacientes tienen pruebas hepáticas anormales que incluyen elevaciones de FA, elevaciones leves de la actividad de las aminotransferasas y niveles elevados de inmunoglobulinas (principalmente IgM). En pacientes sin cirrosis, el grado de elevación de la FA está estrechamente relacionado con la gravedad de la ductopenia y la inflamación.

**Autoanticuerpos.** El AMA se encuentra en el 95% de los pacientes con CBP. Los anticuerpos antinucleares y los anticuerpos contra el músculo liso se encuentran en casi la mitad.

Histológicamente, se caracteriza por una colangitis crónica no supurativa que afecta principalmente a los conductos biliares interlobulillares y

septales. Cuando las lesiones focales muestran cambios inflamatorios intensos y necrosis alrededor de los conductos biliares, a menudo se utiliza el término "lesión del conducto florido". En las características histológicas típicamente se describen cuatro grados, descritos por Nakanuma y col.

**Estudios de imagen.** Su obtención es obligatoria en todos los pacientes con evidencia bioquímica de colestasis. Si el diagnóstico es incierto, puede ser necesaria una colangiografía, preferentemente con resonancia magnética no invasiva o por vía endoscópica, para excluir la colangitis esclerosante primaria u otras enfermedades de las vías biliares. Sin embargo, no son necesarias para el diagnóstico (8, 7).

## Tratamiento

**Ácido ursodesoxicólico (UDCA).** A una dosis de 13 a 15 mg/kg/día es la terapia de primera línea para la CBP. Se inicia de forma gradual y generalmente se administra en dos dosis divididas, aunque se puede administrar una vez al día para mejorar el cumplimiento, especialmente a la hora de acostarse. Los mecanismos de acción propuestos del AUDC son múltiples e incluyen propiedades coleréticas, citoprotectoras, antiinflamatorias e inmunomoduladoras. Ha demostrado la capacidad de producir una reducción en la necesidad de trasplante de hígado para CBP. Los pacientes con estadio histológico más temprano generalmente responden más favorablemente al UDCA que los pacientes con enfermedad avanzada. En casos de uso concomitante con colestiramina, este debe administrarse al menos 60 minutos antes o cuatro horas después. La respuesta al tratamiento se controla mediante valores bioquímicos hepáticos. Específicamente, la FA sérica y la bilirrubina total predicen los resultados en este contexto. La FA sérica menos del doble del límite superior de lo normal con tratamiento es un predictor confiable de la respuesta al tratamiento y el nivel de bilirrubina el mejor predictor de supervivencia. Se recomienda que se evalúe la respuesta al año del inicio del tratamiento; para ello se sugiere utilizar sistemas de puntuación (UK-PBC, GLOBE), los cuales identifican riesgo de progresión a muerte o trasplante y que pueden beneficiarse con terapia adyuvante.

El ácido obeticólico, un agonista del receptor farnesoide X, es otros de los fármacos aprobados para usarse en combinación con UDCA para los pacientes que tienen respuesta inadecuada tras al menos un año de tratamiento o como monoterapia para aquellos pacientes intolerantes a UDCA.

**Tratamiento complementario.** En el seguimiento, los pacientes deben ser valorados con TSH anualmente, densitometría mineral ósea cada dos años (debido a que la colestasis crónica aumenta el riesgo de osteopenia), niveles de vitaminas A, D, E y tiempo de protrombina anualmente, independientemente del seguimiento correspondiente en caso de presentar cirrosis.

Los pacientes con manifestaciones de CBP en etapa terminal deben ser remitidos para un trasplante de hígado cuando su puntuación en el modelo de enfermedad hepática en etapa terminal excede 14 (7, 9).

## Colangitis esclerosante primaria

La colangitis esclerosante primaria (CEP), es una enfermedad hepática crónica, progresiva e inmunomediada que se caracteriza por inflamación, fibrosis y destrucción de los conductos biliares tanto intrahepáticos como extrahepáticos, provocando colestasis, estenosis multifocales de los conductos biliares, fibrosis que puede progresar a cirrosis, hipertensión portal y descompensación hepática (10, 11).

Existen variantes de la enfermedad como la CEP de conductos pequeños, con características colestásicas e histológicas típicas de CEP, pero conductos biliares normales en la colangiografía; la colangitis esclerosante secundaria es un proceso de estenosis biliar multifocal similar, pero por causas conocidas como obstrucción biliar a largo plazo, infección e inflamación que conlleva la destrucción de los conductos biliares y cirrosis biliar secundaria, o bien los síndromes de sobreposición con otras enfermedades hepática inmunomediadas como la hepatitis autoinmune (HAI). (10, 12)

## Epidemiología

Es una enfermedad rara, se desconoce su prevalencia en México, solo existen reportes de casos. A nivel mundial se estima una incidencia de 0.91 a 1.3 por 100,000 personas-año y prevalencia de 1-16 por 100,000 personas-año. En cuanto a CEP de conducto pequeño es aún más baja, de aproximadamente 0.15 por 100,000 personas-año (11, 13). Es más frecuente en hombres, con proporción 2:1, con diagnóstico entre la tercera y cuarta década de la vida (12, 14). Regularmente, del 60% al 80% de los pacientes con CEP cursa con enfermedad inflamatoria intestinal (EII), predominio de colitis ulcerativa y viceversa, el 8% con EII está afectado por CEP (12). Además, la CEP se asocia a mayor riesgo de neoplasias gastrointestinales, principalmente colangiocarcinoma (CCA) y cáncer colorrectal (CCR) (13).

## Fisiopatología

De manera general, se inicia la cascada de eventos fisiopatológicos con la susceptibilidad genética, con más de 20 genes asociados a mayor riesgo, los hallazgos más comunes se localizan dentro del complejo del antígeno leucocitario humano (HLA) en el cromosoma 6, por lo que refuerza el involucramiento de respuestas inmunes adaptativas. Además existe una interacción entre intestino e hígado que da como resultado un flujo continuo de bacterias hacia la vena porta, provocando exposición a antígenos desencadenantes de inflamación crónica, fibrosis y daño del epitelio biliar (15).

## Manifestaciones clínicas

Se puede cursar asintomático y suele diagnosticarse encontrando de manera incidental colestasis, con predominio de elevación de fosfatasa alcalina, no obstante, la evolución es variable e impredecible, y cuando los síntomas aparecen, los más frecuentes son prurito y fatiga, traduciendo peor pronóstico y progresión de la enfermedad, la cual en la mayoría de los pacientes es inevitable (10, 12). Como se ha mencionado, la asociación más frecuente es con la EII, pero el comportamiento de la enfermedad intestinal

es variable y no se correlaciona con las manifestaciones hepáticas, sin embargo, todos los pacientes con CEP deben someterse a pruebas de detección de EII con colonoscopia y toma de biopsias al diagnóstico y posteriormente anual, si es que se confirma el diagnóstico (12, 13).

## Diagnóstico

No existen anticuerpos de diagnóstico, los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos perinucleares atípicos son positivos entre el 26% y el 94% de los pacientes con CEP, pero no son específicos ni predicen pronóstico, sin embargo, se realizan en el contexto de paciente con colestasis para excluir colangitis esclerosante secundaria (asociado a IgG4) (12, 15); a su vez, se efectúa colangiografía por resonancia magnética (CRM), el método diagnóstico de elección, con sensibilidad de  $\geq 80\%$  y especificidad de 87%-94%, los hallazgos característicos son estenosis anulares cortas, multifocales, que alternan con segmentos normales o levemente dilatados que producen un patrón en "perlas o arosariado"; aproximadamente en el 45% de los casos se desarrollan estenosis biliares dominantes, definidas como estenosis del colédoco  $< 1.5$  mm o estenosis  $< 1$  mm de diámetro de los conductos hepáticos, en las cuales la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) está indicada para intervención diagnóstica mediante cepillado citológico, biopsia intraductal guiada por fluoroscopia y/o colangioscopia para descartar malignidad, así como intervención terapéutica (10, 11, 12).

La biopsia hepática juega un papel importante en la sospecha de CEP de conductos pequeños o de síndromes de sobreposición con HAI (elevación concomitante de aminotransferasas), siendo la fibrosis periductal concéntrica (aspecto de "piel de cebolla") un hallazgo histopatológico clásico de la CEP; no obstante, a menudo, no se encuentran en las las muestras de biopsia hepática (11)(13).

Existen múltiples puntuaciones pronósticas, la más utilizada es la de clínica Mayo y recientemente descrita la herramienta de estimación de riesgo de CEP (PREsTo) con el uso de inteligencia artificial con prometedores resultados. No obstante, actualmente no se sugieren

puntuaciones clínicas para predecir el pronóstico, dado lo heterogéneo y progresivo de su evolución, por lo que los pacientes con CEP deben tener seguimiento preciso y personalizado de por vida (11, 12). Los objetivos del seguimiento son la estadificación de la enfermedad, el tratamiento sintomático y de complicaciones (cirrosis, hipertensión portal, colangitis bacteriana), vigilancia de la progresión y de la aparición de cáncer (12).

## Tratamiento

Desafortunadamente no existe tratamiento efectivo. El uso de ácido ursodesoxicólico (UDCA) es controvertido a pesar de ser el fármaco más utilizado, ya que ha demostrado mejora de la bioquímica hepática pero sin impacto en el desenlace clínico, y si bien la mejora de la fosfatasa alcalina se asocia a mejor pronóstico, es decir, menor necesidad de trasplante hepático, riesgo de CCA o muerte, la dosis utilizada juega un papel fundamental, ya que recientemente se demostró que dosis altas de UDCA (28-30 mg/kg/día) se asocia a mayor riesgo de progresión de la enfermedad, desarrollo de CCA, necesidad de trasplante hepático o muerte. Por lo tanto, actualmente, algunas guías de práctica clínica no dan recomendaciones específicas sobre su uso y otras sugieren su utilización en dosis no mayor a 28 mg/kg/día, iniciar con dosis de 13-15 mg/kg/día y, de no obtener resultados en la disminución de fosfatasa alcalina en 6 meses, suspenderlo (10, 13, 14). Existen estudios con monoterapias o en combinación de inmunosupresores sin buenos resultados. Actualmente hay estudios en curso con vancomicina, ácido ursodesoxicólico, cilofexor, estatinas e incluso aspirina, en espera de conclusiones.

El uso de la endoscopia digestiva en CEP está indicada como cribado y tratamiento de várices esofágicas como complicaciones de la progresión, así como tratamiento en estenosis dominante, con preferencia de dilatación biliar *versus* combinado con inserción de stents biliares (12). Respecto al trasplante hepático, es una indicación clara, con excelentes resultados comparado con otras indicaciones de trasplante, sin embargo, el rechazo celular temprano y tardío es más común en CEP, además del riesgo de recurrencia alrededor del 20%-25%, con mayor peligro si existe EII

concomitante, por lo que la remisión de la enfermedad intestinal debe ser un objetivo previo al trasplante para mejorar resultados (12).

## Colangitis esclerosante relacionada a IgG4

La colangitis esclerosante relacionada a IgG4 (SC-IgG4) se describe como la manifestación biliar de un trastorno sistémico denominado enfermedad relacionada a IgG4. Se define como aquella colangitis con elevación de los niveles séricos de IgG4, infiltración densa de células plasmáticas y linfocitos IgG4 positivos, con fibrosis y flebitis obliterante en la pared de conducto biliar. (16)

### Epidemiología

Existen pocos estudios epidemiológicos, la mayoría, reportes de caso, por lo que su incidencia y prevalencia no están bien establecidas. Sin embargo, en cohortes de pacientes se ha observado predominio en hombres, con edad de presentación en la quinta y sexta década de la vida (17).

### Fisiopatología

Cuenta con una progresión bifásica, caracterizada por una fase inflamatoria, que culmina en fase fibrótica, siendo la colaboración de células B y T fundamentales para sostener la activación de impulsores de daño tisular (18).

### Manifestaciones clínicas

Su evolución clínica es insidiosa, pueden cursar asintomáticos y ser detectados de manera incidental mediante estudios de imagen, comúnmente debutan con ictericia obstructiva, así como datos de insuficiencia pancreática exocrina por su frecuente asociación con pancreatitis autoinmune (PAI), con pérdida de peso o diabetes mellitus (19).

## Diagnóstico

Requiere criterios conocidos como HISORT, originalmente utilizados en PAI e incluyen parámetros: histológicos como infiltrado linfoplasmocitario con >10 células IgG4 + por campo de alto aumento dentro y alrededor de los conductos biliares, fleblitis obliterante y fibrosis estoriforme, de imagen con evidencia de estenosis del árbol biliar, serológicos con niveles séricos de IgG4 por encima del límite superior normal, coexistencia de otras enfermedades relacionadas a IgG4, como pancreatitis autoinmune (PAI) presente hasta en el 92% de los casos, fibrosis retroperitoneal, compromiso renal y glándula salival o lagrimal, y por último, respuesta a la inmunosupresión con esteroides, definida como normalización de las enzimas hepáticas y resolución de estenosis (17).

Existe clasificación por hallazgos radiológicos mediante CRM, en la cual, la tipo 1 tiene involucramiento de conducto biliar intrapancreático, por lo que se debe descartar cáncer pancreático; tipo 2, conducto biliar intra y extrahepático; tipo 3, conducto biliar intrahepático y a nivel de hilio, teniendo que descartar CCA; y por último, tipo 4, exclusivamente involucro hiliar. Una de las diferencias en los hallazgos colangiográficos es la dilatación previa a estenosis observada en SC-IgG4, a diferencia del patrón característico de CEP en “perlas” o arosariado. (16)

## Tratamiento

El de elección para la inducción a la remisión son los glucocorticoides, la dosis inicial es 30-40 mg/día de prednisona o su equivalente al menos entre dos y cuatro semanas, y luego dosis reducción gradual en 5 mg cada dos semanas durante un periodo de 3-6 meses, la respuesta suele observarse en 4-6 semanas y debe confirmarse serológico y radiológico; se puede utilizar stents biliares en estenosis obstructivas. A pesar de esto, tiene altas tasas de recaída en >50%, con factores de riesgo que la predicen como las estenosis proximales y niveles altos de IgG4 (>2.8 g/L) e IgE (>380 kIU/L) séricos al diagnóstico, por lo que se puede ofrecer un segundo ciclo de corticoides, con o sin inicio de terapia inmunosupresora, como azatioprinas. Por otro lado,

los predictores de resistencia a la inmunosupresión incluyen la afectación de otros órganos y la fibrosis retroperitoneal, por lo que el rituximab se puede usar en remisión incompleta, dependencia de esteroides o intolerancia.

## Conclusiones

- Las colangitis autoinmunes son entidades raras, crónicas y progresivas, pero distinguibles entre ellas.
- Dada la importancia del diagnóstico precoz, todos los pacientes que presentan colestasis deben valorarse para CBP.
- Para el diagnóstico de CBP es suficiente con la presencia de AMA positivos y elevación de FA.
- El tratamiento de primera línea para CBP es el UDCA, el cual aumenta la supervivencia y disminuye la necesidad de trasplante hepático; su respuesta debe valorarse al año de inicio con niveles de bilirrubina y FA.
- Las características clínicas, serológicas, por imagen e histológicas darán la pauta para el tratamiento oportuno, como es el caso de CS-IgG4, con excelentes resultados, o bien el tratamiento de las complicaciones y vigilancia de la progresión y riesgo de neoplasias en CEP.
- En estas patologías, el desarrollo de complicaciones relacionadas con la cirrosis está asociado con mal pronóstico y reducción de la esperanza de vida.

## Referencias

1. Gerussi A, Lucà M, Cristoferi L, Ronca V, Mancuso C, Milani C, *et al.* New Therapeutic Targets in Autoimmune Cholangiopathies. *Front Med.* 2020;7(April).
2. Lleo A, Wang GQ, Gershwin ME, Hirschfield GM. Primary biliary cholangitis. *Lancet* [Internet]. 2020;396(10266):1915–26. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31607-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31607-X)
3. Hirschfield GM, Dyson JK, Alexander GJM, Chapman MH, Collier J, Hübscher S, *et al.* The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines. *Gut.* 2018;67(9):1568–94.
4. Younossi ZM, Bernstein D, Shiffman ML, Kwo P, Kim WR, Kowdley K V., *et al.* Diagnosis and Management of Primary Biliary Cholangitis. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(1):48–63.
5. Gulamhusein AF, Hirschfield GM. Primary biliary cholangitis: pathogenesis and therapeutic opportunities. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2020;17(2):93–110. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41575-019-0226-7>.
6. Prieto J, Banales JM, Medina JF. Primary biliary cholangitis: Pathogenic mechanisms. *Curr Opin Gastroenterol.* 2021;37(2):91–8.
7. Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2019;69(1):394–419.
8. Gulamhusein AF. *Cholangitis for the Gastroenterologist.* 2019;15(3):145–54.
9. Hirschfield GM, Beuers U, Corpechot C, Invernizzi P, Jones D, Marzioni M, *et al.* EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* [Internet]. 2017;67(1):145–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.022>.

10. Chapman R, Fevery J, Kalloo A, Nagorney DM, Boberg KM, Shneider B, *et al.* Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 2010;51(2):660–78.
11. Chapman MH, Thorburn D, Hirschfield GM, Webster GGJ, Rushbrook SM, Alexander G, *et al.* British Society of Gastroenterology and UK-PSC guidelines for the diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Gut*. 2019;68(8):1356–78.
12. Nicoletti A, Maurice JB, Thorburn D. Guideline review: British Society of Gastroenterology/UK-PSC guidelines for the diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Frontline Gastroenterol*. 2021;12(1):62–6.
13. Karlsen TH, Folseraas T, Thorburn D, Vesterhus M. Primary sclerosing cholangitis – a comprehensive review. *J Hepatol* [Internet]. 2017;67(6):1298–323. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.07.022>.
14. Lindor KD, Kowdley K V., Harrison ME. ACG clinical guideline: Primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(5):646–59.
15. Dyson JK, Beuers U, Jones DEJ, Lohse AW, Hudson M. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet* [Internet]. 2018;391(10139):2547–59. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30300-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30300-3).
16. Kamisawa T, Nakazawa T, Tazuma S, Zen Y, Tanaka A, Ohara H, *et al.* Clinical practice guidelines for IgG4-related sclerosing cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2019;26(1):9–42.
17. Barnes E, Phil D. *IgG4-Related Sclerosing Cholangitis*. 2017;10(1).
18. Lanzillotta M, Lanzillotta M, Mancuso G, Mancuso G, Della-Torre E. Advances in the diagnosis and management of IgG4 related disease. *BMJ*. 2020;369.
19. Perugino CA, Stone JH. IgG4-related disease: an update on pathophysiology and implications for clinical care. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2020;16(12):702–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41584-020-0500-7>.

## Capítulo | 5

# Reversibilidad de la fibrosis hepática

Dra. Linda Elsa Muñoz Espinosa PhD. y Dra. Carolina Treviño  
García



## Introducción

La cirrosis hepática es un problema global, representa el 11% de las causas de mortalidad y el 2% de mortalidad anualmente (1). La mortalidad por cirrosis ha aumentado en los últimos años a nivel global. A pesar de que la tasa de mortalidad ha disminuido, el porcentaje de defunciones que representa a nivel mundial ha aumentado. Aunque el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) siguen siendo las principales causas de muerte, especialmente en países de bajos recursos, se prevé que la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) ocupe el primer puesto (2). México tiene la prevalencia más alta de cirrosis descompensada en el continente americano y la mortalidad por cirrosis hepática ocupa el 4° lugar a nivel nacional y el 6° en Nuevo León. Durante muchos años, las etiologías predominantes fueron la hepatitis C y el abuso en el consumo de alcohol (3, 4). En años recientes, la incidencia de la cirrosis metabólica se ha acelerado hasta ocupar el primer lugar en etiología (5, 6).

A pesar de ser un problema mundial con alta mortalidad, el costo y la carga global de las hepatopatías crónicas (HC) está infraestimado debido a la falta de datos. Esto sucede especialmente en regiones donde los VHC y VHB son endémicos o en lugares con alta prevalencia de EHNA y esteatohepatitis alcohólica (EHA). Una prioridad debe ser educar acerca de las HC tanto a la población como a los profesionales de salud. Por otro lado, los objetivos terapéuticos deberían enfocarse en detener la progresión de la inflamación y posterior necrosis y así detener la fibrogénesis (7).

Un análisis descriptivo de la alteración de enzimas hepáticas, como la alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y gamma-glutamil transferasa (GGT), y su relación con factores sociales, demográficos y clínicos en la población mexicana, demostró una alta prevalencia de alteraciones de las enzimas hepáticas en la población en general (7.9% en ALT, 13.5% en AST y 12.9% en GGT), mayor en hombres que en mujeres y en población de un nivel socioeconómico bajo. La incidencia de EHNA mostró ser mayor en adultos jóvenes, especialmente en aquellos con un índice de masa corporal (IMC) elevado, diabetes, síndrome metabólico o resistencia a la insulina (8).

El daño en EHA se debe a la producción de acetaldehído, lo cual produce estrés oxidativo por la producción de especies reactivas de oxígeno, inflamación por el reclutamiento de células inmunológicas y apoptosis de los hepatocitos. En la EHNA hay una esteatosis inicial con posterior estrés oxidativo y liberación de citocinas proinflamatorias. El VHC puede causar hepatitis crónica mediado por interferón. El daño hepático en la infección por VHB mediada por el sistema inmunológico es mayor que por los efectos citotóxicos del virus. Una vez establecido el daño hepático crónico hay una producción y acumulación excesiva de colágeno insoluble y matriz extracelular (MEC). La MEC es degradada por una variedad de enzimas, pero el tipo más prominente de enzimas degradantes de MEC son las metaloproteinasas de matriz (MPM). Estas últimas están reguladas negativamente por una variedad de citocinas profibróticas. Aunque revertir la fibrosis es difícil, ya que implica recomponer el MEC. Algunos estudios han tenido éxito en revertirlo disminuyendo la producción y aumentando la

degradación del MEC a través de un incremento en la actividad de colagenasa (9).

## Inflamación hepática

La inflamación hepática juega un papel fundamental en el desarrollo de la fibrosis. Después de la fase de compensación la enfermedad avanza a una etapa de inflamación inicialmente estéril y, eventualmente, se desarrollan infecciones y la descompensación aguda sobre crónica, que empeora el pronóstico. Las citocinas pueden tener efecto pro y antifibrótico, así como proinflamatorias y las que regulan o frenan la inflamación. Las células Treg juegan un papel fundamental en esta regulación, al poder inhibir la secreción MPM. La IL-22 puede promover la señalización de las células estelares para producir actina (10).

El hígado tiene un complejo ambiente inmune, expuesto constantemente a los productos de la digestión, antígenos ambientales y patógenos moleculares potenciales o endotoxina secretados por la microbiota intestinal vía la vena porta (9). La vena porta contribuye con el 80% de la sangre rica en nutrientes, proveniente del tracto gastrointestinal. El hígado actúa como la barrera inmune de primera línea, así que debe detectar y eliminar patógenos exógenos y filtrar el resto. Este fenómeno se llama homeostasis inmune. El hígado sano debe mantener tolerancia a los antígenos de los alimentos, mientras que se protege de los patógenos con una respuesta inmune inflamatoria controlada. Si este equilibrio se desregula, un exceso de respuesta inflamatoria ocurriría, produciendo enfermedad que consecuentemente lleve al desarrollo de fibrosis (9).

## Reversibilidad de la fibrosis

En el pasado, la fibrosis hepática se consideraba irreversible. Este concepto ha cambiado. La mayoría de las enfermedades hepáticas crónicas ocurren como una respuesta al daño de forma crónica, durante periodos variables, que casi siempre son prolongados. Aun con etiologías diversas, la fibrosis y la cirrosis se desarrollan a través de caminos de señalización comunes. La

casca de reacciones activa células estelares hepáticas que se encuentran en estado quiescente, provocando su activación, lo que conlleva la acumulación de colágena y otros componentes de matriz extracelular, afectando la arquitectura hepática y una serie de reacciones en el ecosistema celular hepático (11). Las células estelares activan la respuesta inmune a través de la secreción de citocinas y quimiocinas. Entre los factores que activan las células estelares se encuentran especies reactivas de oxígeno (ROS), citocinas, variedad de factores inflamatorios. Las células estelares se transforman en miofibroblastos, con propiedades profibrogénicas, secretando factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ), actina colágena tipo I, etc.

El abordaje terapéutico de la fibrosis hepática debe ser antes del punto de no retorno, ya que sería muy poco probable tener alguna mejoría. Desde luego que el primer abordaje es de acuerdo con la etiología (12).

En modelos animales se ha estudiado el efecto de la pirfenidona y en NASH se ha probado que previene fibrosis, reduce inflamación hepática, muerte celular por apoptosis, atenúa el daño por el factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) y el TGF- $\beta$  (13). La reducción de la integrina  $\alpha v \beta 6$  con la reducción de la activación de TGF- $\beta 1$  parece tener un efecto antifibrótico prometedor.

## Tratamiento

La fibrosis hepática se puede modular inhibiendo la progresión de la etiología causante de la HC o promoviendo la resolución. Los tratamientos actuales para reducir la lesión del parénquima hepático tienen como objetivo no solo minimizar la lesión crónica inducida por la etiología base, sino prevenir la progresión de la inflamación y subsecuente fibrosis. Las especies reactivas de oxígeno y el estrés oxidativo causado es un objetivo potencial en la reducción de la lesión del parénquima hepático. Varios antioxidantes y agentes hepatoprotectores previenen significativamente la lesión y muerte de los hepatocitos y/o limitan la inflamación. Algunos de estos agentes son la vitamina E, glutatión, la N-acetilcisteína, la S-adenosil-metionina, el resveratrol, la curcumina y los inhibidores de las isoformas de NADP oxidasa. Otra estrategia de esta índole involucra la inactivación de la pancaspasa, enzima que desempeña un papel clave en la apoptosis hepática (14).

La activación de las células de Kupffer (KC) son fundamentales en las fases tempranas de la lesión crónica y pueden ser inhibidas, por ejemplo, impidiendo la unión quimiocinas-receptor de quimiocinas que mantienen el reclutamiento de monocitos, en particular la interacción prominente CCL2-CCR2. Otra vía para limitar la activación de las KC es la administración sistémica de liposomas portadoras de fármacos, como la dexametasona para el silenciamiento de genes inflamatorios o potenciadores de la autofagia. Finalmente, hace algunos años un estudio informó de que la transferencia de macrófagos restauradores polarizados exvivo disminuyó la fibrosis y mejoró la regeneración y la función hepática en un modelo murino de HC (14).

Otro enfoque de tratamiento es la afectación de los eventos extracelulares que conducen a la activación de las células madre hematopoyéticas (CMH), tales como la lesión y muerte de los hepatocitos, la participación de células inmunitarias innatas y adaptativas, la infección crónica por VHB y VHC, desregulación metabólica y disbiosis intestinal. Por ejemplo, el bloqueo de TGF- $\beta$ 1 dio como resultado la atenuación de la fibrosis experimental biliar y no biliar. Por otro lado, se conoce que múltiples receptores de factores de transcripción nuclear están desregulados en la HC y se ha informado de que inhiben la activación de las CMH y la progresión de la fibrosis. Algunos fármacos que pretenden regular estos factores de transcripción han mostrado eficacia en ensayos clínicos, en particular el receptor activado por el proliferador de peroxisoma y el receptor X farnesoide. La resolución de la fibrosis puede promoverse induciendo la eliminación específica de células profibrogénicas o su senescencia, aumentando la degradación de la MEC o trasplantando células derivadas de la médula ósea (14).

Los tratamientos existentes para cirrosis comprenden terapias etiológicas establecidas para controlar la enfermedad primaria y tratamientos para complicaciones específicas de la descompensación hepática y el trasplante de hígado. Los objetivos de la investigación actual sobre la cirrosis son en el desarrollo de terapias efectivas para mejorar los resultados clínicamente (3). Los datos de modelos de roedores y una variedad de enfermedades hepáticas humanas tratadas con éxito (el factor etiológico) han demostrado inequívocamente que la fibrosis hepática es reversible e incluso la cirrosis

establecida puede retroceder sustancialmente. Se han identificado mecanismos comunes en las HC. Por ejemplo, los mecanismos de acción de los tratamientos en desarrollo para EHNA se enfocan en atacar los mecanismos de estrés oxidativo, activación de macrófagos y sistema inmune, síntesis de colágeno y fibrogénesis (15). El TGF- $\beta$  permanece como el principal blanco en la terapia antifibrótica (11).

La pirfenidona, un fármaco antifibrótico que se utiliza para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática, se ha propuesto como una opción terapéutica para la fibrosis hepática. Se ha demostrado en un modelo animal de fibrosis moderada por NASH que la pirfenidona protege en el avance de la fibrosis (13). En humanos es importante determinar cuál es el punto de no retorno y muy posiblemente los tratamientos antifibróticos tendrán una mejor indicación en F3 o quizá cuando las bandas de fibrosis que rodean los nódulos en F4 aún son delgadas. En modelos animales de fibrosis con CCL4 (14 semanas) se ha comprobado que la dosis de pirfenidona de 300 mg/kg y 600 mg/kg tiene un efecto antifibrótico y antiinflamatorio (16). También tiene efecto de baja regulación sobre diversas citocinas en fibrosis experimental (17).

Nuestro grupo publicó un estudio abierto multicéntrico que evaluó la eficacia y seguridad de la pirfenidona de liberación prolongada (PFD-LP) durante 12 meses frente al tratamiento estándar en pacientes con cirrosis de diferentes etiologías. La progresión de la fibrosis fue similar en ambos grupos (18.3% *vs* 17.6%), mientras que la reducción significativa de la fibrosis fue del 35% en los pacientes con PFD-LP y solo del 4.1% en los pacientes sin PFD-LP (18).

## Conclusiones

A pesar de que la fibrosis puede revertir después del tratamiento exitoso de la etiología, a la fecha no existe un tratamiento antifibrótico o prorregenerativo que se haya aprobado para esta condición, aunque existe una gran variedad de drogas que actualmente se desarrollan en protocolos de investigación en fases 1, 2 principalmente, y algunos en fase 3. Los obstáculos al desarrollo de nuevas terapias incluyen factores biológicos

intrínsecos, una población heterogénea de pacientes y una falta de marcadores subrogados aceptables. Sin embargo, una cantidad de drogas sintéticas están siendo evaluadas en protocolos clínicos controlados y el campo que más está avanzando es el de NASH con un abordaje de combinación de drogas.

## Referencias

1. Wang PL, Flemming JA. Addressing the global cirrhosis epidemic: one size will not fit all. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(3):230-231.
2. GBD 2017 Cirrhosis Collaborators. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(3):245-266.
3. Méndez-Sánchez N, García-Villegas E, Merino-Zeferino B, *et al*. Liver diseases in Mexico and their associated mortality trends from 2000 to 2007: A retrospective study of the nation and the federal states. *Ann Hepatol*. 2010;9(4):428-438.
4. Méndez-Sánchez N, Zamarripa-Dorsey F, Panduro A, *et al*. Current trends of liver cirrhosis in Mexico: Similitudes and differences with other world regions. *World J Clin Cases*. 2018;6(15):922-930.
5. Chagolla A, Olivás-Martínez A, Valenzuela-Vidales A, *et al*. Changing Trends in Etiology-Based Chronic Liver Disease from 2000 through 2019 in Mexico: Multicenter Study. *Hepatology*. 2020;72:383A-384A.
6. Muñoz-Espinosa LE, Trevino-García C, López-Reyna IG, Regalado-Ceballos A. Trends of chronic liver diseases in the university hospital, UANL for 25 years. a single-center experience. *Hepatology*. 2021;74(S1):414-415.
7. Marcellin P, Kutala BK. Liver diseases: A major, neglected global public health problem requiring urgent actions and large-scale screening. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2018;38 Suppl 1:2-6.
8. Denova-Gutiérrez E, Lara-Castor L, Hernández-Alcaraz C, *et al*. Prevalence and predictors of elevated liver enzyme levels in Mexico: The Mexican National Health and Nutrition Survey, 2016. *Ann Hepatol*. 2021;26.
9. Neshat SY, Quiroz VM, Wang Y, Tamayo S, Doloff JC. Liver Disease: Induction, Progression, Immunological Mechanisms, and Therapeutic

Interventions. *Int J Mol Sci.* 2021;22(13):6777.

10. Wan M, Han J, Ding L, Hu F, Gao P. Novel Immune Subsets and Related Cytokines: Emerging Players in the Progression of Liver Fibrosis. *Front Med.* 2021;8:604894.
11. Jung YK, Yim HJ. Reversal of liver cirrhosis: current evidence and expectations. *Korean J Intern Med.* 2017;32(2):213-228.
12. Jalan R, D'Amico G, Trebicka J, Moreau R, Angeli P, Arroyo V. New clinical and pathophysiological perspectives defining the trajectory of cirrhosis. *J Hepatol.* 2021;75:S14-S26.
13. Komiya C, Tanaka M, Tsuchiya K, *et al.* Antifibrotic effect of pirfenidone in a mouse model of human nonalcoholic steatohepatitis. *Sci Rep.* 2017;7(1):44754.
14. Parola M, Pinzani M. Liver fibrosis: Pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues. *Mol Aspects Med.* 2019;65:37-55.
15. Fallowfield JA, Jimenez-Ramos M, Robertson A. Emerging synthetic drugs for the treatment of liver cirrhosis. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2021;26(2):149-163.
16. Seniutkin O, Furuya S, Luo YS, *et al.* Effects of pirfenidone in acute and sub-chronic liver fibrosis, and an initiation-promotion cancer model in the mouse. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2018;339:1-9.
17. Lopez-de la Mora DA, Sanchez-Roque C, Montoya-Buelna M, *et al.* Role and New Insights of Pirfenidone in Fibrotic Diseases. *Int J Med Sci.* 2015;12(11):840.
18. Poo JL, Torre A, Aguilar-Ramírez JR, *et al.* Benefits of prolonged-release pirfenidone plus standard of care treatment in patients with advanced liver fibrosis: PROMETEO study. *Hepatol Int.* 2020;14(5):817-827.

Módulo



**2**

**Complicaciones  
y tratamiento  
de Hipertensión  
Portal**

## Capítulo | 6

# Evaluación y tratamiento médico del paciente con hipertensión portal

Dra. Beatriz Alejandra Sánchez-Jiménez y Dr. Mauricio Castillo-Barradas



**L**a hipertensión portal se define como una presión incrementada en el sistema portal y se determina con un gradiente de presión venoso portal (GPVP) mayor a 6mmHg. El GPVP se calcula restando la presión en la vena cava inferior o en las venas hepáticas de la presión de la vena porta (normal 1-5 mmHg); esta refleja la presión sinusoidal. La hipertensión portal puede estar condicionada por un aumento en la resistencia portal o por un incremento en su flujo. En países occidentales, la cirrosis es la principal causa de hipertensión portal, sin embargo, en algunas regiones de África y Asia, la esquistosomiasis hepática y la trombosis de la vena porta representan las principales causas de hipertensión portal. Las complicaciones relacionadas con la hipertensión portal representan el motivo primordial de hospitalización, descompensación, trasplante y muerte en pacientes con cirrosis (1).

## Consideraciones anatómicas del sistema venoso portal

La vena porta contribuye al 75% de la irrigación hepática; esta se forma de la unión de la vena mesentérica superior y la vena esplénica, que en su confluencia reciben a la vena gástrica izquierda, también llamada coronaria izquierda y la cual drena el tercio esofágico inferior. A su llegada al hígado se divide en vena porta derecha e izquierda. La vena porta derecha recibe el drenaje de la vena cística y la izquierda de la vena umbilical. Estas consideraciones anatómicas son importantes debido a que explican los principales sitios de formación de colaterales (2).

## Causas de hipertensión portal

Las causas de hipertensión portal pueden ser divididas en prehepáticas, intrahepáticas y posthepáticas. Las intrahepáticas a su vez se dividen en presinusoidales, sinusoidales y postsinusoidales.

**Las causas prehepáticas** son debidas al aumento del flujo u obstrucción de la vena porta o la vena esplénica. Estas causas incluyen esplenomegalia idiopática, malformaciones o fístulas arteriovenosas, trombosis de la vena porta o la vena esplénica, o invasión o compresión de estas venas debido a malignidad. En la práctica clínica es frecuente encontrar pacientes con hipertensión portal no cirrótica con antecedente de procesos inflamatorios a nivel abdominal (por ejemplo, pancreatitis aguda, enfermedad inflamatoria intestinal o algún proceso infeccioso). **Las causas presinusoidales** pueden estar producidas por fibrosis hepática congénita, hipertensión portal idiopática, colangitis biliar primaria (en etapa temprana), sarcoidosis, esquistosomiasis, hepatitis crónica activa y algunas toxinas como cloruro de vinilo, arsénico y cobre. **Las causas sinusoidales** incluyen cirrosis, hepatitis alcohólica, cirrosis postnecrótica, intoxicación por vitamina A y fármacos citotóxicos. **La causa postsinusoidal** más representativa es el síndrome de obstrucción sinusoidal, previamente conocido como enfermedad veno-oclusiva. **Las causas posthepáticas** pueden ser de origen cardiaco, de las venas hepáticas (como en el síndrome de Budd-Chiari) o de la vena cava

inferior.

## Medición de la presión portal

Existen medidas directas e indirectas para la medición de la presión portal. La medición directa se determina mediante la colocación de un catéter transhepático percutáneo o intraoperatorio, o indirectamente a través de la medición del gradiente de presión de la vena hepática (GPVH), la cual se calcula restando la presión hepática en cuña de la presión hepática libre por medio de la colocación de un catéter en la vena hepática; se realiza medición de la vena hepática libre y posteriormente se insufla un balón para realizar la medición de la presión en cuña. Estos métodos son invasivos y no se encuentran disponibles de manera rutinaria, por lo que generalmente se reservan para estudios de investigación o casos particulares (por ejemplo, monitorización en el trasplante hepático).

Dentro de los métodos no invasivos para el diagnóstico de hipertensión portal se encuentran la ultrasonografía, con la que se puede encontrar esplenomegalia, flujo invertido de la porta, colaterales portosistémicas, aumento del tamaño de la porta (>13mm) o disminución en su velocidad y ausencia de variaciones respiratorias en la vena esplénica o la mesentérica. Este estudio se prefiere de manera inicial por su amplia disponibilidad y bajo costo. Otros métodos útiles, aunque no recomendados como estudios diagnósticos de elección, son la tomografía computada y la resonancia magnética, con las que se podrían encontrar esplenomegalia, colaterales portosistémicas, ascitis y datos relacionados con la hepatopatía crónica, como cambios en el tamaño o la forma del hígado. Además, la tomografía puede ayudar a diferenciar entre várices submucosas y serosas (3).

Un método diagnóstico cada vez más frecuentemente utilizado es la elastografía de transición, ya sea por ultrasonido o por resonancia magnética. Esta permite valorar de manera no invasiva la rigidez hepática con una buena sensibilidad y especificidad, muchas veces con un rendimiento diagnóstico mayor al de la biopsia hepática y sin los riesgos que esta implica. La elastografía por resonancia tiene como beneficio adicional que evalúa la totalidad del parénquima hepático, permite medir el porcentaje de infiltración grasa y de carga hepática de hierro.

Algunas limitaciones en su uso que condicionan un resultado no confiable son la presencia de lesiones ocupantes de espacio hepático, edema e inflamación, colestasis y congestión.

## Diagnóstico y seguimiento

El diagnóstico de hipertensión portal inicia por una buena historia clínica complementada por hallazgos de laboratorio y estudios de gabinete. La mayoría de las veces, el diagnóstico de hipertensión portal se basa en hallazgos clínicos (red venosa colateral, esplenomegalia), bioquímicos (trombocitopenia secundaria a hiperesplenismo) o ultrasonográficos. Asimismo, no es infrecuente que los pacientes acudan para recibir atención posterior a presentar complicaciones como hemorragia variceal o ascitis. Es importante recordar que se requiere un GPVP de al menos 10 mmHg para que se desarrollen várices esofágicas (también llamada hipertensión portal clínicamente significativa) y al menos 12 mmHg para que estas sangren.

Al momento de hacer el diagnóstico de hipertensión portal, se debe evaluar de manera aislada la función hepática, recordando que cirrosis e hipertensión portal no son sinónimos. La función de síntesis hepática puede ser rápidamente valorada a través de la albúmina, el tiempo de protrombina, la determinación de factores de coagulación (excepto III, IV y VIII, que no son sintetizados en el hígado) y los lípidos y lipoproteínas plasmáticas.

Todo paciente con diagnóstico de hipertensión portal debe ser evaluado y monitorizado de manera regular para el diagnóstico y tratamiento de las posibles complicaciones (hemorragia variceal, ascitis, peritonitis bacteriana espontánea, encefalopatía y síndrome hepatorenal). Se recomiendan laboratorios y ultrasonido hepático al menos cada seis meses, así como la realización de una esofagogastroduodenoscopia para la detección de várices de alto riesgo. Esta endoscopia debe repetirse cada dos o tres años en pacientes sin várices y cada uno o dos años en pacientes con várices pequeñas. Existen controversias en cuanto a qué pacientes deben someterse a escrutinio de várices esofágicas. La recomendación actual de Baveno VI es que los pacientes con rigidez hepática menor a 20 kpa medida por elastografía de transición y plaquetas mayores a 150,000/ul tienen bajo

riesgo de tener várices esofágicas que requieran tratamiento, por lo que no requieren endoscopia diagnóstica (4). Se denomina profilaxis primaria al tratamiento de las várices esofágicas o esofagogástricas encaminado a prevenir un evento de hemorragia antes de que este se presente y profilaxis secundaria posterior a que se presenta. El tratamiento de elección en profilaxis primaria consiste en betabloqueadores y en profilaxis secundaria es la terapia dual con betabloqueador más tratamiento endoscópico. En la Tabla 1 se muestran los tratamientos utilizados en profilaxis primaria.

**Tabla 1.** Tratamiento utilizado en profilaxis primaria

Terapia	Dosis	Metas	Mantenimiento
Propranolol	20-40 mg c/12 h Ajustar cada 2-3 días hasta metas Dosis máx: 320 mg (sin ascitis), 160 mg (ascitis)	FC 55-60 lpm TAS no <90mmHg	Monitorizar en cada visita Continuar indefinidamente
Nadolol	20-40mg c/24 h Ajustar cada 2-3 días Dosis máx: 160 mg/día (sin ascitis), 80 mg/día (ascitis)	FC 55-60 lpm TAS no <90mmHg	Monitorizar en cada visita Continuar indefinidamente
Carvedilol	Iniciar con 6.25 mg c/24 h Incrementar 6.5 mg c/12 h al tercer día Dosis máx: 12.5 mg/día	TAS no <90mmHg	Continuar indefinidamente No en insuficiencia hepática avanzada
Ligadura variceal	Cada 2-8 semanas hasta la erradicación de várices	Obliteración de trayectos De elección en pacientes que no toleran o no responden a betabloqueadores	Primera endoscopia a los 3 a 6 meses de la erradicación y cada 6 a 12 meses después de esta.

## Fármacos

Los medicamentos usados en la hipertensión portal pueden estar dirigidos ya sea para disminuir el flujo portal o para reducir la resistencia hepática. Estos fármacos, según su mecanismo, pueden usarse tanto en el manejo agudo como en el crónico de las complicaciones de la hipertensión portal. Dentro de los fármacos que disminuyen el flujo portal se encuentran los agentes bloqueadores beta-adrenérgicos no selectivos (por ejemplo, propranolol, nadolol), los cuales se utilizan como profilaxis primaria o secundaria para disminuir el riesgo de sangrado variceal; sin embargo, se encuentran contraindicados en ascitis refractaria, lesión renal e hiponatremia menor a 130 mEq. Los bloqueadores adrenérgicos alfa y beta como carvedilol, además de contar con el efecto descrito en receptores beta-adrenérgicos, disminuyen la resistencia intrahepática mediada por los receptores alfa. La somatostatina y sus análogos como octreótide reducen la presión portal y el flujo colateral al inhibir la liberación de glucagón. La vasopresina y la terlipresina se utilizan en eventos de hemorragia aguda y también disminuyen el flujo portal mediante vasoconstricción esplácnica. Se prefiere la terlipresina a la vasopresina por un mejor perfil de seguridad (5).

## Terapia endoscópica

**Várices esofágicas:** son las más comunes; la ligadura es la terapia de elección para hemorragia aguda. Se basa en la estrangulación del trayecto variceal que causa trombosis de este. Posterior a la ligadura se debe realizar nueva sesión cada 7 o 14 días para nueva ligadura hasta la obliteración de todos los paquetes variceales grandes. Entre sus principales efectos adversos se encuentran la aparición de una úlcera en el sitio de colocación de liga, estenosis esofágica y dismotilidad. La escleroterapia ha sido actualmente sustituida por la ligadura variceal, excepto en caso de que el sangrado impida la adecuada visualización. Los agentes más utilizados han sido el tetradecil sulfato de sodio, atanolamina y alcohol absoluto; la elección muchas veces se basa más en la disponibilidad que en la eficacia. Entre los

efectos adversos relacionados se encuentran el dolor o incomodidad retroesternal, el resangrado por úlcera, la estenosis (más frecuente que en ligadura) y la perforación.

**Várices esofagogástricas:** Pueden aparecer en el 20% de los pacientes con hipertensión portal. Se utiliza la clasificación de Sarin para dividir las esofagogástricas (GOV, por sus siglas en inglés) y gástricas aisladas (IGV). Las GOV1 se localizan hacia la curvatura menor y las GOV2 hacia el fondo gástrico. Las IGV1 se localizan hacia el fondo gástrico y las IGV2 pueden encontrarse en cuerpo, antro o región prepilórica. Las ubicadas hacia el fondo gástrico son las más tortuosas y difíciles de tratar, pudiéndose utilizar un adhesivo tisular llamado N-butil 2-cianoacrilato, aunque debido a algunos efectos adversos relacionados (principalmente tromboembolismo) no está aprobado para su uso en algunos países como Estados Unidos (6).

Entre un 10% y un 15% de los pacientes, la hemorragia puede no ceder al manejo farmacológico y endoscópico, por lo que puede emplearse una sonda nasogástrica con balones (sonda de Sengstake-Blakemore) para tamponade como terapia de rescate antes de una nueva endoscopia o como medida puente hasta la colocación de TIPS en hemorragia refractaria. Esta sonda puede controlar la hemorragia en 24 horas hasta en el 80% o 90% de los pacientes.

## **Cortocircuito portosistémico transyugular**

La creación de un cortocircuito portosistémico transyugular (TIPS, por sus siglas en inglés) reduce la presión portal creando comunicación entre la vena hepática y una rama intrahepática de la vena porta. Se usa como tratamiento en hemorragia y ascitis refractaria, síndrome de Budd-Chiari e hidrotórax hepático. El objetivo es obtener un gradiente de presión  $<12$  mmHg. La indicación más común es la hemorragia refractaria cuando esta no puede ser controlada con dos sesiones endoscópicas en un periodo de 24 horas. Una de las principales complicaciones y un factor asociado a mal pronóstico es la aparición de encefalopatía.

## Conclusiones

- La hipertensión portal se define como una presión incrementada en el sistema venoso portal y se determina con un GPVP incrementado mayor a 6 mmHg; se requiere un GPVP de al menos 10 mmHg para que se desarrollen várices esofágicas (también llamadas hipertensión portal clínicamente significativa) y al menos 12 mmHg para que estas sangren.
- La causa más común de hipertensión portal en países occidentales es la cirrosis.
- Las causas de hipertensión portal se pueden dividir en prehepáticas e intrahepáticas, que a su vez se dividen en presinusoidales, sinusoidales y postsinusoidales y posthepáticas.
- La mayoría de las veces, el diagnóstico de hipertensión portal se basa en hallazgos clínicos, bioquímicos o ultrasonográficos y la medición de la presión portal directa o indirecta únicamente se reserva para estudios de investigación y casos particulares.
- Todo paciente con diagnóstico de hipertensión portal debe ser evaluado y monitorizado de manera regular para el diagnóstico y tratamiento de las posibles complicaciones (hemorragia variceal, ascitis, peritonitis bacteriana espontánea, encefalopatía y síndrome hepatorenal).

## Referencias

1. Oliver TI, Sharma B, John S. *Portal Hypertension. StatPearls* 2021; Jan.
2. Feldman M, Friedman L, Sleisenger *Enfermedades digestivas y hepáticas*, 11ª Ed. España: Elsevier, 2021.
3. Pareja JS, Restrepo JC. *Diagnostic Methods in Portal Hypertension, Rev Col Gastroentero* 2006; 31(2): 135-145.
4. De Franchis R, Baveno VI. Faculty. *Expanding consensus in portal hypertension. Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. J Hepatol* 2015;63:743-52.
5. Garcia-Tsao G, Bosch J. *Varices and Variceal Hemorrhage in Cirrhosis: A New View of an Old Problem. Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015 Nov;13(12):2109-17.
6. Wani ZA, Bhat RA, Bhadoria AS, Maiwall R, Choudhury A. *Gastric varices: Classification, endoscopic and ultrasonographic management. J Res Med Sci.* 2015;20(12):1200-1207. doi:10.4103/1735-1995.172990.

## Capítulo | 7

# Alternativas terapéuticas endoscópicas de la hipertensión portal

Dr. Jony Cerna Cardona



## Alternativas terapéuticas endoscópicas en hipertensión portal

Tradicionalmente, el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad hepática crónica complicada con hipertensión portal (HTP) se basa en los hallazgos clínicos, laboratoriales, estudios de imagen y la endoscopia convencional (1). El manejo de la HTP se ha convertido en piedra angular en la práctica diaria (2). Con el advenimiento del ultrasonido endoscópico (USE) y su aplicación en el campo de la hepatología contamos con una herramienta más, tanto para el diagnóstico como para el tratamiento de las complicaciones relacionadas con la HTP (1, 3). Sin embargo, varios factores, como el problema del costo, la disponibilidad y la experiencia para realizar este procedimiento, limitan su uso de manera rutinaria (2). A continuación describiremos las nuevas alternativas endoscópicas disponibles en la actualidad para el tratamiento de esta patología (4) (Ver Tabla 1).

## Medición del gradiente de presión portal (GPP) por USE

El GPP es un indicador pronóstico importante en pacientes con enfermedad hepática crónica. Un gradiente de presión venosa hepática mayor a 5 mmHg define la HTP y un gradiente mayor a 10 mmHg define la HTP clínicamente significativa. Tradicionalmente se realiza la medición indirecta con el abordaje transyugular (medición de las presiones venosas hepáticas libres y en cuña).

El acceso al sistema venoso portal guiado por USE es una alternativa al abordaje percutáneo convencional debido a la proximidad de la vena porta al tracto gastrointestinal. Esta medición guiada por USE en humanos se informó por primera vez en 2014 (1, 2, 3, 5). Se hace punción guiada por USE de la vena porta con una aguja de aspiración fina (FNA) 25 G y se realiza la medición de la presión. Posteriormente se punciona la vena hepática (VH) o vena cava inferior (VCI) con medición de la presión respectivamente. El GPP es el cociente de la presión de la vena porta menos la presión de la VH o VCI (5).

En un estudio piloto realizado por Huang JY y cols. (6) en 28 pacientes se observó una tasa de éxito técnico del 100%, 0% de complicaciones y duración promedio del procedimiento de 30 minutos. El rango de GPP fue de 1.5-19 mmHg, con una buena correlación con los parámetros clínicos de HTP: várices  $p=0.0002$ , gastropatía portal  $p=0.007$  y trombocitopenia  $p=0.036$ . El GPP se incrementó en pacientes con alta evidencia clínica de cirrosis ( $p=0.005$ ). En este estudio se demuestra que la medición del GPP guiado por USE es factible y segura en humanos. Además de que permite el cambio de conducta terapéutica en aquellos pacientes con un GPP mayor a 12 mmHg donde el riesgo de hemorragia por ruptura de várices es alto.

**Tabla 1.** Rol actual, indicaciones emergentes y rol potencial de la endoscopia en el diagnóstico y manejo de la hipertensión portal

	Indicaciones diagnósticas	Indicaciones terapéuticas
--	---------------------------	---------------------------

Indicaciones actuales	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnóstico de várices esofagogástricas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ligadura variceal</li> <li>• Obliteración de várices gástricas por USE</li> </ul>
Indicaciones emergentes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Biopisa hepática guiada por USE</li> <li>• Medición del gradiente venoso portal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Embolización con coils guiada por USE de várices gástricas</li> </ul>
Rol potencial	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elastografía hepática</li> <li>• Toma de muestras venosas portales en cáncer gastrointestinal</li> <li>• Valoración de adecuada obliteración de várices gástricas y esofágicas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ablación por radiofrecuencia o crioblación guiada por USE de lesiones hepáticas</li> <li>• Colocación de TIPS guiadas por use</li> <li>• Paracentesis guiada por USE en ascitis refractaria de gran volumen</li> </ul>

## Paracentesis guiada por USE en pacientes con ascitis secundaria a HTP

La ascitis es una manifestación común de la enfermedad hepática crónica, secundaria a un desequilibrio en la reabsorción de líquidos por incremento de la presión portal y oncótica.

Tradicionalmente, la paracentesis se realiza en la cama del paciente o en ocasiones guiada por ultrasonido transabdominal o tomografía. El USE ofrece otra modalidad para acceder al líquido de ascitis, con mayor sensibilidad que la tomografía y el ultrasonido transabdominal. Es una técnica factible no estéril (punción a través de la luz intestinal) ni exenta de complicaciones tales como infección, contaminación y siembra tumoral. Se recomienda la administración de antibióticos profilácticos entre 30 minutos y una hora antes de la paracentesis guiada por USE (1, 7).

## Endoscopia en el diagnóstico y manejo de la hemorragia variceal

La endoscopia es la primera línea de tratamiento de la hemorragia de origen variceal. La clasificación de las várices puede ser bastante subjetiva y

depende del endoscopista, teniendo en cuenta el diámetro, la ubicación, el carácter y la tortuosidad de la várice.

En varios estudios, el USE ha sido más eficaz que la esofagogastroduodenoscopia en la detección de várices gástricas y esofágicas. La escleroterapia y la ligadura de várices o inyección de pegamento de cianoacrilato generalmente se realiza de forma relativamente ciega durante el tratamiento por endoscopia convencional de la hemorragia aguda (1, 2).

En un estudio aleatorizado controlado en 50 pacientes con várices esofágicas, se comparó la escleroterapia endoscópica *vs* la escleroterapia guiada con USE y se les dio seguimiento durante seis meses. Se erradicaron las várices en 48 pacientes, la media de sesiones hasta su erradicación fue de 4.3 (1.5) para el grupo de escleroterapia endoscópica y 4.1 (1.2) para el grupo de escleroterapia guiada por USE. Se observó recurrencia en cuatro pacientes sometidos a escleroterapia convencional y dos pacientes con escleroterapia guiada por USE (p z 0.32). La presencia de vasos colaterales se asoció a la recurrencia (p z 0.03), concluyendo que la escleroterapia guiada por USE es tan segura y eficaz como la escleroterapia convencional en la erradicación de las várices esofágicas, observando que la recurrencia es menos frecuente y ocurre más tarde (8).

Se ha demostrado que la inyección de pegamento de cianoacrilato mejora la hemostasia y se asocia a menores tasas de recurrencia de la hemorragia en el tratamiento de várices gástricas en comparación con ligadura variceal; sin embargo, no está exenta de complicaciones tales como la hemorragia y la embolización. La inyección de cianocrilato guiada por USE permite la visualización directa del vaso sangrante y la confirmación de la hemostasia utilizando ultrasonido Doppler. La embolización con coils guiada por USE ha sido evaluada como un método de hemostasia con eficacia comparable y un riesgo reducido de migración o embolización. Recientemente, el despliegue de coils guiado por USE en conjunto con la inyección de cianoacrilato reduce el riesgo de embolización del pegamento, y puede ser más eficaz que la embolización con coils sola. Yasser M y cols. (9), en un estudio retrospectivo de seis años en 152 pacientes tratados por várices gástricas fúndicas con cianocrilato más coils guiado por USE (pacientes con

hemorragia activa, profilaxis primaria y secundaria), observaron una tasa de éxito técnico del 99%, un volumen medio de cianoacrilato de 2ml (rango 0.5-6) y número medio de coils de 1.4 (rango 1-4). Se produjo dolor abdominal leve en el 3% y embolización en el 1% de los pacientes. Esta técnica combinada guiada por USE parece ser muy eficaz para la hemostasia en la hemorragia activa y la profilaxis de la hemorragia tanto primaria y secundaria. Una vez que se logró la obliteración, la hemorragia posterior al tratamiento por várices gástricas fúndicas se produjo solo en el 3% de los pacientes durante el seguimiento a largo plazo.

Cuando la terapia endoscópica de la hemorragia por várices no tiene éxito, la intervención mediante la realización de derivaciones portosistémica intrahepática transyugular (TIPS) es empleada.

## **Realización de TIPS guiado por USE**

La derivación portosistémica intrahepática transyugular implica la creación de un canal de baja resistencia entre la vena porta (VP) y la vena hepática (VH), y se realiza de forma rutinaria bajo angiografía.

Estudios recientes que utilizan un modelo porcino han demostrado que incluso estos procedimientos predominantemente quirúrgicos o endovasculares también pueden teóricamente realizarse mediante USE. Allison R y cols. (10), en un estudio experimental, evaluaron la seguridad y viabilidad de la técnica, duración del procedimiento y la evaluación subjetiva del procedimiento. Se utilizaron cinco cerdos, se identificó la VH o vena cava inferior (VCI) mediante un USE lineal y se accedió con una aguja de aspiración fina (FNA) 19 G precargada con un cable de presión digital, se registró la presión de la VH, posteriormente se avanzó la aguja a la VP donde se volvieron a tomar medidas de la presión. Se intercambia por una guía y utilizando un stent metálico de aposición de lumen, la vena hepática y la vena porta se fistulizan, se procede a dilatación y posterior toma de presiones. Los animales sobrevivieron dos semanas. Se observó una tasa de éxito técnico del 100%, el tiempo medio requerido para el procedimiento completo fue de 43 minutos (media 31-55) con una carga de trabajo

moderada. Las mediciones de presión de referencia fueron VP 7.0 (5-9) y VH / VCI 5.0 (3-7) mmHg y VP 6.3 (5-7) y VH / VCI 6.0 (4-7) mm Hg después. En la necropsia se observó trombosis parcial del stent en dos de los cinco cerdos. Si bien este estudio fue pequeño y simplemente una prueba de concepto, ilustra las futuras aplicaciones del USE en el mundo de la hepatología, teniendo en consideración el riesgo inminente de infección, al no ser un procedimiento estéril.

## Conclusiones

La endoscopia juega un papel importante en el tratamiento de las complicaciones relacionadas con la hipertensión portal. Actualmente, el USE se ha posicionado como una herramienta costo-efectiva tanto en el diagnóstico como el tratamiento de la HTP. Permite hacer medición del GPP y con esto normar la conducta terapéutica de los pacientes con un gradiente mayor a 12 mmHG, que requieren de ligadura, escleroterapia u obliteración de várices ante el alto riesgo de hemorragia. El USE también permite drenaje de líquido de ascitis inaccesible por vía percutánea o cuando se encuentra tabicada.

Como vemos, existen indicaciones actuales y campos de investigación en donde la endoscopia, y específicamente el USE, jugará un rol importante, como en la colocación de TIPS en el manejo de la hemorragia variceal recurrente o ascitis intratable.

Las limitaciones del USE consisten en la poca disponibilidad del equipo en los diversos hospitales, escasos endoscopistas capacitados para llevar a cabo este tipo de procedimientos y el alto costo de los insumos necesarios.

## Referencias

1. Hogan D, Ma M, Kadosh D. *et al.* Endo-hepatology: An emerging field. *World Journal Gastrointestinal Endoscopy* 2021 August 16; 13(8):296-301.
2. Lesmana C, Paramitha M, Gani R. The Role of Interventional Endoscopic Ultrasound in Liver. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology Volume* 2021, Article ID 9948979, 8 pages. <https://doi.org/10.1155/2021/9948979>.
3. Samarasena J, Chang KJ. Endo-hepatology: A new paradigm. *Endosc Ultrasound* 2018;7:219-22.
4. Hashimoto R, Chang K. Endoscopic ultrasound guided hepatic interventions. *Digestive Endoscopy* 2021;33:54-65. doi:10.1111/den.13661.
5. Mahfouz M, Amin S, Carrion A. The Evolving Role of Advanced Endoscopic Techniques in Hepatology. *Gastroenterology & Hepatology* 2021;17(2):67-72.
6. Huang JY, Samarasena JB, Tsujino T, *et al.* EUS-guided portal pressure gradient measurement with a simple novel device: a human pilot study. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2017;85(5):996-1001.
7. Sharma V, Rana SS, Ahmed SU, Guleria S, Sharma R, Gupta R. Endoscopic ultrasound-guided fineneedle aspiration from ascites and peritoneal nodules: A scoping review. *Endosc Ultrasound* 2017;6:382-388 [PMID: 29251272 DOI: 10.4103/eus.eus\_96\_17].
8. Andrade G, Ardengh J, Shigueo F, *et al.* Treatment of esophageal varices: a randomized controlled trial comparing endoscopic sclerotherapy and EUS-guided sclerotherapy of esophageal collateral veins. *Gastrointestinal Endoscopy* 2006;63:396-402.
9. Bhat YM, Weilert F, Fredrick RT, *et al.* EUS-guided treatment of gastric fundal varices with combined injection of coils and cyanoacrylate glue: a large U.S. experience over 6 years (with video). *Gastrointestinal*

*Endoscopy* 2016; 83: 1164-1172 [PMID: 26452992 DOI: 10.1016/j.gie.2015.09.040.

- 10.** Schulman I, Ryou M, Aihara H, *et al.* EUS-guided intrahepatic portosystemic shunt with direct portal pressure measurements: a novel alternative to transjugular intrahepatic portosystemic shunting. *Gastrointestinal Endoscopy* 2017;85(1):243-247. doi.org/10.1016/j.gie.2016.07.041.

## Capítulo | 8

# Alternativas terapéuticas radiológicas en el manejo de la hipertensión portal

Dr. Yukiyesi Kimura Fujikami



## Introducción

La hipertensión portal es generalmente una complicación de la cirrosis hepática, cuya etiología es muy diversa, incluyendo la hepatitis por virus B y C y el abuso de alcohol en más del 90% de los casos. El resto lo ocasionan la hepatitis autoinmune crónica, la cirrosis biliar secundaria, la hemocromatosis y el síndrome de Budd Chiari. El efecto hemodinámico provocado por el aumento de la hipertensión portal, secundario generalmente al aumento de la resistencia que causa la fibrosis hepática al flujo sanguíneo por el sistema esplenoportal, es la hemorragia de tubo digestivo alto, por ruptura de várices gastroesofágicas o gastropatía hipertensiva.

Otras complicaciones de la hipertensión portal son ascitis y esplenomegalia. Esta última, a su vez, suele asociarse a plaquetopenia, leucopenia y anemia (por hiperesplenismo), lo cual deteriora aún más las

condiciones clínicas del paciente con cirrosis, hipertensión portal y hemorragia de tubo digestivo.

Además hay que considerar que pueden coexistir las alteraciones de la coagulación sanguínea debido a la insuficiencia hepática, otra complicación grave de la cirrosis, y secundaria por la deficiente producción de vitamina K. En la valoración integral del paciente con cirrosis e hipertensión portal deben tenerse en cuenta los diversos mecanismos fisiopatológicos que, en conjunto, inciden y repercuten en las condiciones clínicas de cada paciente, con diversas alteraciones en este complejo panorama originado en un órgano, el hígado, sin considerar la falla multiorgánica que puede desencadenarse, como por ejemplo el síndrome hepatorenal.

## Antecedentes

Charles Dotter fue uno de los primeros radiólogos en realizar un cateterismo percutáneo transhepático para visualizar el sistema venoso portal en un paciente con una derivación portocava, en 1950. Posteriormente se desarrolló la esplenoportografía directa, con la inyección percutánea transparietal directa de medio de contraste en el parénquima esplénico (1951). La portografía indirecta o portografía arterial fue descrita por Ödman en 1958, con la inyección del medio de contraste en las arterias mesentérica y/o esplénica (tronco celíaco); el uso de medicamentos vasodilatadores mejoró la visualización del sistema venoso esplenoportal y sus cambios patológicos. La venografía hepática “en cuña” fue popularizada por Viamonte en 1963 y finalmente la portografía transyugular fue desarrollada por Joseph Rösch en 1969, lo que dio la pauta para crear la derivación portosistémica intrahepática por vía transyugular, conocida por las siglas TIPS (*Transjugular Intrahepatic Portosistemic Shunt*), cuya técnica fue refinada por los avances técnicos, dispositivos como el balón de angioplastia transvascular y endoprótesis o stent vasculares e instrumental diseñado específicamente *ad hoc* para la punción transyugular, acceso a la vena hepática, punción transhepática y el stent portosistémico, que permite perpetuar el flujo vascular y cuya técnica fue descrita y perfeccionada por diferentes autores, destacando los doctores Rösch, Palmaz, Richter y otros

del TIPS.

La embolización variceal transhepática fue descrita por Lundersquist en 1974, siendo aceptada con gran entusiasmo y expectativa, aunque no era totalmente efectiva, con recurrencia de la hemorragia variceal por el desarrollo de nuevas várices y de trombosis portal después del procedimiento. En la actualidad, la oclusión de las várices se puede realizar mediante la embolización con alambres metálicos (“coils”) por vía transvascular, accediendo de forma transhepática, transesplénica o a través del TIPS.

Actualmente han sido descritas otras alternativas radiológicas además del TIPS para el manejo terapéutico de la hemorragia variceal, enfocadas en la reducción del gradiente de presión portosistémica y, por lo tanto, del sangrado variceal. La opción más reciente, utilizada con mayor frecuencia en países de Oriente, recurre a la embolización con coils metálicos u otros materiales por vía retrógrada, para ocluir las derivaciones venosas portosistémicas espontáneas, como fístulas esplenorreñales ectópicas. El acceso percutáneo se realiza por la vena femoral, con avance del catéter por la vena cava inferior, ingresando a la vena renal izquierda, para finalmente llegar al sitio a la derivación esplenorreñal. Este procedimiento se conoce como BORTO, siglas correspondientes a *Balloon-Occluded Retrograde Transvenous Obliteration*.

## Hemorragia variceal

El control de la hemorragia variceal aguda es controlada de forma efectiva (entre el 80% y el 90% de los casos) mediante la ligadura de las várices esofágicas por vía endoscópica. Sin embargo, las várices gástricas son más difíciles de controlar. Un TIPS de emergencia está indicado cuando la terapéutica endoscópica no es exitosa y el resultado es mejor cuando se realiza de forma temprana. También puede desempeñarse el TIPS para la prevención de resangrado, ya que la recurrencia de hemorragia variceal puede ser un problema frecuente, asociado con alta morbimortalidad y costo.

El complemento de la embolización transvenosa de várices postTIPS debe

evaluarse cuando existe sangrado de várices gástricas, hallazgo que se debe investigar y documentar en cada caso de TIPS, sobre todo en presencia de flujo hepatofugal y várices espontáneas esplenorrenales ectópicas.

## **Ascitis**

El TIPS es efectivo en el manejo de la ascitis refractaria en pacientes con hipertensión portal, en los que no se ha logrado el control adecuado, mediante medicamentos, restricción de sal y líquidos, así como la paracentesis de alto volumen. Además del control de los síntomas causados por la ascitis, se reduce la posibilidad de desarrollo de síndrome hepatorenal y la peritonitis bacteriana espontánea. El desarrollo de ascitis se presenta en pacientes con mayor grado de insuficiencia hepática y con datos de encefalopatía hepática. El control de la ascitis se da en dos de cada tres pacientes tratados con TIPS.

## **Síndrome de Budd Chiari**

Este síndrome representa la condición clínica poco frecuente que resulta de la oclusión de las venas de drenaje hepático. Existen dos variantes: la forma clásica ocasionada por la trombosis de las venas hepáticas y la forma suprahepática causada por la oclusión membranosa de la vena cava inferior. La presentación es generalmente subaguda causando ascitis y hepatomegalia congestiva dolorosa, y raramente provoca insuficiencia hepática fulminante.

El tratamiento para restaurar el drenaje normal de las venas hepáticas hacia la vena cava y la aurícula derecha se logra mediante trombolisis, angioplastia y la colocación de un stent (endoprótesis vascular metálica). La reestenosis es común y puede ser necesario la realización de un TIPS.

## **Alternativas del TIPS**

En algunos pacientes con variantes anatómicas puede ser necesario realizar una derivación portosistémica intrahepática directa (DIPS) con abordaje

directo desde la vena cava inferior (VCI), con trayecto directo transhepático a través del lóbulo caudado (Segmento I), a la vena porta. Otra alternativa es la descrita previamente como BORTO.

## Contraindicaciones

Las contraindicaciones para la realización del TIPS incluyen: insuficiencia cardíaca derecha e hipertensión pulmonar, insuficiencia hepática grave o rápidamente progresiva, encefalopatía clínicamente significativa, coagulopatía severa, sepsis no controlada, obstrucción biliar, neoplasia maligna hepática extensa, primaria o metastásica. Valores predictivos de mal pronóstico como MELD (>18 puntos) o Child Pugh (CP) c.

## Resultados

El resultado técnico del TIPS, aceptado por los estándares de la Society of Interventional Radiology (SIR) y la Cardiovascular & Interventional Radiology of Europe (CIRSE), es del 95% de los casos y la mortalidad está en el rango del 1% en grupos de trabajo con experiencia y alto volumen de pacientes. El resultado clínico se ha establecido de acuerdo con la sobrevida, el control de la hemorragia o ascitis y la evaluación de la encefalopatía. Se encuentra íntimamente relacionada con los valores predictivos ya señalados (MELD, CP) y la indicación del TIPS con peor resultado en pacientes con ascitis refractaria.

### Control de la hemorragia aguda

En general es del 90% de los casos. El resangrado es mas común con la coexistencia de várices ectópicas, hasta del 42% con solamente el TIPS y del 25% cuando se complementa el TIPS con la embolización.

### Control de ascitis

Se ha logrado un control satisfactorio de la ascitis en un rango del 60% al 85% de los casos tratados con TIPS, siendo significativamente mejor que con la paracentesis de gran volumen de repetición.

## Complicaciones

Las complicaciones graves son poco frecuentes. La hemorragia peritoneal puede ocurrir por perforación de la cápsula hepática o punción extrahepática de la vena porta. También se ha reportado esporádicamente la lesión de la arteria hepática y las lesiones por dermatitis por radiación, así como insuficiencia renal por medio de contraste.

Existen otras complicaciones posterior al procedimiento, como insuficiencia hepática aguda e insuficiencia cardiaca derecha. Relacionadas con el control de la hemorragia se han reportado la oclusión de la endoprótesis por trombosis y sangrado recurrente por várices ectópicas. La insuficiencia hepática progresiva y la encefalopatía pueden estar relacionadas con el robo del flujo sanguíneo del parénquima por el TIPS, que pudiera requerir la disminución del calibre de la endoprótesis o incluso su oclusión. La endotipsitis o la infección del TIPS es sumamente rara (< 1%).

## Conclusión

Existen diversas alternativas terapéuticas radiológicas disponibles en la actualidad para las complicaciones de la hipertensión portal, tanto para la hemorragia variceal esofagogástrica, la ascitis refractaria, así como en casos específicos como el síndrome de Budd Chiari y la plaquetopenia causada por hiperesplenismo.

Las indicaciones de estas alternativas radiológicas están sustentadas hoy en día por estudios clínicos con grandes casuísticas y en diversos universos de pacientes, que han definido claramente cuándo y cómo deben realizarse. Obviamente, el mayor y mejor conocimiento de la anatomía seccional, la fisiopatología y la dinámica vascular del área hepática y esplácnica han potenciado la efectividad de los métodos y alternativas de tratamiento de la hipertensión portal.

Los métodos radiológicos iniciales fueron descritos en la década de los años 1950 y 1960, y han progresado aceleradamente desde fines de los años setenta, favorecidos por el desarrollo tecnológico, en equipos de guía como el ultrasonido Doppler, angiografía digital en arco, substracción digital, etc., instrumental diseñado y fabricado *ad hoc*, y de gran importancia las endoprótesis o stents metálicos, con o sin cubierta, que han permitido la permeabilidad a largo plazo.

El TIPS es un procedimiento de mínima invasión diseñado y desarrollado para el tratamiento de las complicaciones de la hipertensión portal, tanto de la hemorragia variceal esofágica como gástrica y de várices ectópicas, así como en el manejo de la ascitis refractaria al tratamiento médico y de la paracentesis repetida de gran volumen, y en casos específicos de otras alteraciones como el síndrome de Budd Chiari.

Para lograr el mejor resultado, estas alternativas mencionadas, principalmente el TIPS, deben ser combinadas con el mejor manejo médico y endoscópico, como parte de un abordaje multidisciplinario. La selección adecuada del paciente y el momento oportuno y preciso de realizarlo son cruciales para el óptimo resultado clínico del paciente.

## Referencias

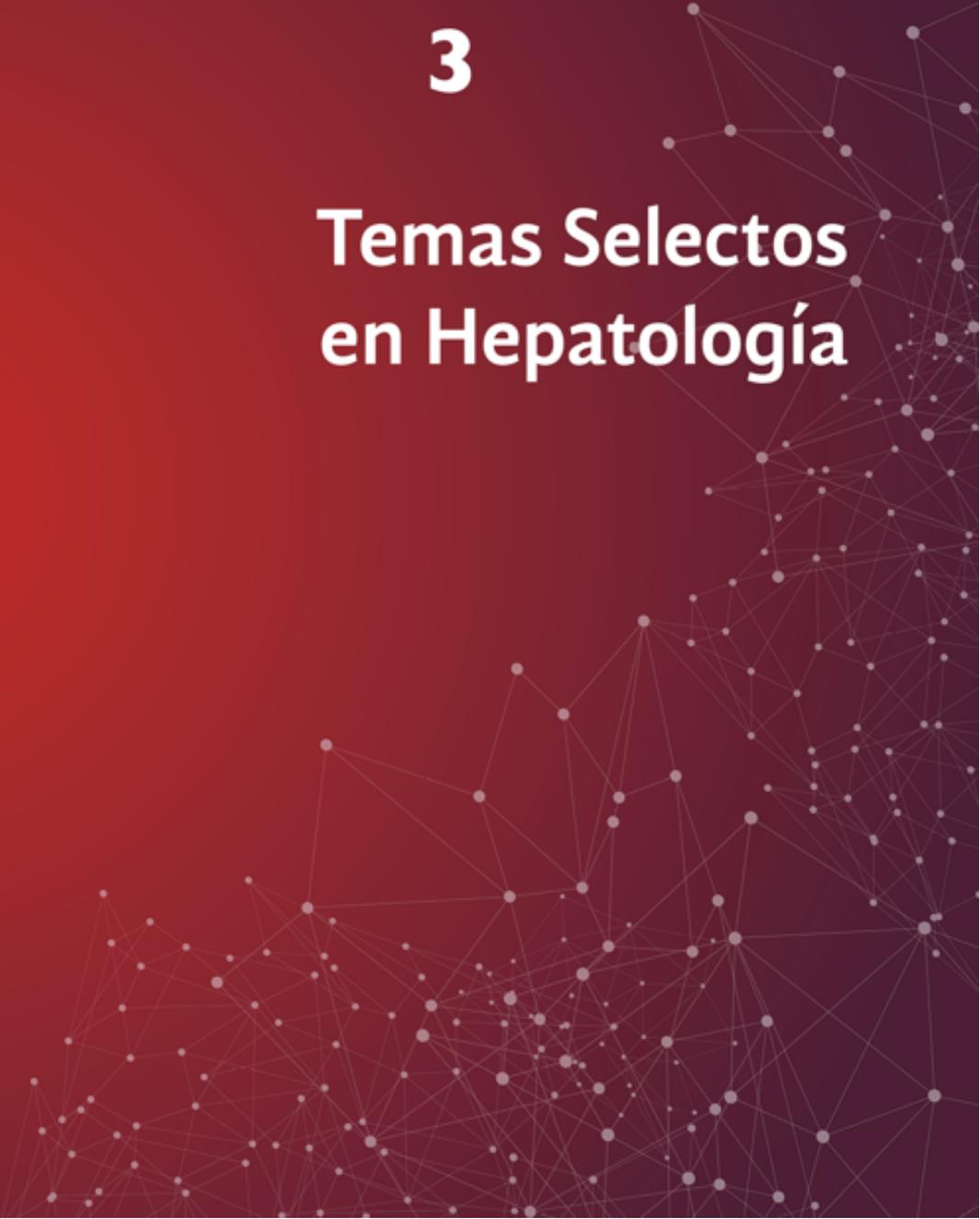
1. Joseh Rösch. Introduction. SCVIR syllabus. Portal Hypertension Diagnosis and Interventions, 2nd Edition. Edit Patel NH, Haskal ZJ, Kerlan RK. *Society of Cardiovascular & Interventional Radiology*. Pag. III-IV, 2001.
2. Brooks DM, Li C. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts. En Image-guided Interventions. Mauro, Murphy, Thompson, Venbrux, Morgan edit. Elsevier Saunders Pag.822-828, 2014.
3. Kiyosue H, Mori H. Retrograde Balloon Occlusion Variceal Ablation. En Image-guided Interventions. Mauro, Murphy, Thompson, Venbrux, Morgan edit. Elsevier Saunders Pag.829-839, 2014.
4. García-Pagan JC. Acute Variceal Hemorrhage. En Cirrhosis: Current Challenges and Future Directions. Posgraduate Course AASLD. 147-151, 2011.
5. Garcia-Tsao G, Abralde JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal Hypertensive Bleeding in Cirrhosis risk, stratifications, diagnosis and management. 2016 practice guidance. *Hepatology* 2017, 65 (1) 21.
6. Lee EW, Kuei A, Saab S, Busuttil RW, Durazo F, Han SH, El-Kabany MM, McWilliams JP, Kee ST. Nationwide trends and predictors of inpatient mortality in 83884 transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *World J Gastroenterol*. Jul 7, 2016; 22(25): 5780-5789.

Módulo



**3**

# Temas Selectos en Hepatología



# Tratamiento de trombosis en el paciente con cirrosis

Dra. María Teresa Rizo Robles



## Introducción

El concepto tradicional de la coagulopatía en los pacientes con cirrosis ha tenido un cambio dramático en los últimos años. En el pasado se consideraba “anticoagulado” al paciente con cirrosis, enfatizándose la tendencia a la hemorragia debido a un ratio internacional normalizado elevado (INR, por sus siglas en inglés) aunado a la presencia de trombocitopenia. Ahora se sabe que realmente existe un desequilibrio de anticoagulantes y procoagulantes endógenos, que pone a los pacientes en riesgo de desarrollar trombosis venosa.

La trombosis venosa en pacientes con cirrosis es un problema cada vez más frecuente en la práctica clínica diaria y todavía existe controversia sobre las medidas ideales a seguir para la profilaxis y el tratamiento en este grupo de pacientes.

A continuación, se comentarán aspectos importantes de este tema.

## Prevalencia y factores de riesgo

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV), que incluye la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar, es una causa común de morbilidad mundial. Estudios han demostrado una incidencia de entre el 0,5 y el 6,3% de ETV en pacientes con cirrosis hospitalizados sin evidenciarse un riesgo reducido cuando se compara con

pacientes no cirróticos (1, 2), e incluso se han reportado tasas más elevadas en pacientes con disfunción metabólica asociada a hígado graso y en aquellos con enfermedad hepática que están en lista de espera para trasplante hepático (3). Este riesgo mayor de trombosis venosa probablemente se deba a una combinación de factores externos entre los pacientes con cirrosis, como inmovilización prolongada, procedimientos quirúrgicos, infecciones graves, neoplasia, comorbilidades asociadas, y a factores intrínsecos por las alteraciones del sistema de coagulación (4).

La utilización de escalas validadas para predecir ETV en población general de pacientes hospitalizados también parecen predecir con precisión ETV en pacientes con cirrosis (5).

Una categoría importante de trastornos trombóticos que se presentan en pacientes con enfermedad hepática crónica es la trombosis venosa esplácnica, que comprende la trombosis de las venas suprahepáticas, la trombosis venosa portal (TVP), la trombosis de la vena mesentérica y la trombosis de la vena esplénica.

La TVP es la complicación trombótica más común en pacientes con cirrosis, con una prevalencia de entre el 8% y el 25% (6, 7), y esto asociado principalmente a la reducción de la velocidad del flujo sanguíneo portal como consecuencia de la hipertensión portal en pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada, reportándose tasas más altas en pacientes con cirrosis por esteatohepatitis no alcohólica (8). La presencia de hepatocarcinoma también incrementa el riesgo de TVP. El daño endotelial por el proceso inflamatorio de la hepatopatía y translocación bacteriana parecen jugar un papel relevante en la génesis de la obstrucción.

## **Profilaxis y tratamiento en ETV**

A pesar de la poca información de anticoagulación profiláctica para ETV en pacientes hospitalizados con enfermedad hepática crónica en relación con otros grupos de pacientes hospitalizados, la tendencia actual es prevenir la ETV en los pacientes con cirrosis, ya que no es una práctica universal debido al preocupante riesgo de hemorragia inherente en este grupo de enfermos.

Los estudios que evalúan el uso de tratamiento profiláctico en pacientes con cirrosis y riesgo de ETV han dado resultados contradictorios. Algunas investigaciones no han podido demostrar una diferencia significativa en la incidencia de eventos tromboembólicos venosos en personas con cirrosis a quienes se les administró terapia tromboprofiláctica, en comparación con los que no (9). A diferencia de otros estudios que han demostrado una menor incidencia de ETV en pacientes con enfermedad hepática crónica que recibieron profilaxis farmacológica, enfatizando la importancia de identificación de factores de riesgo o historia de ETV (5, 10).

Estudios de profilaxis en ETV en pacientes con cirrosis compensada reportan que no

hay un riesgo incrementado de sangrado con la terapia en comparación con los pacientes no cirróticos, y no evidencian asociación directa entre el tratamiento profiláctico y eventos hemorrágicos mayores (11, 12).

Sin embargo, la evidencia actual está basada en su mayoría en estudios retrospectivos, por lo que se requieren estudios prospectivos aleatorizados controlados para determinar no solo si los pacientes cirróticos se benefician de recibir terapia anticoagulante profiláctica para prevenir ETV, sino también cuál sería el régimen terapéutico profiláctico más apropiado.

Recientemente, la Asociación Americana de Gastroenterología emitió la siguiente recomendación condicional: en pacientes hospitalizados con cirrosis y que cumplan con las pautas estándar para el uso de profilaxis de TEV se sugiere dar profilaxis estándar anticoagulante. La certeza general de la evidencia fue muy baja y no se especificó qué tratamiento utilizar (12).

A día de hoy se considera que la implementación de terapia anticoagulante profiláctica de TEV debe individualizarse en pacientes cirróticos hospitalizados, basado en la evaluación de los factores de riesgo de ETV, utilizando escalas de predicción de ETV y estimando el riesgo potencial de hemorragia de acuerdo con el grado de insuficiencia hepática. Las medidas mecánicas de prevención ETV siempre deben implementarse.

En relación con la terapia anticoagulante en ETV en pacientes con cirrosis, existe aún información limitada en cuanto a la eficacia, seguridad, monitorización y seguimiento en este grupo de enfermos. Estudios retrospectivos de pacientes con cirrosis compensada revelan que la anticoagulación terapéutica con heparina de bajo peso molecular (HBPM) o antagonistas de vitamina K (AVK) es potencialmente segura en pacientes bien seleccionados (13). En cuanto a la utilización de los anticoagulantes orales de acción directa (AOAD), se han reportado buenos resultados en pacientes con cirrosis compensada (14). A pesar del poco conocimiento de la farmacodinamia de estos relativamente nuevos fármacos en los pacientes con cirrosis, son especialmente atractivos dados los problemas que plantean la HBPM y los AVK en este entorno clínico.

Actualmente no existen recomendaciones específicas, ni guías de tratamiento, ni de monitoreo de la ETV en este grupo de pacientes, sin embargo, de acuerdo con los reportes de la literatura en pacientes hospitalizados con enfermedad hepática compensada y presencia de una trombosis venosa profunda aguda, el tratamiento con dosis terapéutica de anticoagulación debe individualizarse e implementarse seguido de una monitorización estrecha.

## **Tratamiento de la trombosis venosa portal**

En relación a la TVP, entidad cada vez más frecuente en la práctica clínica, como ya es conocido, tiene una evolución variable, ya que existe la posibilidad de recanalización

espontánea, sobre todo en pacientes con trombosis parcial, estabilización o progresión de la trombosis (15), por lo que la intervención terapéutica es un dilema.

En los pacientes con cirrosis, el objetivo principal del tratamiento para la TVP no es prevenir el desarrollo de hipertensión portal que ya existe, sino prevenir o mitigar la descompensación hepática y evitar la progresión y extensión de la trombosis que pueden dificultar un trasplante hepático a futuro, y favorecer el incremento de la hipertensión portal.

Estudios han demostrado consistentemente tasas altas de recanalización de la vena porta en pacientes tratados con HBPM o AVK, a diferencia de aquellos no tratados, sobre todo si el inicio de tratamiento fue menor a seis meses después de la aparición de la trombosis (13). Varias series de casos informan de recanalización de la vena porta con el uso de AOAD en este grupo de pacientes (14).

La recomendación actual es una terapia individualizada basada en el riesgo/beneficio esperado e iniciar tratamiento cuando existe oclusión de la vena porta reciente, de más del 50% de la luz del vaso, con o sin extensión a la vena mesentérica o en TVP sintomática independientemente de la extensión o en los candidatos a trasplante hepático independientemente del grado de obstrucción o extensión (15, 16).

La duración del tratamiento es variable, generalmente hasta que existe recanalización de la vena porta o un mínimo de seis meses y valorar mantenerlo en pacientes que están en espera de trasplante hepático (16).

En pacientes con cirrosis con trombosis reciente de pequeñas subramas intrahepáticas de la vena porta o una oclusión parcial (<50% ) de la vena porta principal, la Asociación Americana para el Estudio del Hígado recomienda vigilancia con estudios de imagen cada tres meses, sin tratamiento y, en caso de observar progresión, valorar inicio de terapia anticoagulante, siempre estimando riesgo/beneficios (15).

En pacientes con una oclusión completa o transformación cavernomatosa de la vena porta no existe beneficio al implementar tratamiento anticoagulante.

Los eventos de hemorragia en pacientes con cirrosis compensada asociada al tratamiento anticoagulante se han reportado con tasas similares a la población sin cirrosis, pero es más prevalente en pacientes con plaquetas y albumina baja, por lo que en este subgrupo se requiere una evaluación cuidadosa antes de la prescripción de la terapia (17).

Las causas más frecuentes de hemorragia son de origen gastrointestinal, atribuidas a várices esofágicas, gastropatía hipertensiva portal y enfermedad ácido péptica. Por eso es importante la erradicación de las várices esofágicas, indicación de un IBP si es necesario y evitar el uso de AINES, como complemento importante en el tratamiento de la TVP (15, 18).

## **Fármacos anticoagulantes en cirrosis**

La estrategia terapéutica óptima de anticoagulación en los pacientes con cirrosis y trombosis es compleja y no está bien definida.

La elección del agente anticoagulante debe ser individualizada y a pesar de que en la mayoría de estudios se ha utilizado HBPM y AVK, y se ha considerado como “tratamiento estándar”, hay una tendencia creciente a utilizar AOAD en los pacientes con cirrosis, pero los estudios de seguridad y eficacia son aún limitados en este grupo de pacientes con estos fármacos.

No existen estudios comparativos entre los diferentes fármacos anticoagulantes que sugieran cuál es el mejor.

El panel del consenso de Baveno VII recomienda, en el caso de la TVP, iniciar anticoagulación con HBPM y mantenerla o cambiarla a AVK o AODA durante el tiempo necesario (16).

Las ventajas de utilizar la HBPM es que existe mayor evidencia del perfil de seguridad y eficacia en los pacientes con cirrosis. Respecto a los AVK, en la práctica clínica resulta complicado su uso y monitorización, sobre todo en pacientes con un INR ya prolongado, por la hepatopatía y se agrega las interacciones farmacológicas debido a su metabolismo a través del sistema del citocromo P450 (4, 13, 19).

Los AOAD son más fáciles de usar y la poca evidencia que existe sugiere un adecuado perfil de seguridad en pacientes con cirrosis con Child-Pugh A. Deben usarse con precaución en pacientes con Child-Pugh B, así como en pacientes con depuración de creatinina <30 ml/min. No se recomienda utilizarlos en pacientes con Child-Pugh C (19, 20).

Puede haber diferencias de eficacia y seguridad entre los diferentes AOAD.

Es importante tener información básica de los medicamentos anticoagulantes que se van a prescribir (Tabla 1).

**Tabla 1.** Características principales de los anticoagulantes más utilizados en pacientes con hepatopatía

Clase de anticoagulante	Mecanismo de acción	Monitorización	Complicaciones en cirrosis	Reversión de efecto anti-coagulante	Metabolismo hepático / renal
HEPARINAS • NO FRACCIONADA O HNF • FRACCIONADA O HBPM	Activación de antitrombina III →inactiva a trombina y factor Xa	TTPA Anti-factor Xa	Riesgo de trombocitopenia In vitro, aumento de la sensibilidad al efecto anticoagulante	Sulfato de protamina	+++ / +++

Enoxaparina					
ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K (AVK) Warfarina Acenocumarina	Inhibición de la síntesis de factores de coagulación K dependientes (II, VII, IX y X)	INR	Ninguna específica, igual que en pacientes no cirróticos	Vit K Concentrado de complejos de protombina Plasma fresco congelado	+++++ / 0
ANTICOAGULANTES DE ACCIÓN DIRECTA (AOD) Dabigatrán Rivaroxabán Apixabán	Inhibición directa de la trombina Inhibición directa del factor Xa Inhibición directa del factor Xa	No se requiere	In vitro, aumento de sensibilidad al efecto anticoagulante In vitro, reducción de la sensibilidad al efecto anticoagulante	Idarucizumab Andexanet alfa	+ /++++ +++ /++ ++++ /+

## Conclusiones

- Los pacientes con cirrosis compensada tienen riesgo de ETV similar a los pacientes que no presentan cirrosis.
- Se debe individualizar el inicio de anticoagulación profiláctica para ETV en pacientes cirróticos compensados hospitalizados, basado en los factores de riesgo y escalas de predicción.
- En caso de trombosis venosa profunda aguda, se debe considerar inicio de anticoagulación a dosis terapéutica evaluando riesgo/beneficio, seguido de una monitorización estrecha.
- Ante una TVP, se debe iniciar tratamiento cuando es reciente, obstrucción de más del 50% de la luz, en TVP sintomática independientemente de la extensión o en los candidatos a trasplante hepático al margen del grado de obstrucción o extensión
- Se recomienda en el caso de la TVP iniciar anticoagulación con HBPM y mantenerla o cambiarla a AVK o AODA , hasta obtener recanalización o por un mínimo de seis meses.

## Referencias

1. Ambrosino P, Tarantino L, Di Minno G *et al.* The risk of venous thromboembolism in patients with cirrhosis. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2017;117:139-148.
2. Wu H, Nguyen GC. Liver cirrhosis is associated with venous thromboembolism among hospitalized patients in a nationwide US study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:800-805.
3. Stine J, Niccum B, Zimmet A *et al* Increased risk of venous thromboembolism in hospitalized patients with cirrhosis due to non-alcoholic steatohepatitis. *Clin. Transl.* 2018; 9:140.
4. Dhar A, Mullish B, Thursz M Anticoagulation in chronic liver disease. *J Hepatol* 2017; 66 : 1313-1326.
5. Davis J, O'Leary K & Intagliata N. Overuse of venous thromboembolism prophylaxis among hospitalized patients with liver disease. *Eur J Haematol.* 2020;104:223-229.
6. Nery F, Chevret S, Condat B, *et al*; Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire. Causes and consequences of portal vein thrombosis in 1,243 patients with cirrhosis: results of a longitudinal study. *Hepatology* 2015;61(02):660-667.
7. Abdel-Razik A, Mousa N, Elhelaly R and Tawfik A. De-novo portal vein thrombosis in liver cirrhosis: risk factors and correlation with the Model for End-stage Liver Disease scoring system. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015;27:585-92.
8. Stine JG, Shah NL, Argo CK, *et al.* Increased risk of portal vein thrombosis in patients with cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Transpl* 2015; 21:1016-1021.
9. Smith CB, Hurdle AC, Kemp LO, *et al.* Evaluation of venous thromboembolism prophylaxis in patients with chronic liver disease. *J Hosp Med* 2013;8:569-573.
10. Barclay SM, Jeffres MN, Nguyen K, Nguyen T. Evaluation of pharmacologic prophylaxis for venous thromboembolism in patients with chronic liver disease. *Pharmacotherapy* 2013;33:375-382.
11. Shatzel J, Dulai PS, Harbin D, *et al.* Safety and efficacy of pharmacological thromboprophylaxis for hospitalized patients with cirrhosis: a single-center retrospective cohort study. *J Thromb Haemost* 2015;13:1245-1253.
12. O'Shea R, Davitkov P, Ko C *et al* AGA Clinical Practice Guideline on the Management of Coagulation Disorders in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterol*

2021; 161:1615-1627.

13. Khoury T, Ayman A, Cohen J *et al* The complex role of anticoagulation in cirrhosis: an update review of where we are and we are going. *Digestion* 2016 ; 92: 149-159.
14. Intagliata N, Henry Z, Maitland H *et al* Direct Oral Anticoagulants in Cirrhosis Patients Pose Similar Risks of Bleeding When Compared to Traditional Anticoagulation. *Dig Dis Sci*. 2016 Jun;61(6):1721-1727.
15. Northup P, Garcia-Pagan JC, Garcia-Tsao G *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 ; 73: 366-413.
16. Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C, on behalf of the Baveno VII Faculty, BAVENO VII - RENEWING CONSENSUS IN PORTAL HYPERTENSION, *J Hepatol* 2022, doi:<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.12.022>
17. Loffredo L, Pastori D , Farcomeni A , *et al*., Effects of Anticoagulants in Patients with Cirrhosis and Portal Vein Thrombosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterol* 2017;153:480-487.
18. Weinberg E, Palecki J and Reddy R Direct-Acting Oral Anticoagulants (DOACs) in Cirrhosis and Cirrhosis-Associated Portal Vein Thrombosis *Semin. Liver Dis* 2019; 39: 195-208.
19. Qamar A, MD, Vaduganathan M, Greenberger N *et al* , Oral Anticoagulation in Patients With Liver Disease. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2162-2175.
20. Gupta S, Hidalgo S , Singh B *et al*, Usage of Direct Acting Oral Anticoagulants In Cirrhotic and Non-Cirrhotic Portal Vein Thrombosis: A Systematic Review. *Cureus* 2021;13(8): e16922. DOI 10.7759/cureus.16922.

## Capítulo | 10

# MAFLD y riesgo cardiovascular. Lo que el gastroenterólogo debe saber

Dra. Miriam Gabriela Reyes Zermeño



**U**n factor de riesgo establece una relación entre exposición y daño. En estudios de investigación se denomina factor de riesgo a la relación estadística entre la variable independiente o factores que determinan su influencia sobre la variable dependiente o enfermedad. Dicho en otras palabras, es una característica del individuo que incrementa la posibilidad de presentar una enfermedad.

El riesgo cardiovascular se refiere a la probabilidad que tiene un individuo de sufrir un evento cardiovascular en un determinado tiempo. Entre los factores de riesgo están los no modificables (edad, sexo, raza, etc.) y los modificables o controlables, como hipertensión arterial, niveles de colesterol, síndrome metabólico, diabetes mellitus, sobrepeso, obesidad, consumo de alcohol, hígado graso, etc.

La enfermedad por hígado graso no alcohólico y la enfermedad cardiovascular mantienen una relación bidireccional. El término de hígado

graso no alcohólico (NAFLD o non-alcoholic fatty liver disease) modificó su nomenclatura hace un par de años, de manera que el nuevo término explica mejor su fisiopatología y los factores de riesgo compartidos con enfermedad cardiovascular (ECV).

En 2020 se llevó a cabo un consenso internacional para el cambio de nomenclatura de hígado graso no alcohólico a hígado graso asociado a disfunción metabólica o MAFLD (metabolic dysfunction-associated fatty liver disease). Las dos grandes diferencias son: MAFLD no requiere excluir a los pacientes con ingesta de alcohol y la presencia de alteración metabólica es necesaria para su diagnóstico.

El diagnóstico de MAFLD se establece al demostrar la presencia de esteatosis hepática por un método radiológico y de cualquiera de las siguientes tres condiciones: sobrepeso u obesidad definido como IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> en caucásicos o IMC  $\geq 23$  kg/m<sup>2</sup> en asiáticos, diabetes mellitus (DM) o anormalidades metabólicas.

Las anormalidades metabólicas están definidas por la presencia de dos o más de las siguientes condiciones: circunferencia de cintura  $\geq 102$  cm en hombres y 88 cm en mujeres, presión arterial  $\geq 130/85$  mmHg o tratamiento farmacológico específico; triglicéridos (TG)  $\geq 150$  mg/dl o tratamiento farmacológico específico, HDL-C  $< 40$  mg/dl en hombres y  $< 50$  mg/dl en mujeres, prediabetes (glucosa en ayunas de 100 a 125 mg/dl o niveles de glucosa de dos horas postcarga 140-199 mg/dl o HbA1c 5.7% a 6.4%), resistencia a la insulina definido por el modelo de homeostasis (HOMA-IR)  $\geq 2,5$ , proteína C reactiva (PCR)  $> 2$  mg /dl (1).

La diabetes mellitus tipo dos alcanza una prevalencia en NAFLD cercana al 60% (2) y es un predictor de fibrosis hepática y muerte en pacientes mexicanos o hispanos con hígado graso (2, 3).

El sobrepeso y la obesidad son parte de la definición operacional para considerar MAFLD. La obesidad presenta una distribución mundial y el país con mayor prevalencia es Estados Unidos, seguido de China. La región con mayor número de personas obesas o con sobrepeso es América del Sur (Brasil, México, Argentina, Perú, Chile). La prevalencia de hígado graso es proporcional al incremento del índice de masa corporal, alcanzando cifras del 90% en pacientes sometidos a cirugía bariátrica por obesidad mórbida

(3) y una prevalencia de esteatohepatitis (NASH) del 3% al 5% (4).

La genética es un factor que interviene como predisponente entre NAFLD y ECV, el polimorfismo rs738409 del gen PNPLA3 se relaciona con un incremento de la grasa hepática, modula la morfología y fisiología de las gotas de lípidos, se relaciona al metabolismo de los triglicéridos, elevación de aspartato aminotransferasa (AST), esteatosis severa, esteatohepatitis y fibrosis hepática (5, 6), pero no existe una susceptibilidad genética directa sobre la enfermedad coronaria arterial *per se* (7).

Golabi y colaboradores publicaron en 2018, previo al cambio de nomenclatura del hígado graso no alcohólico (NAFLD) a MAFLD, que existe un incremento de la mortalidad en NAFLD a mayor número de componentes del síndrome metabólico. Los factores asociados con mayor progresión de NAFLD son edad mayor, diabetes mellitus tipo dos y resistencia a la insulina (8).

La causa principal de muerte en pacientes con NAFLD es la enfermedad cardiovascular independiente de otras comorbilidades metabólicas (9). Los factores de riesgo para enfermedad cardiovascular son compartidas con MAFLD, como síndrome metabólico, hipertensión arterial sistémica, niveles elevados de triglicéridos o glucosa, hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo dos (10).

El paciente con NAFLD presenta un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, valvulopatía aórtica, calcificación de anillo mitral, miocardiopatía del tipo hipertrofia del ventrículo izquierdo que origina insuficiencia cardíaca, arritmias como fibrilación auricular y prolongación del segmento QT, bloqueo auriculoventricular de primer grado y hemibloqueo anterior izquierdo. En estos pacientes con NAFLD y enfermedad cardiovascular se ha demostrado el incremento de biomarcadores de inflamación, disfunción endotelial, engrosamiento del grosor de la intima media (IL-6, IL-1 $\beta$  y TNF)- $\alpha$ ) (11).

Mahfood Haddad y colaboradores reportaron que los pacientes con NAFLD tenían un riesgo incrementado de tener enfermedad cardiovascular comparado con los controles (RR 1.77; IC 95%: 1.26-2.48,  $p < 0.001$ ) (12). Desafortunadamente, los estudios sobre los que se basan estos resultados presentan una alta heterogeneidad. El riesgo fue mayor para enfermedad

arterial clínica (RR 2.26; IC 95%: 1.04- 4.92,  $p < 0.001$ ) y para infartos (RR 2.09; IC 95%: 1.46 – 2.98,  $p < 0.001$ ). La muerte por enfermedad cardiovascular en el grupo de NAFLD mostró un incremento (RR 1.46, IC 95% 1.30 – 1.64,  $p < 0.001$ ) (13).

La progresión de NAFLD con F3 confiere mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares y neoplasias malignas extrahepáticas que los cirróticos. La incidencia acumulada de eventos vasculares fue mayor en pacientes con fibrosis F3 (7%; IC 95%: 3-18) que en pacientes con cirrosis (2%; IC 95%: 0-6) y los tumores extrahepáticos fueron mayores en fibrosis F3 (14%; IC 95%: 7-23) que en cirróticos (6%; IC 95%: 2-15) (14). La acumulación de grasa hepática provoca daño hepático y fibrosis, independiente de la inflamación (15).

Los factores que intervienen en mayor progresión de la aterosclerosis en este grupo de pacientes pueden ser genéticos, dislipidemia aterogénica, inflamación crónica y desequilibrio de factores procoagulantes y anticoagulantes, resistencia a la insulina, estrés oxidativo, alteración de la adiponectina. La dislipidemia aterogénica presenta elevación de triglicéridos y niveles bajos de lipoproteína de alta densidad (HDL); la aterosclerosis rápidamente progresiva con niveles elevados de proteína C reactiva altamente sensible como marcadores subclínicos de inflamación y marcador de enfermedad cardiovascular. Otros mecanismos asociados a ECV son las citosinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral que promueve la lipólisis y disfunción endotelial; la adiponectina en condiciones normales es un sensibilizador de insulina, agente antiesclerótico y antiinflamatorio, en NAFLD los niveles bajos favorecen mayor necroinflamación y finalmente el incremento de factor VIII de la coagulación y proteína C (16).

El papel de la microbiota en la relación entre NAFLD y ECV está dado por un metabolito relacionado: el trimetilamino N-óxido. Los comensales transforman colina o carnitina a trimetilamino (TMA), este se metaboliza en el hígado a trimetilamino N-óxido (TMAO) por la enzima flavin-monooxigenasa. Los niveles circulantes de TMAO se han relacionado con riesgo de enfermedad cardiovascular. La TMAO activa vías proinflamatorias que promueven la calcificación vascular a través de nucleótidos y factores

nucleares (NLRP3 y NF-κB). Esto coloca al TMAO como un posible biomarcador de riesgo cardiovascular en pacientes con NAFLD (17).

## Cribado y diagnóstico MAFLD y ECV

La prevalencia a nivel mundial de NAFLD probablemente esté subestimada. Se encuentra alrededor del 35% y en grupos de riesgo alcanza cifras mayores, por lo que el cribado tendrá que obedecer a estrategias basadas en estudios de costo-beneficio, lo que permitirá establecer políticas de salud pública en beneficio de la población afectada. Se deberá priorizar a los pacientes con mayor riesgo de fibrosis.

En el abordaje diagnóstico del individuo con NAFLD o MAFLD no existe un consenso sobre cuál es la escala de riesgo que se debe utilizar en los pacientes con MAFLD y riesgo ECV, pero disponemos de las escalas de riesgo de Framingham y el SCORE (*Systematic Coronary Risk Estimation*) con acceso abierto en diferentes aplicaciones de dispositivos electrónicos o en línea.

Recientemente, García-Compean y colaboradores realizaron un estudio en población abierta en México, con un tamaño de muestra de 20,919 individuos, entre 20 y 75 años, donde se encontró una prevalencia de fibrosis hepática del 8.1%. Este valor se incrementó en pacientes >45 años, alcanzando una cifra del 13.4%. La fibrosis hepática se estableció con una escala que utiliza biomarcadores: el NAFLD fibrosis score. Esta escala ofrece valores de AUROC de 0,70 a 0,96, valores predictivos negativos (VPN) del 81% al 96%, valores predictivos positivos (VPP) del 90% y una precisión del 66% al 90% (17). Esta evidencia nos hace replantearnos si el cribado debe ampliarse en los diferentes niveles de atención médica en México. Esto concuerda con lo reportado por Wright y colaboradores: el 11% de los pacientes con diagnóstico incidental de esteatosis hepática presentó un incremento de riesgo de fibrosis hepática avanzada, sobre todo aquellos con elevación de alanino aminotransferas (ALT) (18).

La Asociación Americana de Gastroenterología y otras asociaciones publicaron en 2021 una propuesta de algoritmo de cribado, diagnóstico y

tratamiento de pacientes con NAFLD y NASH (19). En esta publicación se recomienda realizar cribado en los siguientes casos: pacientes con dos factores de riesgo metabólico (obesidad central, triglicéridos altos, colesterol HDL bajo, hipertensión, prediabetes o resistencia a la insulina), diabetes mellitus tipo dos, elevación de aminotransferasas o esteatosis demostrada por un estudio de imagen. La determinación fibrosis hepática, realizarla de inicio con un método no invasivo, el FIB-4. Con base en el grado de fibrosis determinaron tres grupos de riesgo:

- a. Riesgo bajo:** FIB-4 <1.3 o <8 kPa por elastografía de vibración controlada por ultrasonido (fibroscan) o biopsia hepática con F0-F1. Se recomienda seguimiento cada 2-3 años.
- b. Riesgo indeterminado:** FIB-4 de 1.3 a 2.67 y de 8 a 10 kPa sin biopsia hepática disponible. Se recomienda realizar otro estudio que confirme el grado de fibrosis como elastografía hepática por resonancia magnética o biopsia hepática.
- c. Riesgo elevado:** FIB-4 >2.67 o >12 kPa. Estos pacientes con valores bajos de plaquetas y valores de 20 kPa tienen mayor riesgo de várices esofágicas. El seguimiento se realizará con base en su estado clínico.

En todos los casos se debe implementar modificación del estilo de vida, inclusión en programas para la pérdida de peso de acuerdo con el estado funcional del paciente, la cirugía bariátrica en casos seleccionados. Se debe preferir medicamentos con evidencia publicada sobre la reducción de riesgo cardiovascular, reducción del peso y mejoría de los niveles de la glucosa, como son la pioglitazona o semaglutide.

La pioglitazona es un fármaco agonista de los receptores proliferadores de peroxisomas gamma (PPAR-  $\gamma$ ) localizados en el tejido adiposo; mejora la resistencia a la insulina. La semaglutida es un análogo del péptido similiar al glucagón tipo 1 (GLP-1) con efecto hipoglucemiante, pérdida de peso y reducción del riesgo cardiovascular.

El uso de estatinas para mejorar la fibrosis hepática requiere mejor evidencia para recomendar su uso. Actualmente la recomendación de la

American College of Cardiology y la American Heart Association es en pacientes con niveles de colesterol LDL  $\geq 5$  mmol/L o 90 mg/dl, diabéticos de 40 a 75 años y riesgo cardiovascular del 7.5% o el 10% a 10 años.

Estudios futuros en población mexicana determinarán la mejor estrategia de cribado, diagnóstico y tratamiento de los pacientes con MAFLD y riesgo cardiovascular. Por lo pronto podemos implementar en la práctica clínica habitual el uso de escalas de fibrosis como NAFLD fibrosis score o FIB4, la escala de riesgo cardiovascular de Framingham para poder evaluar de forma más eficiente a nuestros pacientes con MAFLD.

## Referencias

1. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, *et al.* A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol.* julio de 2020;73(1):202-9.
2. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, *et al.* Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* enero de 2018;15(1):11-20.
3. Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease – A global public health perspective. *J Hepatol.* marzo de 2019;70(3):531-44.
4. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes: HEPATOLOGY, Vol. xx, No. x 2016. *Hepatology.* julio de 2016;64(1):73-84.
5. Dai G, Liu P, Li X, Zhou X, He S. Association between PNPLA3 rs738409 polymorphism and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) susceptibility and severity: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* febrero de 2019;98(7):e14324.
6. Basu Ray S. PNPLA3-I148M: a problem of plenty in non-alcoholic fatty liver disease. *Adipocyte.* 2 de enero de 2019;8(1):201-8.
7. Brouwers MCGJ, Simons N, Stehouwer CDA, Koek GH, Schaper NC, Isaacs A. Relationship Between Nonalcoholic Fatty Liver Disease Susceptibility Genes and Coronary Artery Disease: Hepatology Communications. *Hepatol Commun.* abril de 2019;3(4):587-96.
8. Golabi P, Otgonsuren M, de Avila L, Sayiner M, Rafiq N, Younossi ZM. Components of metabolic syndrome increase the risk of mortality in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Medicine (Baltimore).* marzo de 2018;97(13):e0214.

9. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, *et al.* The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. enero de 2018;67(1):328-57.
10. Ma J, Hwang S-J, Pedley A, Massaro JM, Hoffmann U, Chung RT, *et al.* Bi-directional analysis between fatty liver and cardiovascular disease risk factors. *J Hepatol.* febrero de 2017;66(2):390-7.
11. Targher G, Byrne CD, Tilg H. NAFLD and increased risk of cardiovascular disease: clinical associations, pathophysiological mechanisms and pharmacological implications. *Gut.* septiembre de 2020;69(9):1691-705.
12. Mahfood Haddad T, Hamdeh S, Kanmanthareddy A, Alla VM. Nonalcoholic fatty liver disease and the risk of clinical cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* noviembre de 2017;11:S209-16.
13. Wong CR, Lim JK. The Association Between Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Disease Outcomes: NAFLD and Cardiovascular Disease Outcomes. *Clin Liver Dis.* agosto de 2018;12(2):39-44.
14. Vilar-Gomez E, Calzadilla-Bertot L, Wai-Sun Wong V, Castellanos M, Aller-de la Fuente R, Metwally M, *et al.* Fibrosis Severity as a Determinant of Cause-Specific Mortality in Patients With Advanced Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Multi-National Cohort Study. *Gastroenterology.* agosto de 2018;155(2):443-457.e17.
15. Dongiovanni P, Stender S, Pietrelli A, Mancina RM, Cespiati A, Petta S, *et al.* Causal relationship of hepatic fat with liver damage and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver. *J Intern Med.* abril de 2018;283(4):356-70.
16. Choudhary NS, Duseja A. Screening of Cardiovascular Disease in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Whom and How? *J Clin Exp Hepatol.* julio de 2019;9(4):506-14.
17. García-Compeán D, Villarreal-Pérez JZ, Cavazos ME de la O, Lavallo-Gonzalez FJ, Borjas-Almaguer OD, Del Cueto-Aguilera AN, *et al.* Prevalence of liver fibrosis in an unselected general population with high prevalence of obesity and diabetes mellitus. Time for

screening? *Ann Hepatol.* junio de 2020;19(3):258-64.

- 18.** Wright AP, Desai AP, Bajpai S, King LY, Sahani DV, Corey KE. Gaps in recognition and evaluation of incidentally identified hepatic steatosis. *Dig Dis Sci.* febrero de 2015;60(2):333-8.
- 19.** Kanwal F, Shubrook JH, Adams LA, Pfothner K, Wai-Sun Wong V, Wright E, *et al.* Clinical Care Pathway for the Risk Stratification and Management of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* noviembre de 2021;161(5):1657-69.

# Tratamiento de hepatitis C en pacientes no respondedores a esquemas antivirales pangenómicos

Dr. Juan Francisco Sánchez-Ávila M.D., Dra. María Teresa Sánchez-Ávila PhD. y Dr. Luis Alonso Morales-Garza PhD.



## Introducción

Uno de los grandes logros de la hepatología en los últimos años es el conocimiento de la estructura y el esclarecimiento del ciclo del virus de la hepatitis C (VHC). Lo anterior permitió el desarrollo de agentes antivirales directos (AAD) que incluyen: inhibidores de la polimerasa dependiente de RNA (anti-NS5B), inhibidores de proteasa (IP, anti-NS3/4A) e inhibidores de la región NS5A, cuya combinación ha cambiado radicalmente el tratamiento de la infección aguda y crónica del VHC, convirtiéndola en una enfermedad con porcentajes mayores al 95% de curación viral (1). La disponibilidad de los AAD, aunado a un mayor acceso a los mismos, podría propiciar la erradicación del virus de la hepatitis C en nuestro país y en el

mundo de acuerdo con las metas planteadas por la Organización Mundial de la Salud para 2030 (2, 3).

En el presente documento abordaremos los casos especiales, en que a pesar del advenimiento de los AAD, la obtención de la curación viral aún representa un reto por alcanzar.

## **Fundamentos del tratamiento e identificación del paciente no respondedor**

La meta primaria del tratamiento del VHC es lograr la erradicación viral (respuesta viral sostenida o RVS), definida como la indetectabilidad del ácido ribonucleico del virus (HCV-RNA) en el suero del paciente a las 12 o 24 semanas tras de la terapia. La determinación del HCV-RNA debe realizarse por una prueba molecular con un límite inferior de detección  $\leq 15$  UI/ml (4). La RVS se considera como curación viral, ya que las recaídas posteriores a la obtención de la RVS ocurren en menos del 0.2% de los casos después de seis meses de seguimiento (5). La RVS generalmente se asocia a normalización de las pruebas de función hepática, mejoría o regresión de la actividad necroinflamatoria, de la fibrosis, de las manifestaciones extrahepáticas relacionadas al VHC, disminución en todas las causas de mortalidad y en el desarrollo de hepatocarcinoma (4).

Antes de considerar que un sujeto es un “no respondedor” a un esquema antiviral debe asegurarse: a) apego al tratamiento, b) seguimiento de las indicaciones y aclarar dudas del uso de los medicamentos a emplear, c) realizar un interrogatorio exhaustivo de los fármacos de uso cotidiano del sujeto que pudieron comprometer el éxito terapéutico, incluyendo herbolaria, suplementos alimenticios (que el paciente puede considerar que no son fármacos), d) revisar la red de apoyo de cada caso en particular y e) factores de riesgo para pérdida de seguimiento o para reinfección (por ejemplo, usuarios de drogas endovenosas, hombres que tienen sexo con hombres con relaciones sexuales de riesgo) en caso de presentar alguno de los factores antes mencionados, que se hayan incorporado al grupo de tratamiento del sujeto a los especialistas apropiados (trabajador social,

psicólogo, psiquiatra, etc).

En cuanto a la parte médica, cumplir cabalmente: a) revisión rigurosa de la historia clínica, b) determinación del grado de fibrosis (por métodos no invasivos y fáciles de realizar), c) identificación de comorbilidades que puedan interferir con la terapia (por ejemplo, malabsorción intestinal), d) coinfecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), hepatitis por el virus de la hepatitis B (VHB), d) función renal, presencia de manifestaciones extrahepáticas, grado funcional hepático. Lo anterior para verificar si el paciente recibió un esquema apropiado para VHC (dosis, posología, duración, suspensión prematura), contó con supervisión y terapia apropiada de los potenciales eventos adversos o si existió pérdida de seguimiento.

## **Falla a tratamiento con esquemas pangenómicos contra el VHC**

En la mayor parte de los países occidentales existen tres esquemas pangenómicos aprobados para su uso: a) combinación de sofosbuvir (SOF) 400 mg con velpatasvir (VEL) 100 mg coformulados en una tableta de dosis única al día; b) combinación de glecaprevir (GLE) 100 mg con pibrentasvir (PIB) 40 mg que se administra a dosis de tres tabletas al día (en una sola toma con alimentos); y c) combinación de SOF 400 mg, VEL 100 mg y voxilaprevir (VOX) 100 mg coformuladas en una tableta de ingesta única al día con alimentos (4). Las dos primeras combinaciones son empleadas como esquemas de primera línea de tratamiento, en tanto que la combinación SOF/VEL/VOX se reserva para pacientes con una tasa de RVS menor (genotipo 3, cirróticos compensados) y como terapia de rescate en las fallas terapéuticas a otros esquemas.

La falla terapéutica a los esquemas pangenómicos es rara. Esto ha sido evaluado en los ensayos clínicos controlados de aprobación de las diferentes combinaciones y confirmado en varias cohortes de práctica clínica que reportan tasas de RVS entre el 97% y el 99% (4, 6). Sin embargo, desde el punto de vista epidemiológico, este pequeño porcentaje se traduce en un

número significativo. Por ejemplo, considerando que en un país se trataran al año 100,000 pacientes, se tendrían entre 1,000 y 3,000 no respondedores que, de acuerdo con sus características, pueden representar un grupo urgente de tratar y un aumento en los costos derivados de su atención.

Los factores más frecuentemente asociados a falta de respuesta incluyen: cirrosis descompensada, falta de apego a la terapia, presencia de hepatocarcinoma, genotipo 3 y estar infectado por un genotipo/subtipo poco común (7).

Otra característica usualmente documentada en la falla al tratamiento es la presencia de sustituciones asociadas a resistencia (RASS) en las regiones blanco del genoma viral al que va dirigido el AAD. Se han identificado múltiples RASS que disminuyen la susceptibilidad del VHC para cada clase de agente de acuerdo con el genotipo. Estas y muchas otras sustituciones alternas en la misma región viral pueden estar presentes antes de asignar un tratamiento de rescate en un paciente que no logró RVS con AAD.

Con base en lo anterior, se ha sugerido que la elección de un retratamiento puede optimizarse con la realización de pruebas de resistencia, especialmente en aquellos sujetos expuestos a diferentes AAD a lo largo de su hepatopatía por VHC (4, 6, 8). Sin embargo, con la información disponible hasta el momento, no se han podido elaborar árboles de decisiones que puedan aplicarse en la práctica. De esta forma, al asignar retratamiento debe guiarse ya sea por el tipo de esquema(s) administrado previamente o, en caso de que se cuente con la disponibilidad de identificación de RASS, aunar las probabilidades de respuesta de acuerdo con el perfil de resistencia, la experiencia reportada en los ensayos clínicos y la experiencia del grupo de tratantes (4, 8).

Una excepción a lo anterior se presenta en los pacientes infectados con el genotipo 3 que recibirán SOF/VEL, en los cuales, recientemente la AASLD/IDSA recomienda la realización de la RASS Y93H, tanto en los cirróticos sin terapia previa como en los no cirróticos que fallaron a un esquema previo. En caso de estar presente se sugiere tratamiento durante 12 semanas con SOF/VEL+ribavirina o elegir otra alternativa (por ejemplo, SOF/VEL/VOX) (6).

## Terapia antiviral de rescate en sujetos no respondedores a esquemas pangenómicos

El tratamiento de elección de las principales guías internacionales en este grupo de sujetos es la combinación de SOF/VEL/VOX durante 12 semanas. La evidencia de esta recomendación se deriva inicialmente de los estudios fase 3 POLARIS 1 y 4. En el estudio POLARIS-1, que incluyó sujetos genotipo 1 al 6 y falla a un esquema previo con inhibidor NS5A, la RVS fue del 96% (253/263) tras de recibir SOF/VEL/VOX durante 12 semanas. El estudio POLARIS 4 confirmó la superioridad de esta triple terapia sobre la combinación de SOF/VEL en pacientes con genotipo 1-4 con falla a esquemas con inhibidores anti-NS5B y/o IP NS3/4. Estudios posteriores han confirmado la eficacia y seguridad del esquema triple, sin importar el género, el genotipo ni el HCV-RNA basal. El único parámetro pretratamiento asociado a una disminución de la RVS fue la presencia de daño hepático avanzado (4, 6). No obstante, en un estudio de Belpeiro y colaboradores que incluyó 573 pacientes no respondedores, al analizar el grupo previamente tratado con SOF/VEL, las tasas de RVS disminuyeron al 82%, 86% y 85% para genotipo 1, 2 y 3, respectivamente.

Otra alternativa de manejo para este grupo de pacientes es la combinación de GLE/PIB, tal como se observó en la parte 1 y 2 del estudio MAGELLAN-1. En el subgrupo de pacientes con un esquema previo con anti-NS5A, pero no tratados concomitantemente con un IP NS3/4, la RVS con GLE/PIB durante 16 semanas fue del 94%. Un estudio posterior abierto fase 3b apoya la eficacia del retratamiento con GLE/PIB durante 16 semanas en sujetos genotipo 1 con falla a SOF/anti-NS5A, obteniendo RVS del 94% y del 97% de los sujetos, dependiendo de la presencia de cirrosis.

Un grupo diferente lo constituye los que no obtuvieron RVS con la combinación de GLE/PIB. En ellos se han propuesto dos alternativas: esquema cuádruple con GLE/PIB+SOF+ribavirina durante 16 semanas o el triple esquema de SOF/VEL/VOX durante 12 semanas. La primera opción fue evaluada en el estudio MAGELLAN-3, en el que se incluyeron sujetos que

habían recibido otros esquemas con AAD previo a la falla con GLE/PIB y se asignaron a dos grupos: a) 12 semanas de la cuádruple terapia a aquellos sin cirrosis, genotipos 1, 2, 4, 5 o 6 sin exposición previa a anti-NS5A; y b) 16 semanas al genotipo 3, cirrosis compensada y con uso previo de un IP NS3/4 y/o anti-NS5A. La RVS12 fue del 96% (22/23) con una sola recaída en un paciente cirrótico con genotipo 1a (9).

La opción de triple terapia con SOF/VEL/VOX fue evaluada en un estudio prospectivo y observacional que incluyó 31 pacientes, la mayoría de ellos con factores de mal pronóstico, como cirrosis, genotipo 3 y afroamericanos. 29 de los 31 sujetos lograron RVS (94%). Desafortunadamente, no se contempló agregar al esquema ribavirina, lo cual para pacientes cirróticos podría ser de utilidad (10).

Los pacientes con cirrosis descompensada y falla a tratamiento con AAD son otra población “muy difícil de tratar”, ya que al estar contraindicado el uso de PI NS3/4, el único esquema recomendado sería SOF/VEL más ribavirina durante 24 semanas. Sin embargo, esta opción puede verse comprometida por la presencia de RASs en la región NS5A y por pobre tolerancia a la ribavirina, lo que deriva en tasas subóptimas especialmente en los infectados por genotipo 3 (78%) en comparación con el 97% y el 93% que puede alcanzarse en los genotipos 1 y 2, respectivamente (11, 12).

En la Tabla 1 se muestran las recomendaciones de la AASLD/IDSA para tratamiento de rescate en pacientes previamente tratados con AAD.

**Tabla 1.** Recomendaciones de manejo en pacientes con infección crónica por virus de la hepatitis C, no respondedores a tratamiento con agentes antivirales directos (AAD), de acuerdo con el tipo de esquema previo y estadio de la enfermedad hepática

Falla a tratamiento con esquemas basados en sofosbuvir en pacientes sin cirrosis o con cirrosis compensada		
Esquema recomendado	Duración	Observaciones
Combinación fija en una tableta diaria de sofosbuvir (400mg)/velpatasvir (100mg)/voxilaprevir (100 mg)	12 semanas	Grado de recomendación: 1A En cirróticos con genotipo 3: agregar ribavirina ajustada a peso (excepto si hay

		contraindicación)
Combinación fija de glecaprevir (300mg)/pibrentasvir (120mg) al día. Este régimen NO SE RECOMIENDA para pacientes con exposición previa a un inhibidor de la región NS5A más un inhibidor de proteasa NS3/4. Este régimen NO SE RECOMIENDA en pacientes genotipo 3 con esquema previo con sofosbuvir + un inhibidor de la región NS5A	16 semanas	Grado de recomendación: 1A Tres tabletas al día en toma única con alimentos. Cada tableta contiene glecaprevir (100mg) + pibrentasvir (40mg).
Combinación fija de glecaprevir (300 mg)/pibrentasvir (120 mg) al día + sofosbuvir (400 mg) por día + ribavirina ajustada al peso	16 semanas	Grado de recomendación: IIA,B
Combinación fija en una tableta diaria de sofosbuvir (400 mg)/velpatasvir (100 mg)/voxilaprevir (100 mg)	12 semanas	Grado de recomendación: IIA,B En pacientes cirróticos compensados se recomienda agregar ribavirina ajustada al peso
Combinación fija de glecaprevir (300 mg)/pibrentasvir (120 mg) al día + sofosbuvir (400 mg) por día + ribavirina ajustada al peso	16 semanas	Grado de recomendación: IIA,B Se debe considerar prolongar a 24 semanas en pacientes extremadamente difíciles (ej., cirróticos con genotipo 3) o falla tras esquema de glecaprevir/pibrentasvir + sofosbuvir
Combinación fija en una tableta diaria de sofosbuvir (400 mg)/velpatasvir (100 mg)/voxilaprevir (100 mg) + ribavirina ajustada al peso	24 semanas	Grado de recomendación: IIA,B
Combinación fija en una tableta diaria de sofosbuvir (400 mg)/velpatasvir (100 mg) + ribavirina ajustada al peso	24 semanas	Grado de recomendación: IIC Se recomienda iniciar con una dosis baja de ribavirina (600 mg) en pacientes con Child C

**Esquemas CONTRAINDICADOS en TODOS LOS PACIENTES CON CIRROSIS DESCOMPENSADA**  
**Cualquier régimen que contenga un inhibidor de proteasa (ej., glecaprevir, grazoprevir y voxilaprevir)**

Modificada de: 1. AASLD/IDSA. HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. disponible en: <https://www.hcvguidelines.org> y 2. Pawlotsky, J.M.; Negro, F.; Aghemo, A.; et al. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J. Hepatol.* 2020, 73, 1170-1218.

## Conclusiones

A pesar de la alta eficacia y seguridad demostrada por las combinaciones de AAD pangenómicos, aún existe la posibilidad de falla terapéutica entre el 1% y el 3% de los casos. Hasta el momento existe evidencia limitada de ensayos clínicos y de estudios de “vida real” de los diferentes esquemas de rescate que se pueden emplear en este grupo difícil de tratar. El triple esquema de SOF/VEL/VOX es altamente eficaz como retratamiento de la infección por VHC, sin embargo, la RVS observada en algunas cohortes resulta subóptima en aquellos que fallaron a SOF/VEL. Las combinaciones de GLE/PIB +/- SOF +/- ribavirina, así como de SOF/VEL/VOX + ribavirina, teóricamente pueden proporcionar mejores tasas de RVS aun en presencia de múltiples factores predictores de falta de respuesta, por lo que se requiere más estudios prospectivos que permitan discernir qué combinación y qué duración podría ser la mejor alternativa de manejo en este complejo y heterogéneo grupo de enfermos.

## Referencias

1. Laursen, T.L.; Sandahl, T.D.; Kazankov, K.; *et al.* Liver-related effects of chronic hepatitis C antiviral treatment. *World J. Gastroenterol.* 2020, 26, 2931-2947.
2. Wolpert-Barraza E, Muñoz-Hernández O, Kershenobich-Stalnikowitz D, *et al.* Coalición para el estudio de la hepatitis C en México. Priority actions towards a national program for detection, treatment, and monitoring of patients with hepatitis C. *Salud Pública Mex.* 2019;61:210-214.
3. World Health Organization. Global Hepatitis Report 2017. Geneva: WHO, 2017. Disponible en: <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>
4. Pawlotsky, J.M.; Negro, F.; Aghemo, A.; *et al.* EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J. Hepatol.* 2020, 73, 1170-1218.
5. Sarrazin C, Isakov V, Svarovskaia ES, *et al.* Late relapse *versus* hepatitis C virus reinfection in patients with sustained virologic response after sofosbuvir-based therapies. *Clin Infect Dis* 2017;64:44-52.
7. AASLD/IDSA. HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. disponible en: <https://www.hcvguidelines.org>. Accesado 30 de diciembre de 2021.
8. Solitano, V.; Plaz Torres, M.C.; Pugliese, N.; *et al.* Management and Treatment of Hepatitis C: Are There Still Unsolved Problems and Unique Populations? *Viruses* 2021;3:1048.
9. Sarrazin C. Treatment failure with DAA therapy: Importance of resistance. *J Hepatol* 2021;74:1472-1482
10. Wyles D, Weiland O, Yao B, *et al.* Retreatment of patients who failed

glecaprevir/pibrentasvir treatment for hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2019;70(5):1019-1023.

- 11.** Pearlman B, Perrys M, Hinds A. Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir for previous treatment failures with glecaprevir/pibrentasvir in chronic hepatitis C infection. *Am J Gastroenterol.* 2019;114:1550-1552.
- 12.** Gane, E.J.; Shiffman, M.L.; Etzkorn, K.; *et al.* Sofosbuvir-velpatasvir with ribavirin for 24 weeks in hepatitis C virus patients previously treated with a direct-acting antiviral regimen. *Hepatology* 2017, 66, 1083–1089.
- 13.** Parigi TL, Torres MCP, Aghemo A. Upcoming direct acting antivirals for hepatitis C patients with a prior treatment failure. *Clin Mol Hepatol* 2019;25:360-365

Módulo



**4**

**Lo que hay que  
saber antes  
del transplante  
hepático**

## Capítulo | 12

# Lo que hay que saber antes del trasplante hepático

Dra. Belinda Isela Martínez Saldivar



## Introducción

El trasplante hepático (TH) se considera la mejor alternativa terapéutica para diversas enfermedades hepáticas agudas y crónicas en estado terminal y para diferentes neoplasias y trastornos metabólicos congénitos (1, 2).

Han transcurrido más de 50 años desde que se realizó el primer trasplante de hígado por Thomas Starzl en 1963 en Denver, Estados Unidos (3). Desde entonces, el desarrollo de la medicina ha permitido mejorar sus indicaciones, establecer equipos multidisciplinarios, lo que sumado a los avances en las técnicas quirúrgicas, preservación de órganos y tratamiento inmunosupresor, ha consolidado este procedimiento en una alternativa terapéutica eficaz (4).

En México, las enfermedades hepáticas se consideran un problema de salud pública, ya que se encuentran dentro de las 10 principales causas de muerte en población económicamente activa, ocupando el séptimo lugar de

acuerdo con datos publicados por el INEGI (5). Si bien el número de trasplantes y donaciones de hígado en nuestro país se ha incrementado en los últimos años, aún sigue siendo insuficiente para cubrir las necesidades de nuestra población (6).

## **Enfermedades susceptibles de trasplante hepático**

En general, cualquier enfermedad hepática grave, mortal y sin tratamiento alternativo eficaz es meritoria de trasplante hepático. Los siguientes padecimientos son la indicación más frecuente de trasplante hepático en pacientes adultos (7, 8):

- Falla hepática aguda (FHA).
- Trombosis de la arteria hepática dentro de los 14 días posteriores al trasplante de hígado.
- Cirrosis secundaria alcohol, virus de hepatitis C (VHC), virus de hepatitis B (VHB), autoinmune, esteatohepatitis o criptogénica con:
  - Descompensación (hemorragia por várices, encefalopatía hepática o ascitis).
  - Puntuación MELD  $\geq 15$ .
  - Síndrome hepatopulmonar o hipertensión portopulmonar.
- Neoplasias hepáticas primarias:
  - Colangiocarcinoma hiliar.
  - Carcinoma hepatocelular.
- Condiciones metabólicas congénitas:
  - Fibrosis quística con enfermedad pulmonar y hepática concomitantes.
  - Hiperoxaluria primaria tipo I con insuficiencia renal significativa.
  - Polineuropatía amiloide familia.

## **Momento adecuado para la realización de**

## trasplante hepático

Elegir el momento adecuado en que se debe realizar el trasplante no es fácil. La cirrosis hepática constituye la indicación más frecuente de trasplante hepático en adultos. Sin embargo, la sola existencia de cirrosis hepática no es suficiente para establecer la indicación de trasplante, ya que se trata de una enfermedad progresiva en la que los pacientes pueden encontrarse en diferentes fases evolutivas. De tal manera, el trasplante se indicará cuando la probabilidad de supervivencia con el tratamiento convencional sea claramente inferior a la supervivencia que se espera tras el trasplante para no indicarlo ni demasiado pronto, evitando así el riesgo derivado del procedimiento quirúrgico y de la inmunosupresión permanente que podrían superar los beneficios del trasplante, ni demasiado tarde, para eludir el empeoramiento rápido e irreversible del paciente.

La supervivencia esperada tras un trasplante hepático es como mínimo del 75% al año, del 65% a los tres años y del 60% a los cinco años. Por tanto, si el cálculo de la supervivencia esperada sin trasplante es claramente inferior a estos valores, el trasplante puede indicarse, ya que ofrece mejores probabilidades de supervivencia que el tratamiento convencional (7).

Hasta hace pocos años, la prioridad en la lista para un trasplante estaba determinada por el tiempo de espera y la gravedad de la patología hepática. Desde 2002, para determinar la prioridad de los pacientes incluidos en la lista de TH se utiliza la escala MELD (*Model of End-stage Liver Disease*), basada en variables objetivas como la creatinina, la bilirrubina y el INR (10). La escala MELD fue originalmente diseñada para determinar el pronóstico a corto plazo de los pacientes que habían recibido TIPS como terapia de una hemorragia digestiva alta (10), y posteriormente propuesta como herramienta para predecir la mortalidad a tres meses en pacientes con enfermedad hepática en estadio avanzado. Así, el MELD cuantifica la gravedad de la enfermedad hepática y el riesgo de fallecimiento a corto plazo. Esta clasificación es más objetiva y precisa que Child-Pugh. Asigna una puntuación a cada candidato y la ordena en función de la probabilidad de muerte dentro de un periodo de tres meses. Dado que la supervivencia a un año en los pacientes con MELD  $\leq 14$  es menor en los sujetos trasplantados

que en los no trasplantados (12), se recomienda incluir en la lista de candidatos a TH a pacientes con una puntuación de MELD  $\geq 15$ .

Es importante tomar en cuenta que la escala MELD en ocasiones no es suficiente para evaluar la gravedad y el pronóstico clínico del posible candidato, ya que no refleja las consecuencias de complicaciones como ascitis refractaria y la encefalopatía recurrente previas al trasplante. Por esto existen numerosas excepciones respecto a la escala MELD, incluyendo las complicaciones pulmonares de la cirrosis, encefalopatía hepática, amiloidosis, hiperoxaluria primaria, etc., en cuyos casos, se podrían atribuir puntos extra a los pacientes con el fin de otorgarles mayor prioridad. La adición de variables como el sodio (MELD-Na) y la edad (MELD integrado) han sido propuesta para mejorar el valor predictivo de la escala MELD.

Otra excepción en la escala MELD es el carcinoma hepático (CHC), en cuyo caso también se pueden añadir puntos extra al MELD bioquímico del paciente, sumando más o menos puntos según las características del tumor (tamaño, número de nódulos, alfafetoproteína, (AFP), tiempo de espera y respuesta a otros procedimientos) (7, 8).

## Contraindicaciones para trasplante hepático

Si bien las indicaciones para el trasplante de hígado son cada vez más amplias, las contraindicaciones han ido disminuyendo debido a los avances en las técnicas y manejo de trasplante de hígado. Aun así, se tienen algunas contraindicaciones absolutas y relativas (7, 9).

### Contraindicaciones absolutas

Un paso importante en el proceso de evaluación es reconocer qué pacientes no deben ser trasplantados. Aunque las contraindicaciones varían considerablemente según el centro de trasplante, existen las siguientes contraindicaciones absolutas:

- Malignidad extrahepática activa.

- Colangiocarcinoma intrahepático.
- Carcinoma hepatocelular fuera de los criterios de Milán o enfermedad cardiopulmonar grave metastásica.
- Sepsis no controlada.
- Abuso activo de alcohol o sustancias ilícitas.
- Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA).
- Incumplimiento persistente o falta de apoyo social.
- Barreras técnicas y/o anatómicas al trasplante de hígado.
- Insuficiencia hepática aguda que conduce a una presión intracraneal sostenida (PIC) superior a 50 mmHg o una presión de perfusión cerebral (CPP) inferior a 40 mmHg.
- Falta de apoyo psicosocial y enfermedad psicológica grave.
- Hipertensión pulmonar grave.

## Contraindicaciones relativa

Estas dependen de la institución y del paciente. En primer lugar, la edad avanzada, a menudo por encima de los 65 años, es una contraindicación relativa. Los primeros datos sugirieron que la edad avanzada se asoció con una función deficiente del injerto y una disminución de supervivencia; sin embargo, datos más recientes demostraron que los receptores de trasplantes mayores de 65 años seleccionados adecuadamente tenían resultados de supervivencia a cinco años equivalentes en comparación con las cohortes más jóvenes. Además, los pacientes mayores tuvieron menos episodios de rechazo agudo, posiblemente relacionados con la senescencia inmunitaria relativa. Las pautas de la Asociación Americana para el Estudio del Hígado (AASLD) sostienen que la edad fisiológica es más importante que la edad cronológica e incluso los pacientes mayores de 70 años pueden ser apropiados para el trasplante si la evaluación de la comorbilidad es favorable.

En segundo lugar, la trombosis extensa de la vena porta complica los aspectos técnicos del TH y puede ser una contraindicación relativa. Debido a que el aloinjerto de hígado debe recibir un flujo portal adecuado, el riesgo de trombosis venosa portal del trasplante requiere una evaluación de la carga de coágulos y el grado de colateralización. La extensión de la trombosis a la

vasculatura esplácnica presagia un riesgo de mortalidad por trasplante particularmente alto. En tercer lugar, el incumplimiento médico y las malas circunstancias psicosociales pueden aumentar el riesgo de incumplimiento de la inmunosupresión y la atención rutinaria postrasplante. Se deben hacer esfuerzos para mejorar los sistemas de apoyo en la medida de lo posible, pero si son refractarios, estos factores pueden impedir el trasplante. Finalmente, según los datos resumidos anteriormente, una puntuación MELD <15 significa un análisis de riesgo/beneficio desfavorable para la mayoría de los pacientes y es una contraindicación relativa para el trasplante.

Otras contraindicaciones relativas importantes incluyen la positividad del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el colangiocarcinoma y la obesidad. Los pacientes con VIH existen dentro de un espectro de riesgo de trasplante. Aquellos con recuentos de CD4 extremadamente bajos o una enfermedad que define el SIDA generalmente se considera que tienen una contraindicación absoluta; no obstante, los pacientes con VIH bien controlado que reciben terapia antirretroviral pueden obtener buenos resultados después del trasplante. Según las recomendaciones de la AASLD, un paciente debe tener un recuento de CD4 >100/ $\mu$ L y una carga viral indetectable en el momento del trasplante. La experiencia inicial con el trasplante de pacientes con VIH mostró resultados adecuados de supervivencia a corto plazo, aunque los pacientes con coinfección por el virus de la hepatitis C (VHC) tenían tasas de mortalidad más altas. Los pacientes con coinfección VIH-VHC experimentan una recurrencia del VHC más grave después del trasplante y una supervivencia más precaria que aquellos con VHC solo. Sin embargo, en la era moderna de los antivirales de acción directa altamente eficaces para el tratamiento del VHC, es probable que mejoren los resultados del trasplante de pacientes coinfectados por VIH-VHC.

## **En qué consiste la evaluación previa al trasplante**

En términos generales, la evaluación del trasplante implica la consulta de expertos, exámenes bioquímicos, pruebas cardiopulmonares, cribado de

malignidad y una evaluación psicosocial (Tabla 1). Este abordaje permite valorar tratamientos alternativos, establecer el momento adecuado para indicar el trasplante, descartar problemas que lo contraindiquen, estimar riesgos y comorbilidad que condicione la supervivencia esperada, valorar la capacidad de abstinencia ética y la adherencia esperable al seguimiento, etc. Como ocurre con la mayoría de los aspectos del trasplante, la batería específica de pruebas varía según la institución.

## Conclusiones

El TH es una opción terapéutica importante para los pacientes con enfermedad hepática que limita la vida. La evaluación del trasplante implica realizar pruebas exhaustivas para garantizar que el paciente pueda soportar las demandas de la cirugía de trasplante y la atención postrasplante. El desajuste entre la oferta y la demanda de órganos dicta aún más la necesidad de indicaciones y contraindicaciones estrictas para identificar a los candidatos aptos para el TH. En última instancia, esto da forma a los criterios específicos para la selección de pacientes, que continuarán evolucionando a medida que se desarrollen los medios para expandir el grupo de donantes, mejorar las técnicas quirúrgicas, ampliar las indicaciones para un trasplante seguro y extender la vida útil de un injerto. Por lo tanto, es fundamental que los médicos se mantengan familiarizados con las indicaciones generales para el trasplante y sepan cuándo es apropiado o inadecuado derivar para la evaluación del trasplante.

**Tabla 1** Evaluación previa al trasplante

Valoraciones	Objetivo
Valoración por hepatología y cirugía de trasplantes	Revisar la idoneidad de la evaluación del trasplante y abordar preguntas e inquietudes
Exámenes básicos de laboratorio	Química sanguínea, panel metabólico completo, hemograma completo, tiempos de coagulación, exámenes de orina, determinación de Ca,

	vitamina D, detección de drogas
Exámenes para descartar proceso infeccioso	Serología para hepatitis VHC, VHB, pruebas de tuberculosis y sífilis, VIH, TORH
Evaluación por cardiología	Electrocardiograma y ecocardiograma
Evaluación respiratoria	Estudios de imagen de tórax, espirometría.
Descartar proceso neoplásico	Colonoscopia, mamografía, Papanicolaou, determinación de alfafetoproteína
Estudios de imagen	TAC de abdomen trifásica, RM con gadolínico, USD doppler de hígado
Pruebas de densidad ósea	Calcio, vitamina D, densitometría ósea
Evaluación psiquiátrica	
Evaluación por trabajo social	
Evaluación nutricional.	

## Referencias

1. Eghtesad B, Aucejo F. Liver transplantation for malignancies. *J Gastrointest Cancer* 2014; 45 (3): 353-62.
2. Hemming AW, Cattral MS. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2001; 233 (5): 652-9.
3. Starzl TE, Marchioro TL, Kaulla KN Von. Homotransplantation of the Liver in Humans. *Surg Gynecol Obs* 1963; 117 (5): 659-76.
4. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Liver Transplantation-June 20- 23, 1983. *Hepatology* 1984; 4 (1 S): 107S-110S.
5. INEGI. Comunicado de Prensa núm. 402/21 29 Julio 2021. [https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2021/Est Sociodemo/DefuncionesRegistradas2020preliminar.pdf](https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2021/EstSociodemo/DefuncionesRegistradas2020preliminar.pdf).
6. Centro Nacional de Trasplantes (CENATRA). Reporte trimestral octubre 2021de donación y trasplante.
7. Nadim Mahmud. Selection for Liver Transplantation: Indications and Evaluation. *Current Hepatology Reports*,19 jun 2020:1-10.
8. Dababneh Y, Mousa OY. *Liver Transplantation*. Jul 2021.In: StatPearls(Internet).
9. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver Transplantation. *J.Hepatology* (2015).
10. Wiesner R, Edwards E. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003; 124:91-96.
11. Malinchoc M, Kamath PS. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000; 31:864-871.
12. Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, Freeman RB. Survival benefit of liver transplantation. *Am J Transplant* 2005;5: 307-313.

## Trasplante hepático en pacientes con carcinoma hepatocelular

Dra. Laura E. Cisneros Garza



**R**ecientemente se realizó el Consenso Mexicano en Carcinoma Hepatocelular por parte de la Asociación Mexicana de Hepatología (*in press*), el cual se publicará en breve en la *Revista Mexicana de Gastroenterología*. Con base en el mismo hemos escrito este capítulo, por lo que agradecemos a todos los integrantes de dicho Consenso sus aportaciones.

Se han considerado los criterios de Milán descritos por Mazzaferro en 1996 (1) recomendados para trasplante hepático por carcinoma hepatocelular a nivel internacional. Estos son: una lesión menor o igual de 5 cm o no más de tres lesiones, ninguna mayor a 3 cm; con una sobrevida a cinco años del 85% y una sobrevida libre de enfermedad del 92% con una recurrencia menor al 8% a cuatro años.

Debido a estos excelentes resultados se han desarrollado criterios expandidos más allá de los de Milán, encontrándose entre los más usados los de Yao y colaboradores en 2001, de la Universidad de California en San Francisco (UCSF), que son un nódulo menor o igual a 6.5 cm o dos o tres

nódulos menores o iguales a 4.5 cm con un diámetro total <8 cm, logrando una sobrevida a cinco años del 81% y sobrevida libre de enfermedad del 91%, utilizados en gran número de centros de trasplante a nivel mundial. Los criterios de Yao y cols. estaban basados en datos de anatomía-patológica (2) y posteriormente se realizaron otros fundamentados en datos de radiología (3).

Existen otros grupos de trasplante hepático con criterios expandidos, como los de Herrero y cols. de Pamplona, España, de 2001, que son una sola lesión  $\leq 6$  cm o de dos a tres lesiones cada una  $\leq 5$  cm (4), con sobrevida a cinco años del 70% y sobrevida libre de recurrencia del 79%. En el caso de los de Roayaie del Centro Médico Mount Sinai de Nueva York de 2002, con uno o más nódulos de 5 a 7 cm, la sobrevida a cinco años libre de recurrencia fue del 55% (5). Los de Keneteman y cols. del grupo de Edmonton, Canadá, de 2004, con un nódulo  $\leq 7.5$  cm o múltiples tumores  $\leq 5$  cms, con sobrevida a cinco años del 82.9%, la sobrevida libre de recurrencia fue del 76.8% (6, 7) (Tabla 1).

La evolución del trasplante dependerá en gran medida de la biología tumoral. Aquí, un marcador tumoral, la alfafetoproteína (AFP), cobra gran relevancia, pudiéndose constatar que una AFP mayor de 1000 ng/ml sin respuesta a tratamiento locorregional está asociada a menor sobrevida postrasplante. De ahí que aunque el paciente cumpla con los criterios de Milán pero tenga una AFP mayor a 1000 ng/ml no deberá ser trasplantado. Asimismo, otro dato a tomar en cuenta es la respuesta a tratamiento locorregional (TACE): la quimioembolización es mandatoria, ya que si la respuesta a tratamiento locorregional no es buena y existe progresión de la enfermedad, tampoco sería un buen candidato a trasplante. Así, en la actualidad, estar dentro de los criterios de Milán, tener una AFP <1000 ng/ml y una buena respuesta a tratamiento locorregional (quimioembolización) y un periodo de espera de tres a seis meses, son factores clave para el éxito del trasplante hepático (8, 9).

Una vez que el paciente haya cumplido estos criterios se le agregará a una lista de espera de trasplante hepático, dándole un puntaje prioritario de MELD 22, siempre y cuando haya cumplido un periodo de espera de seis meses.

Esto ha sufrido modificaciones en el tiempo para dar prioridad y ser

equitativos, sin quitar oportunidad al resto de pacientes que se encuentran en la lista de espera de otras etiologías (10). No existen políticas nacionales establecidas para esto en México; cada centro de trasplante decide qué criterios considerar y si realiza priorización o no a estos pacientes.

El *downstaging* o disminución del estadiaje en pacientes que están fuera de los criterios de Milán pero dentro de los criterios de la UCSF podría realizarse con diferentes modalidades terapéuticas, como la quimioembolización trasarterial (TACE), y lograr que el tumor alcance los criterios de Milán (11). En Estados Unidos se adoptó la posibilidad de disminuir el estadiaje a los pacientes que cumplen con los criterios de la UCSF y disminuirlos a los criterios de Milán para poder ser trasplantables, siempre y cuando se encuentren en un estadio funional Child A o B y bilirrubinas totales  $\leq 3$  cms (12) y existe el único estudio controlado randomizado de *downstaging* fase 2b/3 en pacientes fuera de los criterios de Milán, sin invasión vascular ni diseminación extrahepática, realizándose la disminución del estadiaje con terapia locorregional, cirugía o terapia sistémica con un periodo de observación de tres meses y posterior trasplante hepático frente a un grupo control sin trasplante, mostrando resultados alentadores en cuanto a la sobrevida libre de tumor a cinco años del 76.8% contra el grupo control del 18.3% ( $p=0.003$ ) y la sobrevida global a cinco años del 77.5% *versus* control del 31.2% ( $p=0.035$ ). Esto muestra que la respuesta tumoral posterior a *downstaging* puede contribuir a la expansión de los criterios de trasplante en pacientes con hepatocarcinoma (13).

**Tabla 1.** Criterios extendidos para trasplante hepático por carcinoma hepatocelular

Criteria	Criteria Content	Survival
<b>Extended morphometric criteria for hepatocellular carcinoma</b>		
Milan Criteria Mazzaferro et al. 1996	Solitary nodule $\leq 5$ cm or up to 3 nodules, each $\leq 3$ cm; Absence of macroscopic vascular invasion or distant disease	4-yr OS: 85%
UCSF Criteria Yao et al. 2001	Single nodule $\leq 6.5$ cm, or $\leq 3$ nodules $\leq 4.5$ cm each, with a total tumour diameter $\leq 8$ cm	5-yr OS: 72.4%
Navarra Criteria Herrero JI 2001	Single nodule $\leq 6$ cm, or 2-3 nodules $\leq 5$ cm each	5-yr OS: 79%
Valencia Criteria Silva M et al. 2008	1-3 lesions $\leq 5$ cm and total tumour diameter $\leq 10$ cm	5-yr OS: 63%
Up-to-7 Criteria Mazzaferro et al. 2009	Sum of the size of the largest tumour in cm and the total number of tumours $\leq 7$ ; Absence of tumour microvascular invasion	5-yr OS: 71.2%
Tokyo Criteria Sugawara et al. 2007	Nodule no larger than 5 cm and no more than 5 nodules (5-5 rule)	5-yr OS: 75%
Shanghai Criteria Fan J et al. 2009	Solitary nodule $\leq 9$ cm or $\leq 3$ lesions with the largest $\leq 5$ cm with a total tumour diameter of $\leq 9$ cm; Absence of macrovascular and lymph node invasion; Absence of extrahepatic metastasis	5-yr OS: 78.1%
Asan Criteria Lee SG et al. 2008	Nodule $\leq 5$ cm, $\leq 6$ nodules and free of gross vascular invasion	5-yr OS: 81.6%
<b>Extended biologic criteria for hepatocellular carcinoma</b>		
Hangzhou Criteria Zheng SS et al. 2008	Total tumour diameter $\leq 8$ cm without macrovascular invasion or if $>8$ cm, histology from tumour biopsy without poor differentiation (grade III) and AFP level $\leq 400$ ng/ml	5-yr OS: 78.3%
Kyoto Criteria Ito T et al. 2007	$\leq 10$ nodules, all nodules $\leq 5$ cm and a serum DCP $\leq 400$ mAU/ml	5-yr OS: 86.7%
Extended Toronto Criteria Sapisochin G et al. 2008	Biopsy of largest nodule is not poorly differentiated and no cancer-related symptoms	5-yr OS: 69%
LT French Study Group AFP Model Duvoux C et al. 2012	Points assigned base on tumour diameter, number of nodules (1-3 vs. $\geq 4$ ), AFP	5-yr OS low risk: 67.8% high risk: 47.5%
TTV/AFP Toso C et al. 2015	Total tumour volume $\leq 115$ cm <sup>3</sup> and AFP $\leq 400$ ng/ml	4-yr OS: 74.6%

Vibert E *et al*; Journ Hepatol 2020;72:262-76 (7).

Valdivieso y cols. hacen una revisión en cuanto a la sobrevida postrasplante por HCC, mostrando que el nivel de AFP, el tamaño tumoral y la invasión vascular, y la satelitosis son los factores más importantes para la recidiva tumoral y la sobrevida postrasplante (esto en el registro de trasplante español) (14).

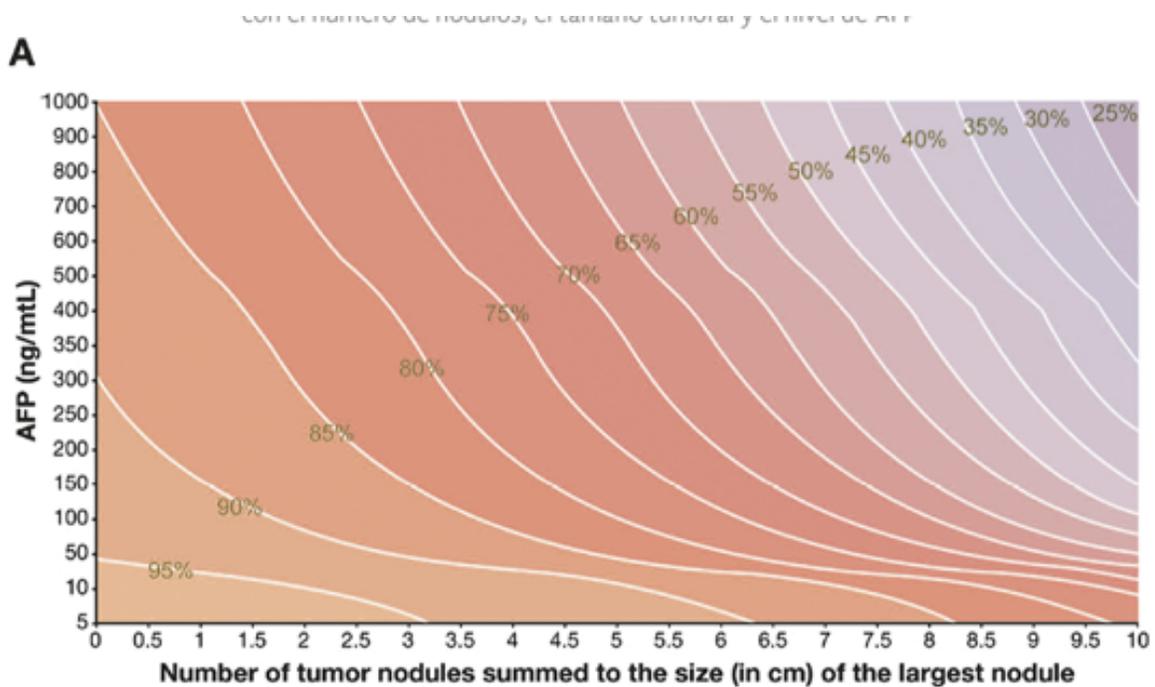
Mazzaferro ha desarrollado un modelo predictivo basándose en el nivel de AFP, el tamaño tumoral y el número de tumores para determinar el riesgo de muerte por factores relacionados al HCC postrasplante hepático, denominándolo “metro ticket” (15) ( Figura 1).

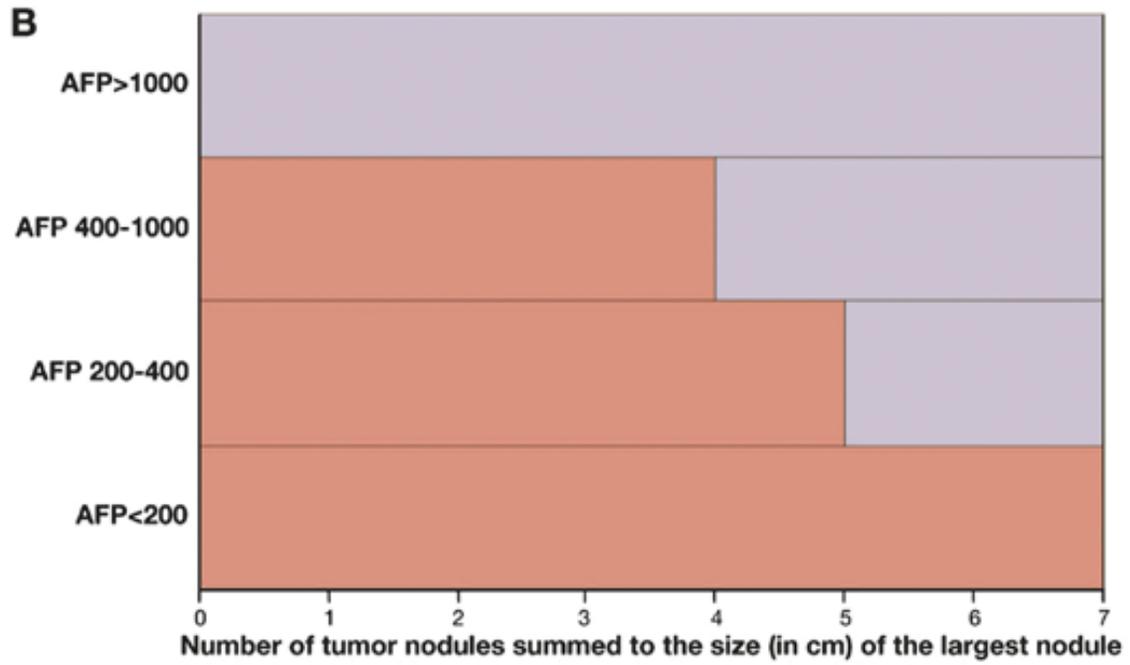
Respecto al tipo de inmunosupresión que debemos utilizar postrasplante, no existe evidencia de que el uso de un tipo específico de inmunosupresores sea de utilidad en el trasplante hepático secundario a carcinoma hepatocelular. Se creía que el uso de inmunosupresión tipo inhibidores del mTor que son blanco terapéutico de algunas vías utilizadas en el HCC por un metanálisis podía ayudar a estos pacientes (16, 17). Sin embargo, la realización de un estudio randomizado multicéntrico abierto fase 3, que compara inmunosupresión con sirolimus frente a inmunosupresión libre de

sirolimus en THO con HCC, no demostró en el seguimiento a cinco años diferencias en la sobrevida global y en la sobrevida libre de recurrencia (18).

En el último consenso de la Sociedad Internacional de Trasplante Hepático se recomienda el uso de inhibidores de calcineurina a dosis bajas, 10 ng/ml de tacrolimus y 300 ng/ml de ciclosporina (19) postrasplante hepático secundario a HCC.

**Figura 1** .Sobrevida a cinco años posterior a trasplante hepático secundario a hepatocarcinoma de acuerdo con el número de nódulos, el tamaño tumoral y el nivel de AFP





(Mazzaferro V *et al. Gastroenterology* 2018;154:128-139 *Gastro* 2018;154:128-39 (15).

## Referencias

1. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R *et al.* Liver Transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:639-99.
2. Yao FY, Xiao L, Bass NM *et al.* Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: Expansion of the Tumor Size Limits Does Not Adversely Impact Survival. *Hepatology* 2001;33:1394-1403.
3. Yao FY, Xiao L, Bass NM *et al.* Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Validation of the UCSF expanded criteria based on preoperative imaging. *Ann J Transpl* 2007;7:2587-96.
4. Herrero JL, Sangro B, Quiroja J *et al.* Influence of tumor characteristics on the outcome of liver transplantation among patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2001;7:631-36.
5. Roayaie S, Frischer JS, Emre SH *et al.* Long-term results with multimodal adjuvant therapy and liver transplantation for the treatment of hepatocellular carcinoma larger than 5 centimeters. *Ann Surg* 2002;235:533-39.
6. Kneteman NM, Oberholzer I, Al Saghier M *et al.* Siurolimus-based immunosuppression for liver transplantation in the presence of expanded criteria for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2004;10:1301-11.
7. Vibert E, Schwartz M, Olthoff K M *et al.* Advances in resection and transplantation for hepatocellular carcinoma. *Journ Hepatol* 2020;72:262-76.
8. Hameed B, Mehta N, Sapisochgin G *et al.* Alpha-fetoprotein level >1000 ng/ml as an exclusion criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma meeting the Milan criteria. *Liver Transplant* 2014;20:945-51.
9. Xu X, Ke Q-H, Shao ZX *et al.* The value of serum alpha-fetoprotein in predicting tumor recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci* 2008;54:385-88.

10. Pillai A, Couri T, Charlton M. Liver allocation policies in the USA: Past, Present and Future. *Dig Dis Sci* 2019;64:985-92.
11. Yao FY, Fidelman N. Reassessing the boundaries of liver transplantation for hepatocellular carcinoma: where do we stand with tumor down-staging? *Hepatology* 2016;63:1014-25.
12. Yao FY, Metha N, Flemming J *et al.* Downstaging of hepatocellular cancer before liver transplant: long t-term outcome compared to tumors within Milan criteria. *Hepatology* 2015;61:1968-77.
13. Mazzaferro V, Citterio D, Bhoori Sh *et al.* Liver transplantation in hepatocellular carcinoma after tumor downstaging (XXL): a randomized, controlled, phase 2b/3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:947-56.
14. Cuevas-Mons V, de la Rosa G, Pardo F *et al.* Activity and results of liver transplantation in Spain during 1984-2012. Analysis of the Spanish Liver Transplant Registry *et al. Med Clin (Barc)* 2015;144(8): 337-47.
15. Mazzaferro V, Sposito C, Zhuo J *et al.* Metroticket 2.0 Model for Analysis of Competing Risk of Death After Liver Transplantation for Hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2018;154:128-139. *Gastroenterology* 2018;154:128-39.
16. Zimmerman MA, Trotter JF, Wach M, *et al.* Sirolimus-based immunosuppression following liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2008;14:633-8.
17. Toso C, Merani S, Bigam DL *et al.* Sirolimus based immunosuppression is associated with increase survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010;51:1237-43.
18. Geissler EK, Schnitzbauer AA, Zulke C *et al.* Sirolimus use in liver transplant recipients with hepatocellular carcinoma: a randomized multicenter, open-label phase 3 trial. *Transplantation* 2016;100:116-25.
19. Berenguer M, Burra P, Ghobrial M *et al.* Post-transplant management of Recipients Undergoing Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. Working Group Report for the ILTS Transplant Oncology Consensus Conference. *Transplantation* 2020;104:1143.

# Evaluación y manejo nutricional pretrasplante hepático

Dra. Astrid Ruiz Margáin, Dra. Berenice M. Román Calleja y Dr. Ricardo U. Macías Rodríguez



## Introducción

La evaluación y apoyo nutricional en pacientes en lista de espera de trasplante hepático resultan fundamentales como parte del tratamiento multidisciplinario, ya que en fases tardías de la cirrosis hepática (CH) se observa una alta prevalencia de desnutrición que puede llegar a afectar hasta el 90% de los pacientes (1, 2).

Una vez establecida, la desnutrición de cualquier tipo se asocia con desenlaces clínicos adversos, incluyendo el desarrollo de complicaciones propias de la CH, así como menor supervivencia (3, 4).

La desnutrición en estos pacientes puede presentarse como sarcopenia, que es la pérdida de tejido muscular, función y fuerza, o bien como caquexia, que es la pérdida de masa muscular, de masa grasa, pérdida de peso significativa y la presencia de inflamación sistémica y alteraciones en el

apetito. Esta última es la más difícil de tratar, puesto que el requerimiento energético se encuentra muy aumentado y la ingesta calórica muy disminuida (5). Frecuentemente, el término sarcopenia se utiliza para describir la desnutrición en cirrosis hepática, sin embargo, la caquexia es el tipo de desnutrición más común en este grupo de pacientes, en especial en aquellos en etapas tardías de la cirrosis que se encuentran en lista de espera de trasplante. La correcta identificación de la desnutrición en CH es importante, ya que influye directamente en las decisiones terapéuticas.

## **Evaluación nutricional pretrasplante hepático**

Todos los pacientes en lista de espera de trasplante hepático deben ser evaluados por especialistas en nutrición, que serán los encargados de evaluar el estado nutricional y prescribir el tratamiento nutricional de acuerdo con la evaluación previa.

Sin embargo, debido a todas las complicaciones propias de la enfermedad hepática crónica, la evaluación del estado nutricional representa un proceso sumamente complejo, por lo tanto, la elección del método de evaluación nutricional dependerá de la presencia de complicaciones de cada paciente en el momento de la evaluación.

## **Tamizajes para evaluar riesgo de desnutrición**

La herramienta de priorización nutricional del Royal Free Hospital (RFH-NPT) es un tamizaje específico para identificar el riesgo de desnutrición en enfermedad hepática. RFH-NPT correlaciona con la gravedad de la enfermedad, y puntuaciones más altas se asocian con una mejor supervivencia. Cuando se ha comparado con otros tamizajes, únicamente el Nutritional Risk Screening (NRS-2002) demuestra una sensibilidad y especificidad más alta que otros tamizajes de riesgo de desnutrición en cirrosis hepática (6). Estos esquemas tardan menos de 10 minutos en completarse, sin embargo, se basan casi por completo en el juicio subjetivo del paciente y tiene un valor predictivo negativo bajo, por lo que resultan

poco confiables, especialmente en pacientes con EH. Por otro lado, estos tamizajes “seleccionan” a aquellos pacientes en riesgo de desnutrición para que reciban una intervención nutricional, aunque dada la fisiopatología de la enfermedad, todos los pacientes con cirrosis hepática se encuentran en riesgo de desnutrición y las intervenciones nutricionales deben iniciarse lo más temprano posible, aun si no hay desnutrición presente, puesto que prevenir esta complicación sería uno de los principales objetivos en el tratamiento de estos pacientes.

## Antropometría

En pacientes con cirrosis hepática, el pliegue cutáneo tricípital (PCT) y la circunferencia media de brazo (CMB) son las medidas antropométricas más utilizadas y permiten estimar el área muscular del brazo (AMB). Por un lado, el PCT evalúa la reserva de masa grasa, mientras que la CMB y AMB estiman la reserva de masa muscular (6). Para su interpretación se requieren tablas de referencia con percentiles, que permiten identificar de manera generalizada el estado nutricional. El uso de estas mediciones se ha cuestionado debido a que pueden ser inexactas en pacientes con edema periférico, además de que el resultado depende de la variabilidad del observador. Aun así, la AMB se considera un buen estimador de masa muscular en pacientes en etapa compensada y tiene un valor pronóstico demostrado para la mortalidad entre pacientes con CH, además de que su gran disponibilidad facilita su uso en el seguimiento nutricional (7).

## Marcadores bioquímicos

En condiciones saludables, existen distintos marcadores bioquímicos considerados adecuados para estimar el estado nutricional. No obstante, en pacientes con CH, estos marcadores pierden confiabilidad. Por un lado, la medición de proteínas séricas como albúmina y transferrina pueden sobreestimar la presencia de desnutrición, ya que se encuentran alteradas como consecuencia de la disminución de la síntesis hepática. Otros marcadores inmunológicos como el conteo de linfocitos y células CD8

resultan afectados por el hiperesplenismo, además de que su uso supone un alto costo (8).

## Dinamometría

El uso de la medición de la fuerza de agarre evaluada mediante la prueba de dinamometría se ha extendido rápidamente en los últimos años. Diversos estudios han señalado que la fuerza de agarre es representativa de la fuerza muscular de todo el cuerpo, por lo que se considera un indicador de la reserva muscular que se asocia con mayor riesgo de mortalidad. Para su utilización existen puntos de corte de acuerdo a la edad, específicos para hombres y mujeres en distintas poblaciones, por lo que aquellas mediciones por debajo del punto de corte se consideran desnutrición (9, 10). Debido a la facilidad de su uso y el bajo costo del dinamómetro se considera una técnica accesible. Sin embargo, se debe tener en cuenta que la dinamometría no debe realizarse en pacientes con encefalopatía hepática (EH), incluso en su forma encubierta, debido a las alteraciones cognitivas y motoras que afectan el resultado.

## Índice de fragilidad hepática

Recientemente, la fragilidad física se ha reconocido como un factor importante relacionado con la desnutrición y pérdida de condición física en pacientes con enfermedad hepática. Sin embargo, las escalas disponibles solo habían sido probadas en población geriátrica, por lo que se creó un índice específico para pacientes con cirrosis, el índice de fragilidad hepática (LFI), que comprende la evaluación de tres pruebas: fuerza de agarre, cinco levantamientos de silla y pruebas de balance. Estas mediciones generalmente se pueden aplicar en la práctica clínica diaria y el LFI ha demostrado ser útil y estar asociado a la sobrevida; además ha manifestado ser capaz de mejorar la predicción de mortalidad cuando se utiliza en conjunto con el MELD, por lo que su uso se ha recomendado en los últimos años (11). Si bien esta es una herramienta útil, no puede realizarse en pacientes encamados o con encefalopatía hepática, por lo que su uso se da mayormente en pacientes ambulatorios sin encefalopatía.

## Métodos de imagen

En años recientes, la tomografía axial computarizada (TAC) es una herramienta que se ha reconocido como el estándar de oro para el diagnóstico de desnutrición en CH. Este método permite identificar el área muscular total mediante la medición de una sección transversal a nivel de la tercera vértebra lumbar, y el resultado se ajusta a la talla del paciente; de esta manera se calcula el IME L3 (índice músculo esquelético L3). Se han propuesto puntos de corte que permiten establecer el diagnóstico de desnutrición cuando el resultado es  $<54.2\text{cm}^2/\text{m}^2$  en hombres y  $<38.5\text{cm}^2/\text{m}^2$  en mujeres. Este proceso también se puede realizar utilizando resonancia magnética nuclear (RMN) y utiliza los mismos puntos de corte que la TAC. A pesar de ser métodos precisos, su aplicabilidad es limitada debido a su costo y la exposición a radiación. Se sugiere que estas herramientas se utilicen únicamente cuando las imágenes de TAC/RMN estén disponibles por otra razón.

Otro método de imagen utilizado en CH es la densitometría dual de rayos X (DXA), que permite cuantificar la masa grasa y la masa libre de grasa en distintas zonas corporales. La principal limitación de este método es que debido a la presencia de sobrecarga hídrica existe una sobreestimación de masa libre de grasa. Para excluir esta interferencia causada por la ascitis, se calcula el índice apendicular músculo esquelético (IAME) a partir de la suma de la masa muscular de los miembros superiores e inferiores que se ajusta por la talla del paciente. IAME permite identificar la presencia de desnutrición con los siguientes puntos de corte:  $7.0\text{Kg}/\text{m}^2$  para hombres y  $5.4\text{Kg}/\text{m}^2$  para mujeres.

## Impedancia bioeléctrica: análisis convencional y análisis vectorial

La impedancia bioeléctrica (BIA) es un método no invasivo y poco costoso, más sofisticado que la antropometría y que no se ve afectado por el sesgo del observador. El fundamento de la BIA se basa en la oposición que ejercen los tejidos corporales a una corriente alterna. De manera convencional, BIA estima la composición corporal en términos de masa grasa, masa libre de

grasa y líquidos corporales mediante ecuaciones de predicción creadas en población sana que resultan poco confiables en sujetos con CH debido a la presencia de ascitis o edema. Para contrarrestar esta limitación se creó el análisis vectorial de impedancia bioeléctrica (BIVA), que mejora el rendimiento diagnóstico de la BIA convencional en pacientes en extremos de composición corporal (sobrecarga hídrica, obesidad, etc). BIVA toma los valores directos de la impedancia (resistencia y reactancia), los estandariza para la estatura y los grafica como un vector en la gráfica  $RXc$ , considerándose anormal todo vector que se encuentre fuera del percentil 75. Dependiendo de la posición del vector en dicha gráfica, se arroja el diagnóstico de estado nutricional. Las principales ventajas de este método son que permite evaluar de forma simultánea la presencia de caquexia y sobrecarga hídrica, y se puede utilizar como método de seguimiento nutricional.

## Ángulo de fase

Derivado de los valores de impedancia bioeléctrica, se puede utilizar el ángulo de fase, que es un marcador nutricional con valor pronóstico que refleja la integridad de la membrana celular, y para el cual existen puntos de corte para cada población y escenarios clínicos. En pacientes con cirrosis hepática mexicanos, los valores de  $\leq 5,6^\circ$  en hombres y  $\leq 5,4^\circ$  en mujeres indican desnutrición (12), mientras que  $< 4,9^\circ$  se asocia con mayor riesgo de desarrollar EH y mayor mortalidad (3, 4)

En la Tabla 1 se resumen las principales ventajas y desventajas de los métodos de evaluación nutricional en CH.

## Tratamiento nutricional

El tratamiento nutricional en CH siempre tiene que ser individualizado y depende de diversos factores como la etiología y severidad de la enfermedad, el grado de desnutrición, las comorbilidades y complicaciones específicas de la cirrosis, así como el grado de actividad física del paciente.

De manera general se estima que la cantidad de kilocalorías (kcal) varía

entre 30-45kcal/kg de peso/día. La cantidad exacta dependerá del estadio de la cirrosis hepática y la presencia o no de desnutrición. Una vez establecido el gasto energético total del paciente se hace la distribución de macronutrientes; se estima que los hidratos de carbono deben aportar entre el 45% y el 60% del gasto energético diario. El aporte de proteínas puede variar entre 1.2-1.5g/kg de peso/día de acuerdo con las características del paciente; puede incluso incrementarse hasta 2.0 g/kg de peso/día en aquellos pacientes con desnutrición severa o que tienen además carcinoma hepatocelular o colangiocarcinoma. Deben incluirse ambos tipos de proteínas en la dieta, tanto vegetales como animales, y no es necesaria la restricción proteica, ni de algún tipo de carne en específico; la proporción de proteína de origen vegetal puede ser de 50-60% y de proteína de origen animal de 40-50%. Una vez cubierto el aporte de hidratos de carbono y proteína, el resto del gasto energético total debe ser complementado con lípidos (13, 14).

En pacientes con ascitis y/o edema se debe vigilar el consumo de sodio y restringirlo dependiendo del grado de ascitis. En caso de ascitis severa puede restringirse a <1-1.5g/día; en el de ascitis moderada, <2 gramos; y en el de ascitis leve, <3 gramos/día. Si no hay ascitis no es necesario restringirlo y en el caso de ascitis la restricción debe mantenerse únicamente si el paciente responde a dicha restricción. Si a pesar de la restricción no hay modificación en el grado de ascitis puede considerarse como refractaria a restricción de sodio y liberarse la cantidad de sodio en la dieta. La recomendación de fibra dietética es de 30g/d, pero el aporte dietético debe ajustarse si el paciente consume lactulosa y a su dosis. No existe un sustento para hacer restricción de líquidos, por lo que el paciente debe ingerir al menos 1ml por cada kcal indicada en la dieta, y es importante mantener una hidratación adecuada especialmente si se realiza ejercicio (13).

Respecto a los horarios de cada tiempo de comida, estos pueden depender de cada paciente, pero debe sugerirse que el espacio entre un tiempo de comida y otro no sea mayor a cuatro horas, evitando así largos periodos de ayuno. La recomendación anterior puede completarse con la implementación de una colación nocturna que proporcione entre 200-400 kcal, y sea alta en proteína (20-40 g), fibra e hidratos de carbono complejos (15).

## Suplementación

En ocasiones es difícil lograr una ingesta adecuada de calorías y proteínas en pacientes desnutridos con enfermedad hepática avanzada. Los suplementos nutricionales orales y los suplementos de aminoácidos de cadena ramificada (AACR) han demostrado utilidad cuando el consumo dietético no es suficiente para mantener los requerimientos energéticos de un paciente.

En relación a las fórmulas hipercalóricas, se ha demostrado que la utilización de un suplemento hipercalórico oral en pacientes con desnutrición enlistados para trasplante hepático logró una mejora significativa en la masa y fuerza muscular, así como una tendencia hacia una mayor supervivencia pretrasplante (16).

Por otro lado, está bien establecido que la disminución de la concentración sérica de AACR es un proceso característico de la CH causada por varios factores, incluyendo la reducción de la ingesta dietética, el hipercatabolismo y la detoxificación del amonio en el músculo (16). Por ello, la administración de AACR que estimula la síntesis de proteína hepática contribuye a mejorar el estado nutricional en este grupo de pacientes, mostrando además resultados benéficos en niveles séricos de albúmina, menor recurrencia de episodios de EH, menor riesgo de desarrollo de HCC e incluso mayor respuesta a los tratamientos para tratar HCC (17, 18).

**Tabla 1.** Ventajas y desventajas de los métodos de evaluación nutricional en CH

	Ventajas	Desventajas
Índice de masa corporal	<ul style="list-style-type: none"><li>• Disponibilidad de talla y peso en cualquier nivel de atención<ul style="list-style-type: none"><li>• Económico</li></ul></li><li>• Fácil de calcular e interpretar</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Influenciado por la cantidad de sobrecarga hídrica (incluso ajustado para ascitis)</li></ul>
Tamizajes de riesgo nutricional	<ul style="list-style-type: none"><li>• Fácil y rápido de realizar<ul style="list-style-type: none"><li>• Económico</li></ul></li><li>• Disponibilidad de datos de peso en cualquier nivel de atención</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Depende del recuerdo del paciente<ul style="list-style-type: none"><li>• No útil en pacientes con EH</li></ul></li><li>• Únicamente evalúan el riesgo de desnutrición<ul style="list-style-type: none"><li>• Baja sensibilidad</li></ul></li></ul>

	Ventajas	Desventajas
Circunferencia media de brazo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disponibilidad en prácticamente cualquier nivel de atención <ul style="list-style-type: none"> <li>• Económico</li> </ul> </li> <li>• Fácil de calcular e interpretar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Subestima la presencia de desnutrición en pacientes con edema</li> <li>• El resultado depende de la variabilidad intra e inter-observador</li> </ul>
Pliege cutáneo tricípital	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disponibilidad en prácticamente cualquier nivel de atención <ul style="list-style-type: none"> <li>• Económico</li> </ul> </li> <li>• Fácil de calcular e interpretar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Subestima la presencia de desnutrición en pacientes con edema</li> <li>• El resultado depende de la variabilidad intra e inter-observador</li> </ul>
Dinamometría	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disponibilidad en prácticamente cualquier nivel de atención <ul style="list-style-type: none"> <li>• Económico</li> </ul> </li> <li>• Fácil de calcular e interpretar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No debe realizarse en pacientes con EH (incluso en sus formas mínimas)</li> </ul>
Índice de fragilidad hepática	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disponibilidad en prácticamente cualquier nivel de atención <ul style="list-style-type: none"> <li>• Económico</li> </ul> </li> <li>• Fácil de calcular e interpretar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No debe realizarse en pacientes con EH (incluso en sus formas mínimas)</li> <li>• No siempre puede realizarse en pacientes encamados</li> </ul>
Albúmina Transferina Linfocitos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disponibilidad en prácticamente cualquier nivel de atención <ul style="list-style-type: none"> <li>• Económico</li> </ul> </li> <li>• Fácil de calcular e interpretar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alterada como consecuencia de la disminución en la síntesis hepática propio de la enfermedad</li> </ul>
Tomografía axial computarizada / Resonancia magnética	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Método mejor establecido para diagnóstico de desnutrición independientemente de la presencia de mioesetatosis, ascitis o EH</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Costoso</li> <li>• Exposición a radiación (equivalente a 3-7 años de exposición natural) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Difícil de interpretar</li> </ul> </li> <li>• No útil en práctica de rutina</li> </ul>
Densitometría dual de rayos X (DXA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cuantifica: masa grasa, masa libre de grasa y contenido mineral óseo en distintas zonas corporales</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Influenciado por presencia de ascitis (aunque se corrige con IAME) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Exposición</li> </ul> </li> <li>• No útil en práctica de rutina</li> </ul>
Análisis de impedancia bioeléctrica convencional	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Económico, comparado con métodos de imagen</li> <li>• Fácil de realizar e interpretar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No útil en pacientes con extremo de composición corporal (obesidad, sobrecarga hídrica)</li> </ul>

	Ventajas	Desventajas
Análisis vectorial de impedancia bioeléctrica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Económico, comparado con métodos de imagen</li> <li>• Fácil de realizar e interpretar</li> <li>• Permite evaluar caquexia y sobrecarga hídrica de manera simultánea</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Actualmente su uso se ha limitado a investigación, aunque su uso se ha extendido rápidamente en la práctica clínica</li> </ul>
Ángulo de fase	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Económico, comparado con métodos de imagen</li> <li>• Fácil de realizar e interpretar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Su confiabilidad disminuye en presencia de sobrecarga hídrica, aunque se puede corregir al utilizarse con el análisis vectorial de impedancia bioeléctrica</li> </ul>

**Tabla 2.** Tratamiento nutricional en cirrosis hepática

Energía	30-45 kcals/kg peso/día 18-25 kcals/kg peso/día (obesidad)
Proteína	1.2-1.5* g/kg peso/día *Se puede aumentar el aporte hasta 2.0 g/kg en pacientes con carcinoma hepatocelular
Carbohidratos	45-60%
Lípidos	25-30% (<10% de ácidos grasos saturados)
Fibra	>25 gramos/día
Sodio	<2-3 gramos/día (ascitis leve-moderada) <1-1.5 gramos/día (ascitis severa)
Colación nocturna	200-400 kcals 10-20 gramos de proteína
Suplementación (en caso necesario)	Pueden utilizarse: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aminoácidos de cadena ramificada 0.25 g/kg peso</li> <li>• Fórmulas poliméricas estándar</li> <li>• Módulos protéicos de CHOs</li> </ul> Vía: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Oral (preferible)</li> </ul>

- Enteral por sonda nasogástrica (cuando la ingesta es menor al 50% del requerimiento)
- Vía Parenteral: sólo en casos estrictamente necesarios (ej: oclusión intestinal)

## Ejercicio físico

El ejercicio físico, ya sea aeróbico, de resistencia y/o de balance, es una práctica segura y tiene múltiples beneficios en pacientes con CH, que incluyen mejoría en la función cardiopulmonar, función endotelial, la composición corporal y la calidad de vida (13).

Probablemente el beneficio más importante observado con el ejercicio en esta población es la disminución de la hipertensión portal (gradiente de presión hepático venoso), lo cual puede influir directamente en el desarrollo y progresión de las complicaciones derivadas de esta, incluyendo hemorragia variceal y encefalopatía hepática. Por lo tanto, el ejercicio físico debe indicarse a todos los pacientes con CH, adaptando la rutina y el tipo de ejercicio de acuerdo al nivel de acondicionamiento físico, estado de salud general y la presencia de complicaciones específicas de la cirrosis (19).

De acuerdo con lo anterior, se tiene que considerar siempre que la prescripción de ejercicio es personalizada y basada en los puntos anteriores, que asegurarán que el programa de ejercicio sea efectivo y seguro, y siempre acompañarse de un plan nutricional adecuado. Por otro lado, es importante establecer un objetivo del ejercicio, lo cual ayudará a realizar modificaciones de acuerdo con las metas planeadas (mejoría metabólica, pre-habilitación pre-THO, mejoría en el estado nutricional/sarcopenia, etc.).

De manera general, la prescripción del ejercicio consta de tres fases:

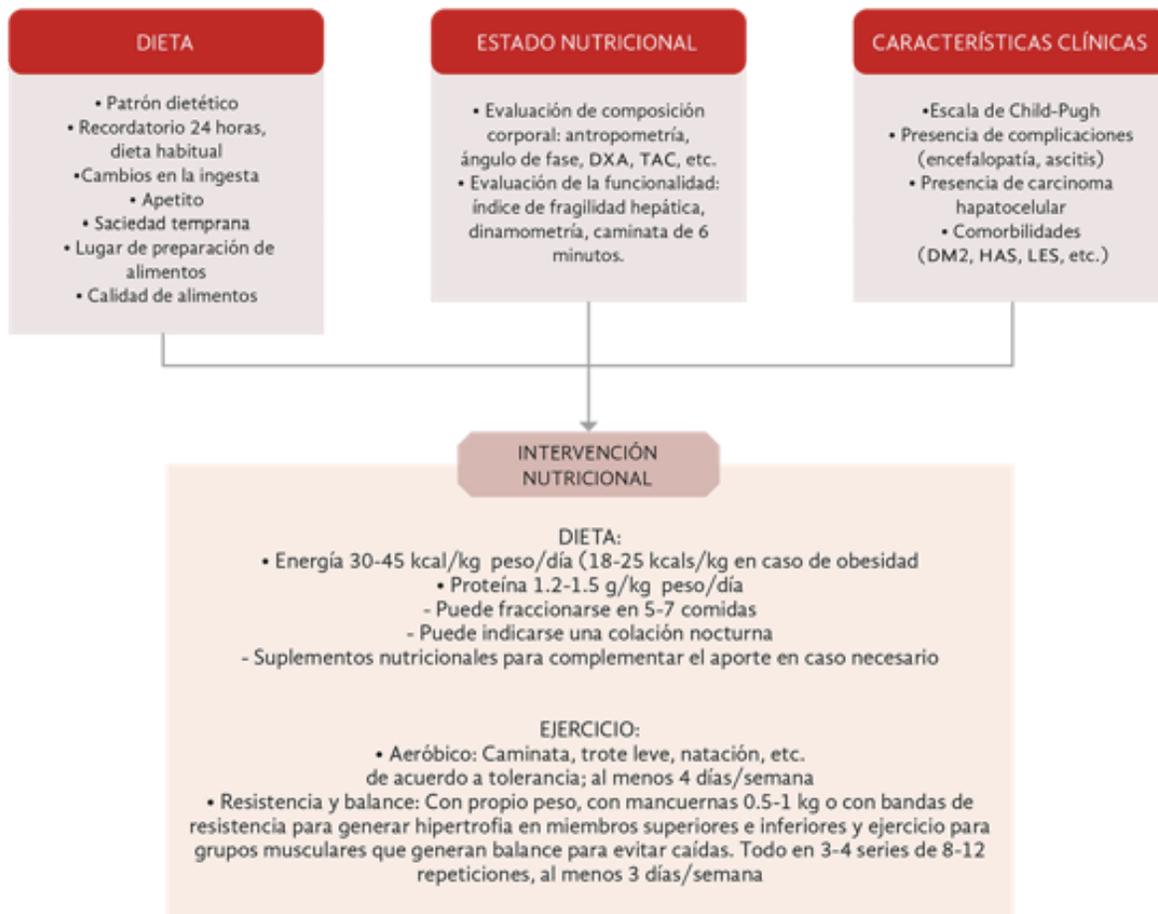
- 1) fase de calentamiento
- 2) fase principal (o entrenamiento gradual)
- 3) fase de enfriamiento.

La prescripción de esta manera permite evitar lesiones, contribuye a la adaptación gradual de los diferentes órganos y sistemas involucrados (por ejemplo, cardiopulmonar, osteomuscular, nervioso y metabólico), y monitorizar el progreso del programa. En cuanto a la periodicidad y

duración, se recomienda que se realice ejercicio como mínimo cuatro o cinco veces a la semana y que la fase principal del ejercicio dure 30 minutos, prescribiéndola de manera gradual.

Finalmente, el uso de dispositivos de monitorización, como los acelerómetros en forma de pulseras que estiman la actividad física (principalmente a través de la medición del número de pasos), constituyen una herramienta útil para evaluar el progreso de los pacientes. En relación con esto, en pacientes con cirrosis en estadios tempranos de la enfermedad (Child-Pugh A/B), el aumento de >2,500 pasos/día por arriba del nivel basal se asocia con mejoría en el estado nutricional, calidad de vida y función endotelial. En la Figura 1 se muestra de manera resumida el proceso de evaluación de un paciente para la elaboración e implementación del tratamiento nutricional acompañado de ejercicio físico.

**Figura 1.** Aspectos a evaluar para la implementación de una intervención nutricional en pacientes pre-trasplante hepático



## Conclusiones

Todo paciente en lista de espera de trasplante hepático debe recibir una evaluación nutricional por un especialista con experiencia en el área. Este será quien determine, de acuerdo con las características individuales de cada paciente, el mejor método de evaluación nutricional y será el encargado de establecer un diagnóstico nutricional.

Debido a la enorme importancia de la desnutrición y su asociación con escenarios clínicos adversos, incluyendo la mortalidad, es fundamental que cada paciente reciba tratamiento nutricional y un programa de entrenamiento físico personalizado para mejorar sus condiciones generales y prehabilitarlo para el trasplante hepático, a fin de reducir el riesgo de complicaciones y mejorar la calidad de vida.

## Referencias

1. Englesbe, M. J. *et al.* Sarcopenia and mortality after liver transplantation. *J. Am. Coll. Surg.* 211, 271–278 (2010).
2. Periyalwar, P. & Dasarathy, S. Malnutrition in cirrhosis: contribution and consequences of sarcopenia on metabolic and clinical responses. *Clin. Liver Dis.* 16, 95–131 (2012).
3. Ruiz-Margáin, A. *et al.* Malnutrition assessed through phase angle and its relation to prognosis in patients with compensated liver cirrhosis: a prospective cohort study. *Dig. Liver Dis.* 47, 309–14 (2015).
4. Ruiz-Margáin, A. *et al.* Low phase angle is associated with the development of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *World J. Gastroenterol.* 22, 10064 (2016).
5. Cheung, K., Lee, S. S. & Raman, M. Prevalence and mechanisms of malnutrition in patients with advanced liver disease, and nutrition management strategies. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 10, 117–25 (2012).
6. Merli, M. *et al.* EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J. Hepatol.* 70, 172–193 (2019).
7. Alberino, F. *et al.* Nutrition and survival in patients with liver cirrhosis. *Nutrition* 17, 445–450 (2001).
8. O'Brien, A. & Williams, R. Nutrition in End-Stage Liver Disease: Principles and Practice. *Gastroenterology* 134, 1729–1740 (2008).
9. Hanai, T. *et al.* Reduced handgrip strength is predictive of poor survival among patients with liver cirrhosis: A sex-stratified analysis. *Hepatol. Res.* 49, 1414–1426 (2019).
10. Sinclair, M. *et al.* Handgrip Strength Adds More Prognostic Value to the Model for End-Stage Liver Disease Score Than Imaging-Based Measures of Muscle Mass in Men With Cirrhosis. *Liver Transplant.* 25, 1480–1487 (2019).
11. Lai, J. C. *et al.* Development of a novel frailty index to predict mortality in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 66, 564–

574 (2017).

12. Ruiz-Margáin, A. *et al.* Phase Angle From Bioelectrical Impedance for the Assessment of Sarcopenia in Cirrhosis With or Without Ascites. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 19, 1941-1949.e2 (2021).
13. Macías-Rodríguez, R. U. *et al.* Exercise prescription in patients with cirrhosis: Recommendations for clinical practice. *Revista de Gastroenterología de Mexico* (2019). doi:10.1016/j.rgmex.2019.02.011.
14. Ruiz-Margáin, A. *et al.* Nutritional therapy for hepatocellular carcinoma. *World J. Gastrointest. Oncol.* 13, 1440–1452 (2021).
15. Morihara, D. *et al.* Late-evening snack with branched-chain amino acids improves liver function after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *Hepatol. Res.* 42, 658–67 (2012).
16. Ruiz-Margáin, A. *et al.* Dietary management and supplementation with branched-chain amino acids in cirrhosis of the liver. *Rev. Gastroenterol. Mex.* 83, 424–433 (2018).
17. Gluud, L. L. *et al.* Oral Branched-Chain Amino Acids Have a Beneficial Effect on Manifestations of Hepatic Encephalopathy in a Systematic Review with Meta-Analyses of Randomized Controlled Trials<sup>1,2</sup>. *J. Nutr.* 143, 1263–1268 (2013).
18. Ishihara, T. *et al.* Effect of branched-chain amino acids in patients receiving intervention for hepatocellular carcinoma. *World J. Gastroenterol.* 20, 2673 (2014).
19. Duarte-Rojo, A. *et al.* Exercise and physical activity for patients with end-stage liver disease: Improving functional status and sarcopenia while on the transplant waiting list. *Liver Transpl.* 24, 122–139 (2018).

Módulo



**5**

**Tópicos selectos  
en Transplante  
Hepático**



## Inmunosupresión en el trasplante hepático

Dra. Lydia Sastre, Dra. Lluçia Bonet y Dr. Miquel Navasa Anadón



**E**l tratamiento efectivo del virus de la hepatitis C (VHC) ha significado un cambio muy importante en la Hepatología. En el trasplante hepático ha supuesto una reducción muy significativa de los pacientes con VHC en lista de espera de trasplante, a la vez que otras etiologías de la cirrosis hepática como la alcohólica y la esteatohepatitis no alcohólica se han hecho predominantes. Todo ello ha supuesto que se hayan ampliado los criterios de trasplante y que los pacientes tengan mayor riesgo de presentar alteraciones cardiovasculares y renales después del trasplante. Consecuentemente, la inmunosupresión se ha ido adaptando a estos cambios. En el presente capítulo se presenta una propuesta de inmunosupresión en el trasplante hepático que tiene en cuenta las peculiaridades de los pacientes en lista de espera.

**Propuesta de protocolo de inmunosupresión en el trasplante hepático**

1. Se distinguen dos grupos de pacientes:

**Grupo 1. Pacientes con:**

- Cirrosis hepática de cualquier etiología sin insuficiencia renal previa al trasplante hepático (creatinina  $\leq 1.3$  mg/dl) ni encefalopatía hepática.
- Enfermedades crónicas del hígado no cirróticas, sin encefalopatía hepática ni insuficiencia renal.

**Grupo 2. Pacientes con:**

- Cirrosis hepática de cualquier etiología e insuficiencia renal previa al trasplante hepático (creatinina  $> 1.3$  mg/dl) y/o encefalopatía hepática.
- Enfermedades crónicas del hígado no cirróticas, pero con encefalopatía hepática o insuficiencia renal.
- Insuficiencia hepática aguda.
- Retrasplante hepático.

2. El primer día postrasplante corresponde a la jornada de llegada del paciente a la UCI procedente de quirófano.

3. Los fármacos inmunosupresores utilizados en el trasplante hepático son los siguientes:

- Metil-prednisolona, 1000 mg, IV, en dos dosis, 500 mg antes de la laparotomía y 500 mg en el momento de la reperfusión del injerto. A continuación, dosis decrecientes con el objetivo de retirarla entre el tercer y sexto mes postrasplante.
- Micofenolato de mofetilo (Cellcept®). Cuando se administra por vía oral puede ser equivalente a micofenolato sódico (Myfortic®), según las dosis siguientes: Cellcept® 500 mg = Myfortic® 360 mg.
- Tacrolimus (Prograf®) puede ser sustituido por tacrolimus de liberación prolongada (Advagraf®), a dosis diarias equivalentes: Prograf® 1 mg/12 horas = Advagraf® 2 mg/día en dosis única matinal. La formulación en liberación prolongada parece mejorar la adherencia y comodidad de los pacientes, por lo que sería recomendable la conversión a esta formulación una vez conseguidos niveles estables del fármaco.

# 1. Periodo intraoperatorio: Grupo 1 y 2

## 1.1 Metil-prednisolona:

- 1000 mg, IV. repartidos en dos dosis; 500 mg antes de la laparotomía y 500 mg en el momento de la reperfusión del injerto.

# 2. Periodo postoperatorio inmediato (1.er mes)

## 2.1 Régimen de inmunosupresión común para todos los pacientes: Grupo 1 Y 2

### 2.1.1 Basiliximab:

- 20 mg, IV (bolus, o diluido en 50 mL s. glucosado 5% a pasar en 20 minutos), dentro de las primeras seis horas de la finalización del trasplante, cuando el paciente esté en UCI.
- Repetir la dosis de 20 mg a día 5-7 en caso de hemorragia postoperatoria importante con necesidad de reintervención quirúrgica (transfusión de  $\geq 10$  unidades de hematíes y/o packing) o en caso de producción y salida de ascitis por los drenajes abdominales en volumen  $> 500$  mL/día.

### 2.1.2 Corticoides:

- Metil-prednisolona IV, a las dosis siguientes:
  - 200 mg en el día 1
  - 160 mg en el día 2
  - 120 mg en el día 3
  - 80 mg en el día 4
  - 40 mg en el día 5
- A partir del día 6: metil-prednisolona IV o prednisona oral, 20 mg/día.

### 2.1.3 Antiproliferativos: micofenolato de mofetilo

- 1000 mg/12 horas: vía IV y pasar a vía oral si el paciente tolera esta vía

de administración.

## 2.2 Régimen de inmunosupresión específico para pacientes:

### Grupo 1

- Cirrosis hepática de cualquier etiología sin insuficiencia renal previa al trasplante hepático (creatinina  $\leq 1.3$  mg/dl) ni encefalopatía hepática.
- Enfermedades crónicas del hígado no cirróticas, sin encefalopatía hepática ni insuficiencia renal.

#### 2.2.1 Inhibidores de calcineurina: tacrolimus o ciclosporina

- a. Pacientes sin problemas importantes intraoperatorios o postoperatorios en las primeras horas (hemorragia severa [transfusión  $\geq 10$  unidades hematíes, y/o packing], disfunción renal [creatinina  $\geq 1.5$  mg/dL], disfunción primaria del injerto [AST y/o ALT  $\geq 1500$  U/L] u otros que puedan hacer recomendable no usar inhibidores de calcineurina).
  - Inicio de la administración: día 2 postrasplante, dosis inicial de tacrolimus: 0.1 mg/kg/día. La ciclosporina se considera un fármaco de segunda elección, dosis inicial de ciclosporina: 5 mg/kg/12 horas.
  - Si no hay buena tolerancia a esta primera dosis, por disfunción renal (creatinina  $\geq 1.5$  mg/dl y/o diuresis  $< 0.5$  mL/kg/hora durante las primeras 12-24 horas sin causa aparente [p.e., falta de volemia] y/o eventos neurológicos importantes (estado de confusión o de agitación, convulsiones): interrumpir temporalmente administración del inhibidor de calcineurina: tacrolimus o ciclosporina.
  - Ajustar la dosis de inhibidor de calcineurina para lograr los siguientes niveles sanguíneos “valle” (predosis de la mañana): tacrolimus 6-8 ng/mL; ciclosporina 100-200 ng/mL. **Nota:** determinación de niveles al tercer y quinto día de la administración.
- b. Pacientes con problemas importantes intraoperatorios o postoperatorios en las primeras horas: (hemorragia severa [transfusión  $\geq 10$  unidades hematíes, y/o packing], disfunción renal [creatinina  $\geq 1.5$  mg/dL], disfunción primaria del injerto [AST y/o ALT  $\geq 1500$  U/L] u

otros que puedan hacer recomendable no usar inhibidores de calcineurina):

- Retrasar la introducción del inhibidor de calcineurina hasta la resolución del problema. Entonces, iniciar dosis reducidas (tacrolimus 0.05 mg/kg/día, repartidos en dos dosis; ciclosporina 5 mg/kg/día, repartidos en dos dosis) para progresar a tacrolimus 0.1 mg/kg/día o ciclosporina 5 mg/kg/12h y alcanzar los niveles “diana” en estos pacientes (tacrolimus 6-8 ng/mL, ciclosporina 100-200 ng/mL).
- En caso de que se llegue a los 15 días postrasplante y aún no se haya podido iniciar el inhibidor de calcineurina:
  - Considerar la conveniencia de añadir everolimus a la combinación corticoides y micofenolato, si no hay problemas a nivel de la herida operatoria o fugas biliares.
  - Dosis inicial de everolimus: 1 mg/12 horas, con posteriores ajustes para alcanzar los niveles “diana” de 3-8 ng/mL. **Nota:** primera determinación de niveles a partir del día 34 de administración.

## 2.3 Régimen de inmunosupresión específico para pacientes: Grupo 2

- Cirrosis hepática de cualquier etiología e insuficiencia renal previa al trasplante hepático (creatinina >1.3 mg/dl) y/o encefalopatía hepática.
- Enfermedades crónicas del hígado no cirróticas, pero con encefalopatía hepática o insuficiencia renal.
- Insuficiencia hepática aguda.
- Retrasplante hepático.

### 2.3.1 Inhibidores de calcineurina: tacrolimus o ciclosporina

- Inicio de la administración: día 5 postrasplante. Dosis inicial: tacrolimus 0.1 mg/kg/día, repartidos en dos dosis (ciclosporina: 2.5 mg/kg/día repartidos en dos dosis).
- Ajustar la dosis para lograr niveles sanguíneos de tacrolimus 5-8 ng/mL (ciclosporina
- 100-200 ng/ml). **Nota:** determinación de niveles al tercer y quinto día

de la administración.

## 2.4 Modificaciones debido a eventos adversos atribuibles a tacrolimus y/o ciclosporina, a partir del tercer día postoperatorio:

- a.** Disfunción renal (creatinina  $\geq 1.5$  mg/dL, siempre y cuando ello represente un ascenso en los valores de creatinina, y sin otra causa aparente):
  - Reducción de dosis del inhibidor de calcineurina aproximadamente a la mitad, con objetivo de alcanzar niveles de tacrolimus de 5-8 ng/mL o de ciclosporina de 100-200 ng/mL.
  - Si la disfunción renal persiste: considerar la suspensión del inhibidor de calcineurina.
  - Considerar la administración de everolimus a partir de la semana 2-3 postrasplante en caso de que la disfunción renal se prolongue.
  - Si se ha retirado el inhibidor de calcineurina, cuando la disfunción renal se resuelva:
    - Reintroducción lenta y progresiva del inhibidor de calcineurina, con niveles de tacrolimus de 5-8 ng/mL o ciclosporina de 100-200 ng/mL al principio, para ir aumentando hasta la “diana” de 8-10 ng/mL o 200-250 ng/mL, respectivamente, si el paciente lo tolera.
    - Conforme se vayan alcanzando los niveles de inhibidor de calcineurina descritos en el párrafo anterior, se han de ir reduciendo las dosis de micofenolato y/o everolimus, hasta su total eliminación en el momento de alcanzarse los niveles diana de inhibidor de calcineurina (tacrolimus 8-10 ng/mL, o ciclosporina 200-250 ng/mL).
- b.** Eventos neurológicos importantes (estado confusional o de agitación, convulsiones) u otros eventos graves:
  - Retirar cautelarmente tacrolimus (o ciclosporina).
  - A continuación hay tres opciones, a seleccionar en función de las circunstancias particulares del paciente:
    - Reintroducir tacrolimus (o ciclosporina) cuando el evento neurológico se haya resuelto o controlado: a) primera dosis de tacrolimus 0.05 mg/kg/día, en dos dosis, o de ciclosporina 5

mg/kg/día, en dos dosis; b) ajustar dosis para obtener niveles de 5-8 ng/mL para tacrolimus y 100-200 ng/mL para ciclosporina; c) si hay buena tolerancia, aumentar dosis hasta alcanzar niveles “diana”; tacrolimus 8-10 ng/mL, ciclosporina 200-250 ng/mL.

- Cambiar al otro inhibidor de calcineurina: a) ciclosporina si antes recibía tacrolimus, dosis inicial 5 mg/kg/día (repartidos en dos dosis), con ajustes para alcanzar niveles de 75-150 ng/mL; b) tacrolimus si antes recibía ciclosporina, dosis inicial 0.05 mg/kg/día (repartidos en dos dosis), con ajustes para alcanzar niveles de 5-8 ng/mL. En ambos casos, si hay buena tolerancia a estas dosis y niveles, se intentará alcanzar los niveles “diana” (tacrolimus 8-10 ng/mL, ciclosporina 150-250 ng/ml) de forma progresiva.

- En caso de que no se logre reintroducir el inhibidor de calcineurina inicial o su alternativo, considerar la administración de everolimus a partir de la semana 2-3. En caso de que se logre alcanzar niveles “diana” de inhibidor de calcineurina, retirar micofenolato y/o everolimus.

## 2.5 Modificaciones debido a eventos adversos importantes atribuibles a micofenolato de mofetilo o everolimus:

- a.** Depresión medular grave, uno o más de los siguientes criterios:
- Leucocitos  $<1500/\text{mm}^3$  y/o neutrófilos  $<800/\text{mm}^3$  (siempre que ello signifique  $>50\%$  de descenso con relación a los valores basales).
  - Plaquetas  $<30.000$ , si ello representa un descenso  $>50\%$  del valor basal.
  - Hb  $<7\text{g/L}$  y/o Hto  $<25\%$ , si ello representa un descenso  $>50\%$  del valor basal, y no haya ninguna otra causa posible que pueda explicar la anemia.

### **Actuación:**

- Retirar micofenolato de mofetilo.
- Aumentar niveles de tacrolimus a 8-10 ng/mL, según tolerancia del paciente. Si el paciente no tolera el aumento de tacrolimus: aumento de dosis de prednisona hasta 40 mg/día.
- Cuando la complicación hematológica se resuelva:

- Reintroducir micofenolato a menor dosis (500 mg/12h) e ir aumentado hasta 1000 mg/12h según tolerancia del paciente y, al mismo tiempo,
  - Reducir los niveles de tacrolimus hasta 5-8 ng/mL y/o dosis de prednisona hasta 20 mg/día.
- b.** Efectos adversos gastrointestinales severos (p.e., diarrea importante y poco controlable):
- Sustituir micofenolato de mofetilo por micofenolato sódico (Myfortic®): 360 mg/12 horas, con posibilidad de aumentar a 720 mg/12h según tolerancia del paciente. En caso de no tolerancia de Myfortic®: introducir everolimus a partir de semana 2-3 postrasplante.
  - Si hubiera un lapso >2 días en que no se pudiera administrar micofenolato mofetilo o sódico ni everolimus: ajustar transitoriamente niveles de tacrolimus a 10-15 ng/mL, o aumentar prednisona a 30-40 mg/día.

### 3. Periodo postoperatorio intermedio (meses 2-12)

Al final del primer mes, los pacientes recibirán uno de los regímenes inmunosupresores que se indican a continuación. El micofenolato de mofetilo se retirará al mes del trasplante.

#### 3.1 Inhibidor de calcineurina + corticoides

(Indicado en pacientes sin efectos adversos del inhibidor de calcineurina durante el primer mes ni insuficiencia renal)

##### 3.1.1 Régimen con tacrolimus

Ajustar dosis para obtener los niveles sanguíneos siguientes:

- Mes 1-3: 8-10 ng/mL

- Mes 4-12: 6-8 ng/mL

### 3.1.2 Régimen con ciclosporina

Ajustar dosis para obtener los niveles siguientes:

- Mes 1-3: 200-250 ng/mL
- Mes 4-12: 100-200 ng/mL

### 3.1.3 Prednisona

- Mes 1-3: descenso progresivo hasta 10-15 mg/día al final del mes 3.
- Posteriormente: seguir el descenso progresivo de dosis, con retirada total antes del mes 6.
- En pacientes con trasplante por hepatitis autoinmune u *overlap syndrome*: mantener de forma indefinida prednisona a dosis de 5-10 mg/día para prevenir la recidiva de la enfermedad. Una alternativa para reducir las dosis de prednisona (p.e. a 5 mg/día o días alternos) es administrar azatioprina 50-75 mg/día. Asimismo, si los pacientes toman micofenolato, la dosis de prednisona puede ser solamente de 5 mg/día o a días alternos sin necesidad de azatioprina.

## 3.2 Inhibidor de calcineurina con niveles “diana” más bajos + micofenolato + corticoides

(Indicado en pacientes con riesgo de insuficiencia renal previo al trasplante o en pacientes que presentan efectos adversos de inhibidores de calcineurina durante el primer mes. Se preferirá la combinación con everolimus).

### 3.2.1 Régimen con tacrolimus

- Continuar con dosis adecuadas para obtener niveles de 5-8 ng/mL.

### 3.2.2 Régimen con ciclosporina

- Continuar con dosis adecuadas para mantener niveles 100-150 ng/mL.

### 3.2.3 Micofenolato de mofetilo

- En pacientes con función renal conservada, sin efectos secundarios de los inhibidores de la calcineurina y que toleran niveles elevados de los mismos (tacrolimus 8-10 ng/mL), suspender el micofenolato al mes

del trasplante.

- Mes 2-6: 500 mg/8 horas.
- Mes 7-12: 500 mg/12 horas.
- Considerar dosis más elevadas que las indicadas si se reduce de forma importante la dosis de los otros inmunosupresores.

### 3.2.4 Prednisona

- Reducción gradual de dosis desde 20 mg/día a su retirada completa antes del mes 6, con las siguientes excepciones:
  - Pacientes receptores de trasplante por hepatitis autoinmune u overlap síndrome: mantener de forma indefinida a dosis bajas, p.e., prednisona 5 mg/día.
  - Pacientes en quienes se modifican de forma sustancial las dosis de tacrolimus y/o micofenolato: considerar la conveniencia de prolongar la administración de prednisona, en función del tiempo transcurrido desde el trasplante y la magnitud de la reducción de tacrolimus y/o micofenolato.
  - Pacientes con diabetes mellitus o efectos adversos relacionados/agravados con los esteroides: valorar su retirada antes del mes 3.

## 3.3 Inhibidor de calcineurina con niveles “diana” más bajos + everolimus + corticoides

Un estudio multicéntrico español ha mostrado que la combinación EVE (5-8 ng/ml) + TAC <5 ng/ml es igual de segura que MMF + TAC 5-8 ng/ml en términos de protección frente al rechazo, resultando en una mejoría el filtrado glomerular. Por tanto, esta combinación se preferirá frente a TAC + MMF. La elección entre este régimen y el previo queda sujeta a la decisión del médico tratante, si bien antes de la introducción de everolimus cabe descartar la presencia de proteinuria significativa (>500 mg/día) y dislipemias severas.

### 3.3.1 Tacrolimus

- Dosis para mantener niveles entre 3 y 5 ng/ml durante el primer año.

### 3.3.2 Everolimus

- Dosis inicial 1 mg/12 hrs, modificar dosis para mantener niveles entre 3 y 8 ng/ml.

### 3.3.3 Prednisona

- Reducción gradual de dosis desde 20 mg/día a su retirada completa antes del mes 6, con las siguientes excepciones:
  - Pacientes receptores de trasplante por hepatitis autoinmune u overlap síndrome: mantener de forma indefinida a dosis bajas, p.e., prednisona 5 mg/día.
  - Pacientes en quienes se modifican de forma sustancial las dosis de tacrolimus y/o micofenolato considerar la conveniencia de prolongar la administración de prednisona, en función del tiempo transcurrido desde el trasplante y la magnitud de la reducción de tacrolimus y/o micofenolato.
  - Pacientes con diabetes mellitus o efectos adversos relacionados/agravados con los esteroides: valorar su retirada antes del mes 3.

## 3.4 Regímenes libres de inhibidor de calcineurina

(Indicado en pacientes con efectos adversos de ICN no resueltos pese a aplicar los regímenes).

### 3.4.1 Everolimus + prednisona ± MMF.

Dosis de everolimus 1 mg/12 h para mantener niveles en la parte superior del rango 3-8 ng/ml. Disminución gradual lenta de prednisona, manteniendo al menos 5 mg/día durante todo el primer año. Dado que la biterapia con everolimus o MMF con prednisona (sin inhibidores de calcineurina) se ha asociado a mayores tasas de rechazo, se recomienda asociar MMF a la pauta (500mg/8h-1g/12h), si bien la combinación de ambos fármacos se puede asociar a mayor riesgo de toxicidad medular.

## 4. Periodo postoperatorio tardío (mes >12)

## 4.1 Recomendación general

Disminución gradual del número de fármacos y dosis/niveles, de forma que a partir del mes 12 los pacientes puedan, idealmente, recibir monoterapia con tacrolimus o ciclosporina a niveles  $<6$  ng/mL o  $<150$  ng/mL, respectivamente.

En pacientes con hepatitis autoinmune u *overlap syndrome* se debe mantener la administración de corticoides.

## 4.2 Otras consideraciones

Es obvio que la aparición de problemas relacionados con la inmunosupresión (rechazo o efectos secundarios adversos significativos) puede obligar a modificar sustancialmente los regímenes anteriormente descritos. Dado que no existen pautas concretas, se deja libertad al médico tratante para que administre la terapéutica inmunosupresora que considere más adecuada en cada caso (es la llamada “inmunosupresión a la carta”, preconizada como ideal desde hace unos años) de acuerdo con dos variables:

- El tiempo transcurrido desde el trasplante, de forma que a mayor tiempo, menor intensidad de inmunosupresión.
- El tipo de eventos adversos de cada paciente, evitando los inmunosupresores potencialmente peores para cada paciente particular.

A continuación se resumen algunas de estas potenciales situaciones.

# 5. Inmunosupresión en situaciones especiales

## 5.1 Inmunosupresión en trasplante hepático por carcinoma hepatocelular

La recurrencia del carcinoma hepatocelular tras el trasplante hepático está

en torno al 10-20% y depende esencialmente de carga tumoral (número y tamaño de nódulos del explante), así como del comportamiento biológico del tumor (grado de diferenciación, invasión microvascular). Además, los niveles elevados de inhibidores de calcineurina (tacrolimus >10 ng/ml o ciclosporina >300 ng/ml durante el primer mes) se asocian a un mayor riesgo de recurrencia del carcinoma hepatocelular. Los resultados del estudio SILVER muestran la ausencia de eficacia en términos de prevención de recurrencia de CHC del uso de sirolimus *de novo* ( $\pm$  ICN) frente al no uso de inhibidores de mTOR, excepto en subgrupos de pacientes (Milan in), para los cuales el estudio no estaba diseñado. Por lo tanto, en nuestro centro no recomendamos una inmunosupresión diferente en pacientes con CHC.

## 5.2 Inmunosupresión y neoplasias *de novo*

El riesgo de desarrollo de neoplasias *de novo* tras trasplante de órganos sólidos es mayor que en personas inmunocompetentes y se estima en torno al 30% a los 10 años, siendo los más frecuentes los cánceres de piel no melanoma, enfermedad linfoproliferativa y tumores de pulmón, cabeza y cuello. En un estudio aleatorizado de rapamicina *de novo* en trasplante renal, se observó que los pacientes que recibían rapamicina presentaban una probabilidad significativamente inferior a los pacientes con inhibidores de calcineurina de desarrollar tumores *de novo*, si bien el descenso en el riesgo era básicamente por la bajada en cáncer de piel no melanoma, cuya repercusión clínica es relativa. No existen datos prospectivos en trasplante hepático, por lo que en estos casos la decisión sobre la inmunosupresión debe ser individualizada.

## 5.3 Inmunosupresión en pacientes con infección SARS-Cov 2

### 5.3.1 Trasplantados hepáticos con infección asintomática o leve (tos seca, odinofagia, anosmia, fiebre, cansancio y en ocasiones diarrea):

- a. Suspender/reducir MMF o everolimus si son parte del tratamiento siempre que sea posible, substituyéndolos por dosis bajas de prednisona.

- b. Vigilar exhaustivamente las interacciones farmacológicas, sobre todo en aquellos pacientes con anticalcineurínicos que reciban antivirales <https://www.hiv-druginteractions.org/checker>

### 5.3.1 Trasplantados hepáticos con infección grave (neumonía en cualquiera de sus fases):

- a. Suspender MMF o everolimus.
- b. Reducir o suspender anticalcineurínicos y sustituir por corticoides.
- c. Tener en cuenta si el paciente ha recibido inmunomoduladores (tipo inhibidores receptor IL-6) al decidir la dosis de corticoides.
- d. Vigilar exhaustivamente las interacciones farmacológicas, sobre todo en aquellos pacientes que reciban antivirales <https://www.hiv-druginteractions.org/checker>

## 6. Tratamiento inmunosupresor del rechazo

Siempre que sea posible se realizará una confirmación histológica del rechazo mediante biopsia hepática antes de empezar el tratamiento.

Se realizará determinación de anticuerpos antiHLA donante específicos (screening contra clase I y clase II, y panel de antígeno aislado en caso de ser positivos) en los pacientes con rechazo.

### 6.1. Rechazo celular agudo precoz (<3 meses):

**6.1.1 Rechazo histológicamente severo (RAI 8-9) o rechazo histológicamente moderado (RAI 6-7) pero con alteraciones analíticas marcadas (BT>2 mg/dl y/o AST/ALT>300 U/L). Aplicar las siguientes medidas:**

**6.1.1.1 Corticoides a dosis elevadas seguido de ajuste de inmunosupresión de base:**

- Pauta corta con corticoides a dosis elevadas: metil-prednisolona IV, 500-1000 mg/día durante 3 días. **Nota:** es altamente recomendable tener el diagnóstico de rechazo confirmado histológicamente antes de

iniciar el tratamiento.

- Seguir con el mismo régimen inmunosupresor de base que se venía administrando hasta el momento del rechazo, pero con tendencia a aumentar las dosis y niveles, manteniendo estos en el límite superior recomendado (o incluso algo más elevado), si el paciente lo tolera.

***6.1.1.2 Si el paciente no responde a las medidas anteriores (rechazo histológico importante [recomendable otra biopsia] y alteraciones analíticas persistentes), proceder secuencialmente de la siguiente forma:***

- Administrar otra pauta corta de corticoides a dosis elevadas: metilprednisolona IV, 500-1000 mg/día durante 3 días.
- Añadir un tercer fármaco (micofenolato o inhibidor mTOR) si el paciente venía recibiendo solo dos fármacos:
  - Micofenolato de mofetilo: 1000 mg/12 horas.
  - Everolimus: 1 mg/12 horas.
- Administración de timoglobulina en rechazos corticorresistentes tras dos bolus de corticoides.
- Considerar la posibilidad de trasplante hepático.

**6.1.2 Rechazo histológicamente moderado (RAI 6-7) y/o alteraciones analíticas moderadas:**

- Seguir con el mismo régimen inmunosupresor de base que se venía administrando hasta el momento del rechazo, pero con tendencia a aumentar las dosis y situarse en la banda alta de niveles sanguíneos recomendados (o, incluso, más elevados), si es posible.
- Si el paciente recibía uno o dos fármacos, añadir otro.

**6.1.3 Rechazo histológicamente leve (RAI 3-5) y alteraciones analíticas poco marcadas:**

- Seguir misma pauta inmunosupresora que se venía administrando, con aumento discrecional de dosis y niveles de los fármacos administrados.

**6.2 Rechazo celular agudo tardío (>3 meses)**

### **6.2.1 Paciente sintomático y/o con alteraciones bioquímicas marcadas:**

- Idem. rechazo celular agudo precoz: ver 6.1.1.

### **6.2.2 Paciente asintomático y con alteraciones bioquímicas moderadas: dos medidas aisladas o combinadas:**

- Corticoides a dosis medianamente altas, pero de forma prolongada: prednisona 30-50 mg/día durante una semana, con descenso de 5-10 mg cada semana, hasta llegar a una dosis estable de 20 mg/día. Posteriormente, proceder según evolución.
- Aumentar dosis y niveles de inmunosupresión de base y/o añadir un nuevo fármaco si el paciente recibía uno o dos en el momento del rechazo.

### **6.2.3 Paciente asintomático y con alteraciones bioquímicas poco relevantes:**

- Aumentar dosis y niveles de inmunosupresión de base, con posibilidad de añadir otro fármaco si el paciente recibía uno o dos.

## **6.3 Rechazo crónico “precoz”**

(Este término no depende del tiempo de aparición sino de sus características histológicas, esencialmente ductopenia parcial e inflamación evidente).  
Varias medidas combinadas:

- Corticoides a dosis elevadas: a) pauta corta a dosis muy elevadas (500-1000 mg/día por 3 días), o b) pauta más prolongada con dosis moderadas.
- Aumentar dosis y niveles de la inmunosupresión de base, con posibilidad de añadir otro fármaco si el paciente recibía uno o dos.

## **6.4 Rechazo crónico bien establecido.**

Ductopenia importante, con poca o nula inflamación:

- Inmunosupresión basal en sus límites altos, pero sin necesidad de llegar a grados intensos de inmunosupresión.
- Si la evolución es desfavorable, con ictericia y colestasis importantes y

progresivas, o con malabsorción con malnutrición evidente: considerar trasplante hepático.

### 6.5 Rechazo crónico atípico.

En los pacientes con daño aloinmune crónico que reúnen los criterios de sospecha de rechazo mediado por anticuerpos (infiltrado inflamatorio de causa no aclarada con fibrosis/C4d/DSA positivos, hiperplasia nodular regenerativa) dependerá de los hallazgos histológicos (presencia de inflamación y función hepática).

### 6.6 Rechazo celular rico en células plasmáticas (previamente hepatitis autoinmune *de novo*).

Se recomienda asociar esteroides al tratamiento del rechazo y mantener dosis bajas de mantenimiento a largo plazo.

**\*\*En todos los casos anteriores:** existe la posibilidad de cambiar de ciclosporina a tacrolimus si el paciente estaba recibiendo ciclosporina.

## 7. Trasplante hepático ABO incompatible

De forma ocasional, la urgencia en la hepatitis fulminante puede obligar a realizar un trasplante ABO incompatible. Estos casos se acompañan de un riesgo incrementado de rechazo y mayor pérdida del injerto.

En estos casos es necesario solicitar titulación de isoaglutininas ABO en hemoterapia no necesario en receptores AB.

La administración de plasma fresco congelado pretrasplante (por ejemplo, para la colocación del sensor de PIC) debería ser grupo AB para hacer una correcta titulación de los niveles basales y el seguimiento posterior en caso trasplante ABO incompatible.

En caso de receptor 0 de donante A habría que intentar hacer tipaje A1/A2 del donante antes del trasplante. En caso de A2 => 0 no sería necesario hacer recambios plasmáticos y sí realizar inmunosupresión estándar (triple con inducción).

- a.** Antes del trasplante (acondicionamiento) una vez confirmado que hígado válido: rituximab 400 mg (dosis total) IV.
- b.** Después del trasplante: recambios plasmáticos y rituximab según la titulación de isoaglutininas. Inmunosupresión estándar (triple con inducción). El manejo dependerá de la titulación de isoaglutininas:
  - 1.** Título  $\geq 8$ : se harán dos recambios plasmáticos en los días +2 y +4 del trasplante. Después de los recambios se administrará 200 mg/kg de inmunoglobulinas poliespecíficas y una dosis de rituximab 200 mg (dosis total).
  - 2.** Título entre 16 y 64: se harán cuatro recambios en los días +2, +4, +6 y +8. Después de los recambios de los días +4, +8 y +12 se administrará 200 mg/kg de inmunoglobulinas poliespecíficas. Al finalizar la tanda de recambios se administrará una dosis de rituximab de 200 mg (dosis total).
  - 3.** Título  $\geq 128$ : se harán 6 recambios en los días +2, +4, +6, +8, +10 y +12. Después de los recambios de los días +4, +8 y +12 se administrará 200 mg/kg de inmunoglobulinas poliespecíficas. Al finalizar la tanda de recambios se administrará una dosis de rituximab de 400 mg (dosis total).

Se recomienda una nueva titulación de isoaglutininas antes de cada recambio plasmático.

## Referencias

1. Conti F, *et al.* Immunosuppressive therapy in liver transplantation. *J Hepatol* 2003; 39: 664-78.
2. Post DJ, *et al.* Immunosuppression in liver transplantation. *Liver Transpl* 2005; 11: 1307-14.
3. Klupp J, *et al.* Indications of mycophenolate mofetil in liver transplantation. *Transplantation* 2005; 80(Suppl): S142-6.
4. Martinez OM, *et al.* Basic concepts in transplant immunology. *Liver Transpl* 2005; 11: 370-81.
5. Perry I, *et al.* Immunosuppression: towards a logical approach in liver transplantation. *Clin Exp Immunol* 2005; 139: 2-10.
6. Chinnakotla S, *et al.* Induction and maintenance of immunosuppression. En: En: Busuttill RW,
7. Klintmalm GK, eds. Transplantation of the liver, 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005; 1213-1234.
8. Yoshida EM, *et al.* Evaluation of renal function in liver transplant recipients receiving daclizuma (Zenapax), mycophenolate ofetil, and a delayed, low-dose tacrolimus regimen *vs* a standard-dose tacrolimus and mycophenolate mofetil regimen: a multicenter randomized clinical trial. *Liver Transpl* 2005; 11: 1064-72.
9. Varo E, López A, Rivero C. Initial immunosuppression in liver transplant recipients with impaired renal function. *Transplant Proc* 2005; 37: 3909-12.
10. O'Grady JG, *et al.* Randomized controlled trial of tacrolimus *versus* microemulsified cyclosporin (TMC) in liver transplantation: poststudy surveillance to 3 years. *Am J Transplant* 2007; 7: 13741.
11. Neuberger JM, *et al.* Delayed introduction of reduced-dose tacrolimus, and renal function in liver transplantation: the 'reSPeCT' study. *Am J Transplant* 2009; 9: 327-36.

12. Farkas SA, *et al.* Calcineurin inhibitor minimization protocols in liver transplantation. *Transpl Int* 2009; 22: 49-60.
13. De Simone P, *et al.* Everolimus with reduced tacrolimus improves renal function in *de novo* liver transplant recipients: a randomized controlled trial. *Am J Transplant* 2012;12:3008-20
14. Saliba F, *et al.* Renal function at two years in liver transplant recipients receiving everolimus: results of a randomized multicenter trial. *Am J Transpl* 2013;13:1734-45.
15. Rodriguez-Peralvarez M, *et al.* Tacrolimus trough levels, rejection and renal impairment in liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transpl* 2012;12:2797-814.
16. Rodriguez-Peralvarez M, *et al.* Reduced exposure to calcineurin inhibitors early after liver transplantation prevents recurrence of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2013;59:1193-9.
17. Toso C, *et al.* Sirolimus immunosuppression is associated with increased survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010;51:1237-43.
18. Vivarelli M, *et al.* Liver transplantation for hepatocellular carcinoma under calcineurin inhibitors: reassessment of risk factors for tumor recurrence. *Ann Surg* 2008;248:857-62.
19. Cholongitas E, *et al.* Mammalian target of rapamycin inhibitors are associated with lower rates of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: a systematic review. *Transpl Int* 2014;27:1039-49.
19. Finn RS, *et al.* Phase I study investigating everolimus combined with sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2013;59:1271-7.
20. Alberu J, *et al.* Lower malignancy rates in renal allograft recipients converted to sirolimus-based, calcineurin inhibitor free immunotherapy: 24 month result from the CONVERT trial. *Transplantation* 2011;92:303-10.
21. Demitris A.J *et al.* 2016 Comprehensive Update of the Banff Working group on liver allograft pathology:introducción of antibody-mediated rejection. *Am J Transplant.* 2016 Oct;16(10):28162835.

## Complicaciones en trasplante hepático

Dr. Miguel Ángel Mercado y Dr. Mario Vilatobá Chapa



**D**esde el primer trasplante hepático realizado en 1963 hasta nuestros días, pasando por su aceptación como medida terapéutica en 1983 y desarrollo exponencial, se han difundido múltiples publicaciones y análisis sobre complicaciones médico-quirúrgicas. Sería imposible realizar una revisión de todas las áreas (anestésicas, quirúrgicas, infectológicas, oncológicas, psicológicas, etc.).

Las complicaciones quirúrgicas pueden dividirse en trans y postoperatorias. Me referiré únicamente a los aspectos técnicos.

Una de las frases que más frecuentemente escuché durante mi estancia de entrenamiento se refería a que el pronóstico técnico de la operación estaba íntimamente relacionado a la hepatectomía del receptor. “Tan bien como se quita es lo bien que se pone”, me decía el cirujano Burchhart Ringe.

El advenimiento de trasplante de donador vivo tiene además complicaciones inherentes y exclusivas de este tipo de operación. Existen además complicaciones en los donadores vivos, algunas de ellas graves y que impactan en mortalidad. Esto es particularmente sensible, dado que el donador es un paciente esencialmente sano.

## Complicaciones transoperatorias

La operación consiste en retirar el hígado. La vena cava retrohepática puede ser retirada con el órgano, aunque en muchos centros se mantiene y solo se seccionan las venas suprahepáticas casi a su llegada a la vena cava. Se seccionan además los tres elementos del hilio: vía biliar, arteria hepática y vena porta. La reconstrucción del drenaje venoso es esencial y es compleja en trasplantes parciales de hígado. Cuando la vena cava no se preserva, la anastomosis de la cava infradiafragmática con la cava suprahepática del donador tiene excelentes resultados, al igual que la anastomosis de la cava infrahepática del donador con la vena cava del receptor por arriba de las venas renales.

La vía biliar se reconstruye preferentemente con colédoco-hepatoanastomosis, pudiendo realizar una fusión de dos conductos bien vascularizados y sin tensión. La opción de realizar una hepato-yeyunoanastomosis (Y de Roux) debe considerarse cuando la vía biliar del receptor sea inutilizable o sean varios conductos biliares los que haya que anastomosar.

La vena porta se hace con anastomosis termino-terminal y en ocasiones es menester colocar injertos de venas autólogas o venas donadoras cuando no es posible realizar la anastomosis termino-terminal.

Las anastomosis arteriales se realizan de forma usual en la confluencia de la gastroduodenal con la arteria hepática, pero en ocasiones es necesario realizar anastomosis directamente a la aorta con injertos vasculares-arteriales.

La gama de opciones para efectuar las anastomosis vasculares es extraordinaria y está relacionada con situaciones individuales de la intervención, así como con la experiencia del centro.

Las diferencias de calibres de los vasos pueden ser resueltas con distintas maniobras, con o sin injertos de interposición.

## Clasificación de las complicaciones

Strasberg y Clavien diseñaron una estrategia de clasificación de las

complicaciones, que ha sido de extraordinaria utilidad para realizar reportes y retroalimentación en los centros de trasplante. Publicadas por separado, en el mismo volumen de la revista *Annals of Surgery*, la esencia de la clasificación es la misma (Strasberg-Accordion, Clavien-Dindo).

Esta clasificación permite referirse y ocuparse objetivamente de las complicaciones. Por razones mediáticas, la mayoría de los centros utilizan la clasificación Clavien-Dindo.

Esta escala aplicada a las complicaciones de trasplante es de gran utilidad. Brevemente, como grado I considera complicaciones que se resuelven espontáneamente e incluso sin intervención, pasando por reoperaciones en los grados III y IV, y califica el deceso como grado V.

## **Trombosis de anastomosis arterial**

Es una de las complicaciones más típica del trasplante; dado que toda la circulación arterial hepática depende de esas anastomosis, la obstrucción provoca daños muy serios en el injerto. En muchas ocasiones se requiere un retrasplante. Las manifestaciones pueden ser heterogéneas, pero las manifestaciones más comunes son falla hepática fulminante, sepsis refractaria y fístula biliar.

En la detección precoz de la complicación es posible planear una reintervención quirúrgica y resolver el evento con una nueva anastomosis o utilizando injertos vasculares. Aunque la reintervención sea exitosa, la sobrevida global del injerto y el paciente se ve afectada. En algunas ocasiones, la intervención radiológica puede resolver casos aislados.

La trombosis arterial se presenta entre el 2% y el 8% de los casos.

## **Trombosis portal**

Anteriormente se consideraba la trombosis portal como una contraindicación al trasplante. En la actualidad no se excluyen estos pacientes y en el transoperatorio se pueden realizar maniobras para hacer trombectomía de la vena y en otras ocasiones (con la utilización de injertos venosos) anastomosis de la vena porta del donador con la vena mesentérica

del receptor y en algunos casos con la vena renal izquierda.

Estas anastomosis son particularmente exitosas en los casos en los que el receptor tiene una derivación espleno renal espontánea.

La trombosis de la vena porta sin antecedente de trombo en el receptor es una entidad poco frecuente. Se manifiesta como disfunción del injerto y en ocasiones como síndrome de hipertensión portal, con várices y sangrado con los casos de obstrucción tardía.

En algunos casos se requiere retrasplante y en otros es factible la permeabilización por radiología intervencionista con dilatación y colocación de endoprótesis.

Al igual que la obstrucción arterial, la trombosis portal impacta negativamente en la supervivencia global de pacientes e injertos.

La obstrucción portal postrasplante es aproximadamente de entre el 2% y el 7%.

## Obstrucción biliar

Es la complicación más frecuente en trasplante. Tiene una frecuencia aproximada del 10%. Las manifestaciones son fuga biliar, estenosis y/u obstrucción.

En muchas ocasiones se asocia a defectos técnicos de la anastomosis (exceso de longitud de los cabos con angulación isquemia). Se presentan con o sin uso de sonda en T. La sonda en T no disminuye la frecuencia de esta complicación (en muchos centros no se usa la sonda en T).

Muchas de estas complicaciones biliares son resueltas por manipulación endoscópica con colocación temporal de prótesis. En otros casos se puede complementar con manejo radiológico intervencionista.

Como en todas estas complicaciones, esporádicamente se requiere retrasplante.

Nuestro grupo ha reportado la utilidad de la reintervención quirúrgica en casos seleccionados no susceptibles de manejo endoscópico y radiológico. La conversión de la anastomosis terminal a una hepato-yeyuno-anastomosis en Y de Roux alta (incluso con resección parcial del segmento IV) tuvo resultados satisfactorios en cinco casos.

## Referencias

1. Busutill RW, Klintmalm GB (2015). “Transplantation of the liver”. *Philadelphia PA*. Elsevier Saunders.
2. Moustafa Mabrouk Mourad, Christos Liossis, Bridget K Gunson, Hynek Mergental, John Isaac, Paolo Muiesan, Darius F Mirza, M Tamara PR Perera, Simon R Bramhall. “Etiology and management of hepatic artery thrombosis after adult liver transplantation”. *Liver Transplant* 2014 Jun; 20(6):713-23. doi: 10.1002/lt.23874.
3. Ctri SN, Heller MT, Tublin ME. “Hepatic transplantation. Postoperative complications”. *Abdom Imagings*. 2013; 32:1300-1333.
4. Englesbe MJ, Schaubel DE, Cai S, Guidinger MK, Merion RM. “Portal vein thrombosis and liver transplant survival benefit”. *Liver Transpl*. 2010 Aug; 16(8):999-1005. doi: 10.1002/lt.22105.
5. Rajeev Sharma , Randeep Kashyap, Ashok Jain, Saman Safadjou, Maureen Graham, Alok Kumar Dwivedi, Mark Orloff. “Surgical complications following liver transplantation in patients with portal vein thrombosis -a single-center perspective”. *J Gastrointest Surg*, 2010 Mar; 14(3):520-7.
6. Seehofer D, Eurich D, Veltzke-Schlieker W, Neuhaus P. “Biliary complications after liver transplantation: old problems and new challenges”. *Am J Transplant*. 2013 Feb;13(2):253-65. doi: 10.1111/ajt.12034. Epub 2013 Jan 17.
7. Mercado MA, Vilatobá M, Chan C, Domínguez I, Leal RP, Olivera MA. “Intrahepatic bilioenteric anastomosis after biliary complications of liver transplantation: operative rescue of surgical failures”, *World J Surg*. 2009 Mar; 33(3):534-8. doi: 10.1007/s00268-008-9876-2.

# Recurrencia de MAFLD y hepatopatías autoinmunes después del trasplante de hígado

Dra. Nayelli Cointa Flores García y Dra. Deyanira Kúsulas Delint



## Recurrencia de MAFLD

### Generalidades y aspectos epidemiológicos

La enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) incluye entidades que van desde la esteatosis y la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) hasta la cirrosis y carcinoma hepatocelular (CHC). Aunque el hígado es el principal órgano afectado, diversas complicaciones metabólicas sistémicas pueden estar presentes, por lo que recientemente se propuso el nombre de enfermedad por hígado graso asociada con disfunción metabólica (MAFLD, por sus siglas en inglés) (1).

La prevalencia de esta enfermedad en la población general varía entre el 20% y el 30% en Europa, y llega a elevarse hasta el 46% en Estados Unidos

(2). Se estima que el 20% de los pacientes con EHNA desarrolla cirrosis, pero esta enfermedad también predispone a la aparición de CHC en este grupo de pacientes, de hecho, un estudio demostró que entre 2002 y 2016 ha habido un incremento de 7.7 veces en este riesgo de presentar CHC, que ha ido del 2.1% al 16.2% (3).

Sabemos que MAFLD es una causa común de hepatopatía crónica en países occidentales e incluso la EHNA se ha convertido en la tercera indicación más frecuente de trasplante hepático (TH) en Estados Unidos (4). Asimismo, según estudios retrospectivos, la EHGNA se ha identificado como la causa subyacente entre el 30% y el 75% de los casos de cirrosis criptogénica (2).

Por otra parte, también es importante recordar que la enfermedad por hígado graso puede desarrollarse después del trasplante hepático tanto de manera recurrente como *de novo* (5).

## Diagnóstico

La biopsia hepática continúa siendo el estándar de oro para el diagnóstico de la EHGNA/ EHNA posterior al TH. Además es importante descartar otras alteraciones en el injerto.

Por otro lado, puntuaciones serológicas de fibrosis como APRI o FIB-4 no son confiables en post-TH (5). Contamos con herramientas no invasivas útiles, como la elastografía transitoria y la elastografía por resonancia magnética, aunque requieren validación en el escenario del post-TH (5).

Hasta este momento no existen características histológicas que diferencien la EHGNA/EHNA *de novo* de la recurrente después del TH; la diferencia se basa en el diagnóstico clínico dirigido a la identificación correcta de la enfermedad preexistente. Datos recientes sugieren que la enfermedad recurrente podría presentarse con mayor frecuencia y progresar de manera más rápida que la enfermedad *de novo* (5).

En la serie más grande de esteatosis y esteatohepatitis demostradas mediante biopsia hepática después de TH, Vallin y colaboradores sugirieron que la EHGNA recurrente y *de novo* post-TH son entidades diferentes de acuerdo con la evolución clínica (6).

## Factores de riesgo

Considerando todas las complicaciones metabólicas que afectan potencialmente a los pacientes después del TH, el riesgo de desarrollar MAFLD tras la cirugía puede ser considerado alto. Si bien los estudios publicados al respecto están basados en muestras pequeñas con definiciones heterogéneas, podemos decir que en un metaanálisis, las tasas de incidencia de EHGNA a 1, 3 y 5 años son 57%, 67% y 78%, respectivamente (1).

En general, podemos señalar que la EHGNA *de novo* NAFLD ocurre entre el 20% y el 30% de los pacientes, pero la minoría (del 5% al 10%) desarrollarán EHNA y fibrosis avanzada (entre el 2% y el 4%) (2).

Los factores de riesgo modificables que favorecen la presencia de MAFLD post-TH son:

- Diabetes mellitus (DM)
- Hipertensión arterial sistémica
- Inmunosupresión (sobre todo tacrolimus y esteroides)
- Dislipidemia
- Disfunción renal
- Obesidad y ganancia de peso
- Presencia de polimorfismos genéticos como PNPLA3

## Prevención de MAFLD

En pacientes trasplantados por cirrosis causada por MAFLD, los protocolos de inmunosupresión deberían optimizarse para minimizar el riesgo de complicaciones metabólicas. Esto es esencial no solo para reducir el riesgo cardiovascular, sino también para disminuir el riesgo de desarrollar esteatosis en el injerto (1).

Por ejemplo, la DM es influenciada principalmente por el tratamiento con esteroide y por el tacrolimus, por lo tanto, en los pacientes con diabetes, los esteroides deben ser disminuidos y retirados tan pronto como las condiciones del paciente y su contexto lo permitan.

Actualmente no existe tratamiento farmacológico para MAFLD *de novo* o

recurrente post-TH. Sin embargo, es esencial que los programas de TH desarrollen estrategias para identificar y tratar los factores de riesgo subyacentes para MAFLD; los cambios en el estilo de vida, la actividad física de rutina y el mantenimiento de un peso corporal normal son elementos cardinales (1).

## **Recurrencia de hepatopatías autoinmunes después del trasplante de hígado**

### Introducción

Las enfermedades autoinmunes hepáticas (EAIH) se caracterizan por inflamación progresiva inmunomediada y una eventual destrucción de los hepatocitos y de las células epiteliales biliares. En este capítulo nos enfocaremos en las tres principales según su frecuencia: hepatitis autoinmune (HAI), colangitis biliar primaria (CBP) y colangitis esclerosante primaria (CEP).

En la actualidad, el TH es el único procedimiento terapéutico para pacientes con daño hepático irreversible, que puede ser desencadenado por las EAIH. Las indicaciones para el TH en este tipo de pacientes son similares a las de otras enfermedades hepáticas crónicas (7).

Las EAIH representan el 24% del total de los TH, siendo la tercera indicación de TH en la mayoría de los centros. Cada EAIH requiere estrategias terapéuticas particulares, pero el objetivo del tratamiento es el mismo: mejorar la supervivencia del receptor, prevenir la falla del injerto y disminuir la recurrencia de la enfermedad; para esto se deben identificar los factores de riesgo postrasplante que se asocian con falla del injerto y recurrencia, encontrar el régimen inmunosupresor más apropiado y, finalmente, implementar vigilancia adicional del cáncer según la indicación del TH (8).

### Hepatitis autoinmune

Representa el 5% de las indicaciones de TH realizadas en los Estados Unidos de América (EUA). Las tasas de supervivencia del paciente y del injerto a los cinco años son del 44% y del 40%, respectivamente. A pesar de los avances en las técnicas quirúrgicas y en el manejo de la inmunosupresión, todavía existe riesgo de rechazo agudo tardío (9%), rechazo crónico (16%) y recurrencia (del 36% al 68% a los cinco años) en comparación con otras indicaciones de TH (9).

Por otro lado, el diagnóstico de HAI recurrente (HAIR) representa un desafío, tanto por el tratamiento inmunosupresor como por la corta duración de la enfermedad que dificultan la diferenciación de la HAIR del rechazo del injerto; no obstante, las características de la biopsia ayudan a distinguir entre estas dos entidades (10).

Entre los factores de riesgo más frecuentes para recurrencia de la enfermedad se han encontrado la positividad del HLA-DR3 en el receptor, la suspensión de los esteroides, los regímenes inmunosupresores basados en tacrolimus, la presencia de otra enfermedad autoinmune concomitante, elevación de la aspartato amino transferasa (AST), de la alanino amino transferasa (ALT) y de las inmunoglobulinas G previo al trasplante, además de inflamación de moderada a grave en el explante hepático (11).

En la HAI, la piedra angular del tratamiento posterior al TH consiste en identificar la inmunosupresión de mantenimiento más apropiada; esta debe caracterizarse por equilibrar sus efectos potenciales sobre la morbimortalidad a largo plazo de los pacientes con HAI después del TH.

## Esteroides

La mayoría de los centros poseen un enfoque conservador con mantenimiento de esteroides a largo plazo, a pesar de la recomendación de la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD, por sus siglas en inglés) para discontinuarlos gradualmente. Estas últimas directrices señalan que la suspensión de esteroides reduce la incidencia de enfermedades metabólicas, tales como la hipertensión arterial sistémica, la dislipidemia y la diabetes mellitus. Sin embargo, permanece la preocupación sobre la probabilidad de recurrencia de la enfermedad al

suspender estos fármacos. Sobre este tema, estudios recientes han concluido que la suspensión de esteroides no influye en la recurrencia de la enfermedad, tampoco aumenta el riesgo de infecciones o complicaciones metabólicas (12, 13). Un metaanálisis publicado por Vierling y colaboradores comparó el retiro frente a la continuación de esteroides en pacientes con HAI después del TH, encontrando que no hay diferencia en recurrencia de HAI (OR 0.62; IC 95% 0.19-1.96), rechazo celular agudo (RCA), pérdida del injerto o muerte. Adicional a lo anterior, demostraron que la suspensión gradual de los esteroides representaba más beneficios y menores costos (14).

## Terapia de inmunosupresión

Los pacientes pueden necesitar un régimen inmunosupresor individualizado para equilibrar los riesgos y beneficios. La combinación de esteroide y un inhibidor de calcineurina (ICN), ya sea tacrolimus o ciclosporina A, es el régimen inmunosupresor de elección actual.

Otros centros utilizan ICN solo o en combinación con un fármaco antimetabolito, como mofetil micofenolato (MMF) o azatioprina (AZA), adicional al esteroide. Actualmente, la evidencia es poco concluyente sobre cómo el régimen inmunosupresor impacta en las tasas de recurrencia y supervivencia del injerto. Por tal motivo, se requieren más estudios prospectivos multicéntricos para confirmar cuál es la mejor inmunosupresión (uno, dos o tres fármacos) en los pacientes con HAI después del TH (15).

## Colangitis biliar primaria

Un tercio de los pacientes con CBP pueden requerir TH. Sin embargo, la indicación de TH por CBP ha disminuido en los últimos dos años, convirtiéndose en el 2% de todos los TH en 2018, según la Red de Obtención y Trasplante de Órganos (OPTN, por sus siglas en inglés). Esta tendencia podría ser reflejo de los beneficios del tratamiento temprano con ácido ursodesoxicólico (AUDC) y la disponibilidad de alternativas

emergentes para la refractariedad de la enfermedad. Las indicaciones de TH en CBP son similares a otras enfermedades hepáticas en etapa terminal, agregándose en esta entidad el prurito intratable (16).

En comparación con otras enfermedades hepáticas, la CBP tiene resultados posteriores al TH más favorables: supervivencia general del injerto y del paciente a cinco años del 94% y del 90%, respectivamente, e incidencia acumulada de retrasplante temprano del 3.6%.

Las principales preocupaciones en los pacientes con CBP después del TH son el RCA y la recurrencia de la enfermedad. Las tasas de RCA después del TH varían del 21.7% al 83.3%, pudiendo aumentar el riesgo de falla del injerto, además de disminuir la supervivencia del paciente y del injerto, y desempeñar un papel en el desarrollo de recurrencia de la enfermedad (17).

El manejo adecuado posterior al TH en la CBP disminuye el riesgo de recurrencia de la enfermedad, pérdida del injerto, muerte relacionada con el hígado y muerte por cualquier causa. Después del TH, el manejo se basa en el uso de inmunosupresores más AUDC (fármaco modificador de la enfermedad más beneficioso) (11).

## Ácido ursodesoxicólico

Numerosos estudios y guías han sugerido que el AUCD como profilaxis puede disminuir el riesgo de recurrencia en pacientes con TH por CBP. El Global PBC Study Group publicó el estudio internacional más extenso de pacientes con CBP después del TH; los autores evaluaron la terapia con AUCD como estrategia preventiva contra CBP recurrente (CBPr) y sus efectos a largo plazo. Demostraron que la administración preventiva de AUCD después del TH resultó en tasas más bajas de recurrencia de la enfermedad, pérdida del injerto y mortalidad relacionada con el hígado o por cualquier causa que sin tratamiento. Asimismo, encontraron que el efecto protector del AUCD fue potenciado por regímenes basados en ciclosporina (18). Con base en la evidencia más reciente, se sugiere que la administración preventiva de AUCD (10-15 mg/kg/d) debe iniciarse poco después del TH para prevenir la recurrencia de CBP y mejorar la supervivencia del injerto y

del paciente.

## Terapia de inmunosupresión

En Europa, Estados Unidos y México, los inmunosupresores principales de mantenimiento que se utilizan después del TH son los ICN. Entre los ICN, el tacrolimus es el fármaco de elección; sin embargo, esta recomendación puede variar cuando la indicación del TH es CBP. La mayoría de los estudios son inconsistentes al describir el impacto de los inmunosupresores después del TH en pacientes con CBP.

Actualmente no se dispone de un protocolo de inmunosupresión que satisfaga las necesidades de todos los receptores de TH y los regímenes terapéuticos parecen variar según la indicación del TH. Con base en la evidencia disponible, la ciclosporina reduce la recurrencia de CBP y, por tanto, podría considerarse sobre tacrolimus como inmunosupresor principal tras el TH (11).

## Colangitis esclerosante primaria

Actualmente no se dispone de agentes inmunosupresores o modificadores de la enfermedad para evitar que los pacientes con CEP progresen a cirrosis. El TH es el único tratamiento para prolongar la supervivencia entre los pacientes con CEP con enfermedad hepática terminal. Según el International PSC Study Group, el 36.7% de los pacientes con CEP recibe un TH o muere durante una mediana de seguimiento de 14.5 años. En EUA, la CEP es la principal indicación de TH entre las EAIH. Entre 2008 y 2016, la CEP fue la causa del 48% del total de los TH por enfermedades AI y el 4.5% de todas las indicaciones de TH. La supervivencia del injerto y del paciente a cinco años es del 85.4% y el 85.5%, respectivamente. Otro dato de relevancia es que la CEP es la enfermedad más común en recurrir después del TH, representando el 20% de los receptores en un plazo de cinco años (20, 21).

## Manejo postrasplante

Los pacientes con CEP tienen características únicas relacionadas con la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y mayor riesgo de neoplasias gastrointestinales después del TH; para esto, se deben implementar estrategias de manejo adicionales para mejorar los desenlaces posteriores al TH, tales como la inmunosupresión, el manejo de la colitis y la vigilancia con colonoscopia (11).

## Terapia de inmunosupresión

Consiste en prevenir recurrencia y mejorar supervivencia del injerto mediante el uso de ICN, principalmente tacrolimus, ya sea en combinación con esteroides (terapia dual) o con la adición de un antimetabolito (terapia triple). La evidencia sobre el impacto del tipo de inmunosupresión en la tasa de recurrencia de CEP no es concluyente (11).

Por otro lado, la actividad subyacente de la EII se debe considerar en la elección del tratamiento inmunosupresión. Varios estudios han coincidido en que tanto tacrolimus como su combinación con MMF aumentan el riesgo de recaída de la EII tras el TH. No obstante, necesitamos estudios prospectivos multicéntricos grandes para confirmar qué régimen inmunosupresor es más beneficioso en pacientes con CEP después del TH (22).

## Colonoscopia después del trasplante hepático

Los pacientes con CEP y colonoscopias normales antes del TH pueden presentar diagnóstico de cáncer colorrectal (CCR) dentro de los dos primeros años después del TH. El riesgo de CCR no se resuelve después del TH y es cuatro veces mayor en los pacientes con CEP después del TH en comparación con los pacientes sin CEP; este riesgo aumenta hasta 10 veces en el subconjunto de pacientes con CEP-EII. Esto último posiblemente esté relacionado con la inmunosupresión, un curso más agresivo de la EII

postrasplante, alteración en la reserva de ácidos biliares secundarios, disbiosis, entre otros (23, 24). Las guías de práctica clínica actuales recomiendan realizar colonoscopia anual postrasplante con biopsia de la mucosa para los receptores con CEP y CUCI, y colonoscopias cada cinco años en los pacientes con CEP sin EII.

## Referencias

1. Burra P, Becchetti C, Germani G. NAFLD and liver transplantation: Disease burden, current management and future challenges. *JHEP Rep.* 2020 Oct 9;2(6):100192.
2. Pais R, Barritt AS 4th, Calmus Y, Scatton O, Runge T, Lebray P, Poynard T, Ratziu V, Conti F. NAFLD and liver transplantation: Current burden and expected challenges. *J Hepatol.* 2016 Dec;65(6):1245-1257.
3. Younossi Z, Stepanova M, Ong JP, Jacobson IM, Bugianesi E, Duseja A, *et al.* Nonalcoholic steatohepatitis is the fastest growing cause of hepatocellular carcinoma in liver transplant candidates. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17(4):748-755 e3.
4. Charlton MR, Burns JM, Pedersen RA, *et al.* Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology.* 2011;141:1249-1253.
5. Germani G, Laryea M, Rubbia-Brandt L, Egawa H, Burra P, O'Grady J, Watt KD. Management of Recurrent and De Novo NAFLD/NASH After Liver Transplantation. *Transplantation.* 2019 Jan;103(1):57-67.
6. Vallin M, Guillaud O, Boillot O, *et al.* Recurrent or *de novo* nonalcoholic fatty liver disease after liver transplantation: natural history based on liver biopsy analysis. *Liver Transpl.* 2014;20:1064-1071.
7. Invernizzi, P.; Mackay, I.-R. Autoimmune liver diseases. *World J. Gastroenterol.* 2008, 14, 3290-3291.
8. Montano-Loza, A.J.; Bhanji, R.A.; Wasilenko, S.; Mason, A.L. Systematic review: Recurrent autoimmune liver diseases after liver transplantation. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2017, 45, 485-500.
9. Stirnimann, G.; Ebadi, M.; Czaja, A.J.; Montano-Loza, A.J. Recurrent and De Novo Autoimmune Hepatitis. *Liver Transpl.* 2019, 25, 152-

166.

10. Suri, J.S.; Danford, C.J.; Patwardhan, V.; Bonder, A. Mortality on the UNOS Waitlist for Patients with Autoimmune Liver Disease. *J. Clin. Med. Res.* 2020, 9, 319.
11. Barba Bernal, R.; Medina-Morales, E.; Goyes, D.; Patwardhan, V.; Bonder, A. Management of Autoimmune Liver Diseases after Liver Transplantation. *Transplantology* 2021, 2, 162-182.
12. D'Antiga, L. Coronaviruses and immunosuppressed patients: The facts during the third epidemic. *Liver Transpl.* 2020, 26, 832-834.
13. Lladó, L.; Xiol, X.; Figueras, J.; Ramos, E.; Memba, R.; Serrano, T.; Torras, J.; Garcia-Gil, A.; Gonzalez-Pinto, I.; Castellote, J.; *et al.* Immunosuppression without Steroids in Liver Transplantation Is Safe and Reduces Infection and Metabolic Complications: Results from a Prospective Multicenter Randomized Study. *J. Hepatol.* 2006, 44, 710-716.
14. Vierling, J.M.; Kerkar, N.; Czaja, A.J.; Mack, C.L.; Adams, D.; Assis, D.N.; Manns, M.P.; Mayo, M.J.; Nayfeh, T.; Majzoub, A.M.M.; *et al.* Immunosuppressive Treatment Regimens in Autoimmune Hepatitis: Systematic Reviews and Meta-Analyses Supporting American Association for the Study of Liver Diseases Guidelines. *Hepatology* 2020, 72, 753-769.
15. Sucher, E.; Sucher, R.; Gradistanac, T.; Brandacher, G.; Schneeberger, S.; Berg, T. Autoimmune Hepatitis-Immunologically Triggered Liver Pathogenesis-Diagnostic and Therapeutic Strategies. *J. Immunol. Res.* 2019, 2019, 9437043.
16. Gao, L.; Wang, L.; Woo, E.; He, X.; Yang, G.; Bowlus, C.; Leung, P.S.C.; Gershwin, M.E. Clinical Management of Primary Biliary Cholangitis-Strategies and Evolving Trends. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2020, 59, 175-194.
17. Montano-Loza, A.J.; Hansen, B.E.; Corpechot, C.; Roccarina, D.; Thorburn, D.; Trivedi, P.; Hirschfield, G.; McDowell, P.; Poupon, R.; Dumortier, J.; *et al.* Factors Associated with Recurrence of Primary Biliary Cholangitis After Liver Transplantation and Effects on Graft and Patient Survival. *Gastroenterology* 2019, 156, 96-107.e1.
18. Corpechot, C.; Chazouillères, O.; Belnou, P.; Montano-Loza, A.J.;

Mason, A.; Ebadi, M.; Eurich, D.; Chopra, S.; Jacob, D.; Schramm, C.; *et al.* Long-Term Impact of Preventive UDCA Therapy after Transplantation for Primary Biliary Cholangitis. *J. Hepatol.* 2020, 73, 559-565.

19. Vesterhus, M.; Karlsen, T.H. Emerging therapies in primary sclerosing cholangitis: Pathophysiological basis and clinical opportunities. *J. Gastroenterol.* 2020, 55, 588-614.
20. Lee, J.Y.; Danford, C.J.; Patwardhan, V.R.; Bonder, A. Increased Posttransplant Mortality for Autoimmune Hepatitis Compared with Other Autoimmune Liver Diseases. *J. Clin. Gastroenterol.* 2020, 54, 648-654.
21. Bayable, A.; Ohabughiro, M.; Cheung, R.; Wong, R.J. Ethnicity-Specific Differences in Liver Transplant Outcomes among Adults with Primary Sclerosing Cholangitis: 2005–2017 United Network for Organ Sharing/Organ Procurement and Transplantation Network. *J. Clin. Exp. Hepatol.* 2021, 11, 30-36.
22. Martin, E.F.; Levy, C. Timing, Management, and Outcomes of Liver Transplantation in Primary Sclerosing Cholangitis. *Semin. Liver Dis.* 2017, 37, 305-313.
23. Rao, B.B.; Lashner, B.; Kowdley, K.V. Reviewing the Risk of Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Disease After Liver Transplantation for Primary Sclerosing Cholangitis. *Inflamm. Bowel Dis.* 2018, 24, 269-276.
24. Mack, C.L.; Adams, D.; Assis, D.N.; Kerkar, N.; Manns, M.P.; Mayo, M.J.; Vierling, J.M.; Alsawas, M.; Murad, M.H.; Czaja, A.J. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis in adults and children: 2019 practice guidance and guidelines from the American association for the study of liver diseases. *Hepatology* 2020, 72, 671-722.

## Rechazo crónico y rechazo mediado por anticuerpos

Dra. Elizabeth Buganza-Torio, Dra. Alejandra Núñez-Venzor y  
Dr. Christian Navarro-Gerard



### Rechazo crónico, definición

El rechazo crónico (RC) es una de las principales causas de disfunción o pérdida del injerto a largo plazo en varios receptores de trasplantes de órganos sólidos (1). Los resultados en trasplante hepático han mejorado significativamente debido a los nuevos regímenes en la inmunosupresión. La incidencia de RC en trasplante hepático es entre el 3% y el 17%, en comparación con otros órganos sólidos que va desde un 25% a un 70% (1). En la era de la ciclosporina era mucho más frecuente, pero gracias a tacrolimus su incidencia ha disminuido (2). Un metanálisis que comparó ciclosporina con tacrolimus demostró que la terapia inmunosupresora basada en el segundo se asoció a menos rechazo crónico y a mejores resultados a largo plazo (3). En la serie más grande publicada en la época del tacrolimus, el RC solo estuvo presente en el 3,1% (2).

## Patogénesis

La patogenia del RC no está bien caracterizada, es multifactorial e incluye oclusión vascular, anticuerpos y mecanismos mediados por células (4, 5).

En la fisiopatología del RC, los mecanismos inmunes están involucrados y en ocasiones es una extensión y resultado del rechazo agudo. El rechazo crónico en el trasplante de órganos sólidos se caracteriza por arteriopatía obliterante (causada por inflamación arterial), inflamación intersticial, daño y atrofia de las células parenquimatosas, fibrosis intersticial y alteración de los tejidos linfáticos y linfoides. El RC es caracterizado por ductopenia en el injerto secundaria a isquemia por arteriopatía obliterativa y destrucción inmunitaria de células de los conductos biliares (6, 5, 7).

## Características clínicas y diagnóstico

El rechazo crónico ocurre meses o años después del trasplante de hígado. No hay sin embargo límites estrictos de tiempo para su definición, puede ocurrir después de unos meses y puede llevar a falla del injerto en el primer año del trasplante (5, 7, 8).

El rechazo crónico generalmente se presenta con colestasis progresiva que puede llevar a la pérdida del injerto (5). Su diagnóstico es fundamentalmente histológico y se caracteriza por una arteriopatía obliterante y ductopenia. Los criterios diagnósticos son histológicos y los más aceptados son los propuestos por el grupo de Banff (Tabla 1).

Resulta muy importante comparar las características de rechazo temprano con tardío, diferencias que se resumen en la Tabla 2.

## Factores de riesgo

El rechazo agudo y crónico están relacionados con el sistema inmunológico. Los factores predisponentes son en gran parte comunes. Estos incluyen enfermedades autoinmunes antes del trasplante hepático (colangitis esclerosante primaria, colangitis biliar primaria y hepatitis autoinmune),

infección por citomegalovirus, bajos niveles o no apego a tratamiento inmunosupresor, compatibilidad cruzada de linfocitos positiva, edad mayor del donador que el receptor, origen étnico, donador masculino a receptor femenino, mayor tiempo de isquemia fría y trasplante de donador cadavérico. Además, el rechazo crónico es más común en pacientes con varios episodios de rechazo agudo, evento de rechazo grave o aquellos retrasplantados por RC (1, 5, 6, 9, 10).

**Tabla 1** Criterios de Banff para diagnóstico de rechazo crónico y mediado por anticuerpos

	<b>Rechazo Crónico mediado por células T</b>	<b>Rechazo crónico mediado por anticuerpos</b>
Definición Histológica (Banff 2016)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atrofia/piknosis que afecta a la mayoría de los ductos biliares</li> <li>• Pérdida de los ductos biliares en &gt;50% de los tractos portales</li> <li>• Arteriopatía obliterante</li> </ul>	Al menos inflamación leve mononuclear portal o perivenular con interfase y/o actividad necroinflamatoria perivenular, y al menos fibrosis moderada perivenular, sinusoidal o portal/periportal, y depósitos positivos para C4d en al menos 10% de los tractos portales, y anticuerpos donante específico circulantes al menos dentro de los 3 meses de la toma de biopsia, y excluir otras causas razonables de falla del injerto
Incidencia	2-5%	Desconocida
Factores de riesgo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Episodios de rechazo agudo mediado por células T, previos</li> <li>• Etiología</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticuerpos donante específico (especialmente <i>de novo</i> anti HLA-II)</li> <li>• Inmunosupresión inadecuada <ul style="list-style-type: none"> <li>• MELD &gt;15</li> </ul> </li> <li>• Edad temprana en el momento del trasplante</li> <li>• Retrasplante</li> </ul>

	autoinmune <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mal apego a la inmunosupresión</li> <li>• Régimen inmunosupresor a base de ciclosporina</li> <li>• Retrasplante previo por rechazo</li> <li>• Discordancia de género donante-receptor</li> <li>• Edad donante &gt;40 años</li> </ul>	
Implicaciones clínicas	15-20% pérdida del injerto	Incremento de la fibrosis y pérdida del injerto en un porcentaje desconocido de pacientes

## Tratamiento

El trasplante hepático difiere de otros trasplantes de órganos sólidos en que el rechazo crónico puede ser reversible en algunos pacientes (2, 4, 11, 12).

Los no respondedores, generalmente requieren retrasplantarse (2, 8, 13, 14). El tratamiento del rechazo crónico es complejo; no siempre es reversible al escalar la inmunosupresión. Algunos estudios han utilizado inhibidores mTOR (*sirolimus* o *everolimus*) adicionalmente al régimen inmunosupresor establecido, pues actúan en un sitio diferente en la cascada inmunitaria sin incrementar las toxicidades de los inhibidores de calcineurinas (14).

Se ha demostrado que la adición de inhibidores de mTOR revierte el rechazo crónico en aproximadamente la mitad de los pacientes (15-17). Nishida *et al.* usaron inhibidores de mTOR en 16 pacientes y encontraron respuesta en ocho pacientes. En otro estudio de Neff *et al* con 65 pacientes, el 61% (13/21) respondió a sirolimus. Los autores también realizaron una biopsia después de seis meses de tratamiento con sirolimus y encontraron un aumento significativo en los conductos biliares (17). Varios estudios han

mostrado los siguientes factores como predictores de no recuperación entre pacientes con RC: edad del donante, bilirrubina sérica total, pérdida más extensa de la vía biliar, pérdida arterial pequeña, presencia de grupos de células espumosas y aspartato aminotransferasa (8, 18).

**Tabla 2.** Comparación de rechazo temprano *versus* tardío

<b>Estructura</b>	<b>RC temprano</b>	<b>RC tardío</b>
Ductos biliares pequeños <60um	Cambios degenerativos que involucran a la mayoría de los ductos, incremento del radio núcleo-citoplasma, hipercromasia nuclear, espaciamiento nuclear desigual, ductos parcialmente delineados por epitelio biliar, pérdida de ductos biliares en <50% de los tractos portales	Cambios degenerativos en los ductos biliares restantes, pérdida de ductos biliares en >50% de los tractos portales
Vénulas hepáticas terminales y hepatocitos de la zona 3	Inflamación de la íntima, inflamación, lisis y necrosis de la zona 3, fibrosis perivenular leve	Obliteración focal, inflamación variable, fibrosis en puente grave
Arteriolas hepáticas del tracto portal	Pérdida ocasional con <25% de los tractos portales	Pérdida con involucro de >25% de los tractos portales
Otras	Hepatitis de transición con parches de necrosis en los hepatocitos	Acúmulo de células espumosas en los sinusoides y colestasis marcada
Ramas arteriales perihiliares grandes	Inflamación de la íntima, con depósito de células espumosas	Estrechamiento de la luz por depósito de células espumosas en la subíntima, proliferación de fibrosis en la íntima
Ductos biliares	Inflamación, daño y depósito de células espumosas	Fibrosis mural

## Rechazo mediado por anticuerpos

El rechazo mediado por anticuerpos es ocasionado por inmunoglobulinas preformadas específicamente contra el donador (ADE), por incompatibilidad del grupo sanguíneo (ABO) o bien por la formación de anticuerpos *de novo* después del trasplante. Al igual que el rechazo celular, este puede ser clasificado en agudo y crónico. A diferencia de lo observado en trasplante renal, hasta hace poco era considerado una entidad infrecuente y de poca relevancia para el trasplante hepático. La incidencia del rechazo mediado por anticuerpos en trasplante hepático es desconocida, sin embargo, se estima que se encuentra alrededor del 1-1.5% y pudiera explicar el 10% de las pérdidas del injerto sin causa aparente (19, 20).

## Patogénesis

### Rechazo agudo mediado por anticuerpos

Todas las células nucleadas del injerto expresan fuertemente antígenos humanos leucocitarios de tipo 1 (HLA-1), mientras que los antígenos humanos leucocitarios tipo 2 (HLA-2) tienen poca expresión, la cual se ve principalmente en las células endoteliales centrales, sinusoidales y capilares portales. Estas últimas han mostrado ser estimuladas bajo ciertas condiciones, para expresar el HLA-2 fuertemente (19).

El desarrollo del rechazo agudo mediado por anticuerpos en el trasplante hepático se describe con la hipótesis de “doble hit”. El injerto se ve afectado por un estímulo inicial como lesión por isquemia reperfusión, isquemia hepática, hepatitis viral o rechazo celular agudo, lo cual desencadenará una mayor expresión de los HLA-2. Al encontrarse mayores sitios de unión para los anticuerpos donante-específico, la respuesta inmune logra ser montada con éxito, llevándose a cabo la activación del complemento, depósitos de

c4d, migración de neutrófilos, células asesinas naturales, macrófagos y finalmente linfocitos que perpetúan el ciclo de isquemia y lesión del injerto. Si dicha respuesta inmune se perpetúa, finalmente se activarán las células estrelladas y con ello se iniciará el depósito de fibrina, que de no detenerse terminará en cirrosis del hígado trasplantado (19, 21).

## Rechazo crónico mediado por anticuerpos

Los mecanismos fisiopatológicos del rechazo crónico mediado por anticuerpos no son bien conocidos. Incluye tanto vías activadas por anticuerpos como vías activadas por complemento, lo cual resulta en inflamación y fibrosis. Por otro lado, también se encuentran casos de fibrosis sin inflamación en presencia de ADEs, donde la activación de las células estrelladas y la vasculopatía del trasplante juegan un papel determinante en la disfunción del órgano a largo plazo (19).

Actualmente no existe un consenso en la definición de rechazo crónico mediado por anticuerpos en trasplante hepático, aunque se pueden tomar en cuenta los siguientes puntos: histología compatible, anticuerpos donante específicos positivos dentro de los tres meses de haber tomado la biopsia, positividad focal de c4d (>10% de tractos portales), exclusión de otras causas de falla del injerto (19).

## Rechazo rico en células plasmáticas

También conocido como hepatitis autoinmune *de novo* o hepatitis de células plasmáticas, se considera una manifestación de rechazo, pero no está del todo claro si es una presentación atípica del rechazo celular agudo o crónico, o es una entidad separada. Algunos pacientes presentan una progresión rápida desde la fibrosis hasta la cirrosis (19).

## Diagnóstico

Para establecer el diagnóstico de rechazo mediado por anticuerpos es fundamental obtener tejido histológico. Los cambios sugestivos de esta

entidad requieren una inflamación portal mononuclear no explicada, con necro-inflamación en la interfase peri-venular (7). En un intento de homogeneizar y concientizar la existencia de esta entidad, el grupo de trabajo de Banff propuso una definición y criterios diagnósticos que se explican enseguida y se muestran en la Tabla 1.

La definición y el diagnóstico del rechazo agudo mediado por anticuerpos debe cumplir cuatro criterios:

1. Histología: hipertrofia de células endoteliales, dilatación capilar portal, microvasculitis con monocitos eosinófilos y neutrófilos además de afección portal y periportal con edema que involucre la microvascular de las venas centrales.
2. Elevación de anticuerpos específicos del donador.
3. Depósito difuso de C4d sobre microvasculatura en tejido compatible o estroma portal incompatible por ABO.
4. Exclusión de otras causas de enfermedad hepática o complicaciones que pueden dar este patrón de daño (7, 19, 22).

Sin embargo, pocas veces el paciente cumple con los cuatro criterios y en su mayoría la sospecha clínica se da cuando el paciente persiste con disfunción del injerto a pesar de terapia con esteroides a dosis elevadas.

La definición y el diagnóstico de rechazo crónico mediado por anticuerpos también requiere de cuatro criterios, mismos que se resumen en la Tabla 1 (7, 19, 22).

## Diagnóstico diferencial

Otras causas de disfunción del injerto incluyen infecciones bacterianas, virales o fúngicas. También lesiones por isquemia y reperfusión, lesiones vasculares, ya sean arteriales o venosas, estenosis biliares, enfermedad recurrente o *de novo* en el injerto hepático.

## Tratamiento

Es importante aclarar que no existe consenso ni recomendaciones oficiales para el tratamiento de rechazo mediado por anticuerpos. Únicamente hay series de casos reportados en la literatura, como guía en el manejo de esta entidad.

En su mayoría, la experiencia descrita en la literatura se limita al rechazo agudo mediado por anticuerpos. Los modelos descritos se basan en una terapia escalonada, en donde en primera instancia se recomienda someterse a un tratamiento convencional de rechazo con tacrolimus y esteroides. Algunos centros se auxilian con globulina anti-timocito, pero no hay suficiente evidencia para recomendar esta conducta (19).

En una segunda línea de tratamiento para rechazo se puede recurrir a recambios de plasma con o sin inmunoglobulina. El recambio de plasma remueve IgG del espacio vascular, sin embargo, después de múltiples sesiones, también permite equilibrio de las IgG's del espacio intersticial con el intravascular, reduciendo así la carga general de las globulinas. Por otro lado, la inmunoglobulina repleta el cuerpo de las IgG con potencial antimicrobiano; esto neutraliza la formación de anticuerpos específicos contra el donador posterior a la depleción de los anticuerpos por el recambio plasmático. Existen protocolos con recambio plasmático cada 48-72 horas al menos cinco sesiones y la administración de inmunoglobulina que va desde 100-500 mg/kg hasta 2-5 g/kg. Las dosis más altas se han relacionado con mayor reducción de estos anticuerpos (23). Siempre se debe ejercer con cautela el intercambio de plasma, las inmunoglobulinas o agentes depletos de células B, ya que no existe evidencia de alta calidad en el manejo de esta patología.

Como una tercera línea de tratamiento se han descrito anti CD20 o inhibidores del proteasoma. Su uso aún es controversial. Un estudio japonés valoró 13 pacientes con rituximab, cuatro pacientes con rechazo agudo y nueve con crónico. Tres de los cuatro pacientes con agudo fallecieron durante el seguimiento y cuatro de los nueve pacientes con rechazo crónico no mostraron mejoría alguna con el rituximab (24). No existe evidencia de alta calidad para apoyar la recomendación de su uso.

En cuarta línea se puede recurrir a los inhibidores del proteosoma, medicamentos que afectan las células plasmáticas desde la médula ósea. El bortezomib tiene poca evidencia para su uso, no obstante, algunos centros

prefieren reservarlo hasta que fracase la terapia convencional. Por falta de estudios aleatorizados controlados y variación en el tiempo de tratamiento no hay recomendaciones oficiales para su uso.

Por último, se tiene como recurso el retrasplante en caso de demostrar falla del injerto.

Se recomienda que se haga una revaloración constante histológica y de anticuerpos específicos contra donador para normar la conducta terapéutica a seguir. Algunos protocolos institucionales descritos refieren un abordaje secuencial valorando siempre el estado de inmunosupresión y clínico antes de comenzar con el recambio plasmático y las siguientes líneas de tratamiento.

En cuanto al manejo del rechazo crónico mediado por anticuerpos, se trata inicialmente con tacrolimus y esteroides. Pacientes sin elevación apreciable de aminotransferasas o infiltrado inflamatorio en una biopsia hepática responden menos a los anti-CD20 o inhibidores de proteasas, sin embargo, también están descritos en su manejo. Por último, en pacientes con plasma rico en anticuerpos contra injerto, el tratamiento con un análogo de purina como el mofetil micofenolato puede ser considerado.

## Conclusiones

El rechazo hepático crónico es una entidad poco frecuente, solo el 3% en la era del tacrolimus. El diagnóstico es primordialmente histológico, por presencia de ductopenia. No se dispone de un tratamiento específico; considerar terapia escalonada .

El rechazo mediado por anticuerpos se diagnostica con inflamación leve mononuclear portal o perivenular con interfase y/o actividad necroinflamatoria perivenular, cuyo tratamiento está en estudio.

## Referencias

1. Wiesner RH, Demetris AJ, Belle SH, Seaberg EC, Lake JR, Zetterman RK, *et al.* Acute hepatic allograft rejection: Incidence, risk factors, and impact on outcome. *Hepatology*. Septiembre de 1998;28(3):638-45.
2. Jain A. Does tacrolimus offer virtual freedom from chronic rejection after primary liver transplantation? Risk and prognostic factors in 1,048 liver transplantations with a mean follow-up of 6 years. *Liver Transpl*. Julio de 2001;7(7):623-30.
3. Freese DK, Snover DC, Sharp HL, Gross CR, Savick SK, Payne WD. Chronic rejection after liver transplantation: a study of clinical, histopathological and immunological features. *Hepatol Baltim Md*. Mayo de 1991;13(5):882-91.
4. Demetris AJ, Murase N, Lee RG, Randhawa P, Zeevi A, Pham S, *et al.* Chronic rejection. A general overview of histopathology and pathophysiology with emphasis on liver, heart and intestinal allografts. *Ann Transplant*. 1997;2(2):27-44.
5. An International Panel. Update of the International Banff Schema for liver allograft rejection: Working recommendations for the histopathologic staging and reporting of chronic rejection. *Hepatology*. Marzo de 2000;31(3):792-9.
6. Neil DAH, Hübscher SG. Current views on rejection pathology in liver transplantation: Liver transplant rejection pathology. *Transpl Int*. Octubre de 2010;23(10):971-83.
7. Demetris AJ, Bellamy C, Hübscher SG, O'Leary J, Randhawa PS, Feng S, *et al.* 2016 Comprehensive Update of the Banff Working Group on Liver Allograft Pathology: Introduction of Antibody-Mediated Rejection. *Am J Transplant*. Octubre de 2016;16(10):2816-35.
8. Blakolmer K, Seaberg EC, Batts K, Ferrell L, Markin R, Wiesner R,

*et al.* Analysis of the reversibility of chronic liver allograft rejection implications for a staging schema. *Am J Surg Pathol*. Noviembre de 1999;23(11):1328-39.

9. Candinas D, Gunson BK, Nightingale P, Hubscher S, McMaster P, Neuberger JM. Sex mismatch as a risk factor for chronic rejection of liver allografts. *Lancet Lond Engl*. 28 de octubre de 1995;346(8983):1117-21.
10. Akamatsu N, Sugawara Y, Tamura S, Keneko J, Matsui Y, Hasegawa K, *et al.* Late-onset acute rejection after living donor liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 7 de noviembre de 2006;12(41):6674-7.
11. Sher LS, Cosenza CA, Michel J, Makowka L, Miller CM, Schwartz ME, *et al.* Efficacy of tacrolimus as rescue therapy for chronic rejection in orthotopic liver transplantation: a report of the U.S. Multicenter Liver Study Group. *Transplantation*. 27 de julio de 1997;64(2):258-63.
12. Yilmaz F, Aydin U, Nart D, Zeytunlu M, Karasu Z, Kaya T, *et al.* The incidence and management of acute and chronic rejection after living donor liver transplantation. *Transplant Proc*. Junio de 2006;38(5):1435-7.
13. Maluf DG, Stravitz RT, Cotterell AH, Posner MP, Nakatsuka M, Sterling RK, *et al.* Adult living donor *versus* deceased donor liver transplantation: a 6-year single center experience. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. Enero de 2005;5(1):149-56.
14. McAlister VC, Haddad E, Renouf E, Malthaner RA, Kjaer MS, Gluud LL. Cyclosporin *versus* tacrolimus as primary immunosuppressant after liver transplantation: a meta-analysis. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. Julio de 2006;6(7):1578-85.
15. Choudhary NS, Saigal S, Shukla R, Kotecha H, Saraf N, Soin AS. Current Status of Immunosuppression in Liver Transplantation. *J Clin Exp Hepatol*. Junio de 2013;3(2):150-8.
16. Nishida S, Pinna A, Verzaro R, Levi D, Kato T, Khan F, *et al.* Sirolimus (rapamycin)-based rescue treatment following chronic rejection after liver transplantation. *Transplant Proc*. Febrero de 2001;33(1-2):1495.

17. Neff G. A retrospective review of sirolimus (Rapamune) therapy in orthotopic liver transplant recipients diagnosed with chronic rejection. *Liver Transpl.* Mayo de 2003;9(5):477-83.
18. An International Panel. Update of the International Banff Schema for liver allograft rejection: Working recommendations for the histopathologic staging and reporting of chronic rejection. *Hepatology.* Marzo de 2000;31(3):792-9.
19. Lee BT, Fiel MI, Schiano TD. Antibody-mediated rejection of the liver allograft: An update and a clinico-pathological perspective. *J Hepatol.* Noviembre de 2021;75(5):1203-16.
20. O'Grady J. Antibody-Mediated Injury to the Transplanted Liver: Receiving the Sages' Wisdom. *Am J Transplant.* Octubre de 2016;16(10):2773-4.
21. Lee M. Antibody-Mediated Rejection After Liver Transplant. *Gastroenterol Clin North Am.* Junio de 2017;46(2):297-309.
22. O'Leary JG, Michelle Shiller S, Bellamy C, Nalesnik MA, Kaneku H, Jennings LW, *et al.* Acute liver allograft antibody-mediated rejection: An inter-institutional study of significant histopathological features: Acute Amr Score. *Liver Transpl.* Octubre de 2014;20(10):1244-55.
23. Cooper JE, Gralla J, Klem P, Chan L, Wiseman AC. High Dose Intravenous Immunoglobulin Therapy for Donor-Specific Antibodies in Kidney Transplant Recipients With Acute and Chronic Graft Dysfunction. *Transplantation.* 27 de junio de 2014;97(12):1253-9.
24. Sakamoto S, Akamatsu N, Hasegawa K, Ohdan H, Nakagawa K, Egawa H. The efficacy of rituximab treatment for antibody-mediated rejection in liver transplantation: A retrospective Japanese nationwide study. *Hepatol Res.* Septiembre de 2021;51(9):990-9.

*Tercera Hepatotrilogía 2021.*

*Hepatología de vanguardia*

Se editó en febrero de 2022

en los talleres de ARQUITÓNICA

Calle Eclipse 2685, Col. Jardines del Bosque

Guadalajara, Jalisco, México

La edición consta de 100 ejemplares.

DIGITALIZACIÓN

*typotaller.com*