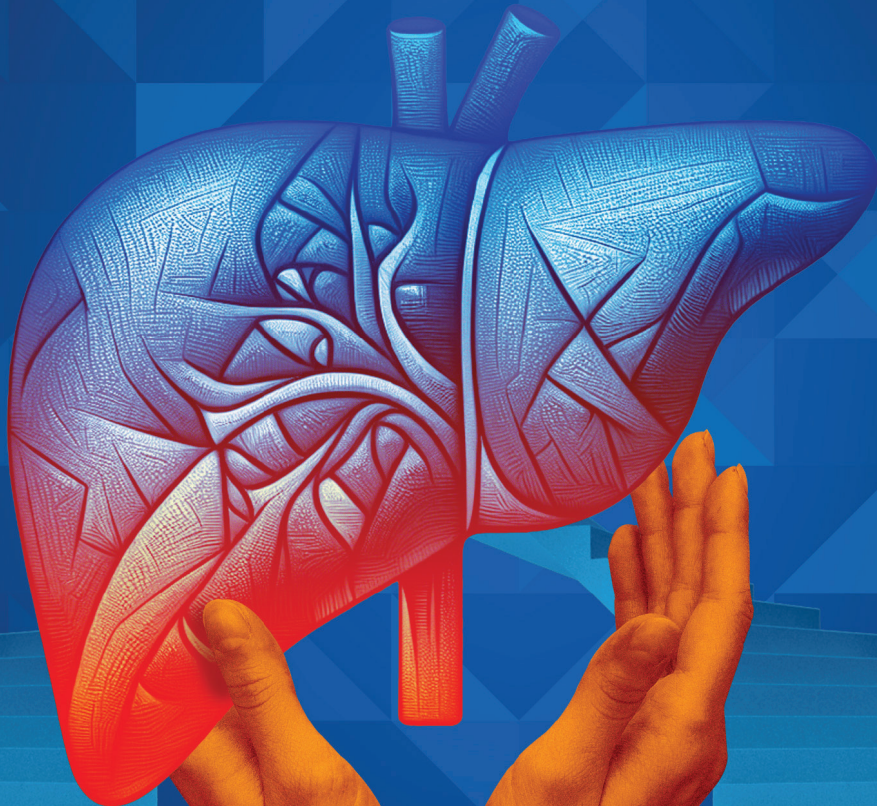


HEPATOLOGÍA

PARA TODOS

ASOCIACIÓN MEXICANA DE HEPATOLOGÍA, A.C.



CELL PHARMA®

COEDITORES

Dr. Jorge Emilio Lira Vera
Dr. Nicolás Joaquín Fernández Pérez
Dra. Alma Liliana Kuljacha Gastélum

EDITOR GENERAL

Dr. José Luis Pérez Hernández



HEPATOLOGÍA PARA TODOS

ASOCIACIÓN MEXICANA DE HEPATOLOGÍA, A.C.

Coeditores

Dr. Jorge Emilio Lira Vera
Dr. Nicolás Joaquín Fernández Pérez
Dra. Alma Liliana Kuljacha Gastélum

Editor General

Dr. José Luis Pérez Hernández



Colaboradores

Dra. Mayra V. Ramos Gómez

Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", Ciudad de México

Dra. Maricarmen Murillo López

Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", Ciudad de México

Dr. Leonardo Samuel Juárez Chávez

Gastroenterólogo y Hepatólogo
Hospital General de Zona 1A "Rodolfo Antonio de Mucha Macías"

Dr. José Pérez Sánchez

Médico Residente de Gastroenterología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI "Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", IMSS, CDMX

Dr. Germán Alejandro Román Lugo

Médico Residente de Gastroenterología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI "Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", IMSS, CDMX

Dr. Alexis Emmanuel Chavarín Meza

Médico Residente de Gastroenterología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI "Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", IMSS, CDMX

Dra. Miriam Gabriela Reyes Zermeño

Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE
Hospital San Ángel Inn Universidad
Profesora Adjunta de la Especialidad, Facultad de Medicina, UNAM
Pregrado, Escuela Superior de Medicina, IPN
Maestría en Tecnología Educativa y Competencias Digitales
Maestría en Ciencias de la Salud, Escuela Superior de Medicina, IPN

Dra. Karen Alicia Jiménez Urrutia

Servicio de Medicina Interna, Hospital Central Militar, Ciudad de México

Dra. Juanita Pérez Escobar

Servicio de Trasplantes, Hospital Juárez de México, Ciudad de México

Dr. Alejandro Gutiérrez Castillo

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

Dr. Yahvé Iván López Méndez

Unidad de Hepatología y Trasplantes, Clínica y Fundación Médica Sur, Ciudad de México

Dra. Graciela Elía Castro Narro

Unidad de Hepatología y Trasplantes, Clínica y Fundación Médica Sur, Ciudad de México
Departamento de Gastroenterología, Servicio de Hepatología y Trasplantes, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", Ciudad de México

Dra. María de Fátima Higuera de la Tijera

Jefa de Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga". Profesora Titular de la Especialidad en Gastroenterología y Profesora Adjunta del Curso de Alta Especialidad en Hepatología Clínica y Trasplante Hepático, Facultad de Medicina, UNAM. Investigadora Nacional Nivel 2, Sistema Nacional de Investigadores, CONAHCYT

Dr. Eraldo Jacinto Morales Mairena

Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

Dra. Claudia Leticia Dorantes Nava

Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

Dra. María Teresa Rizo Robles

Hospital San Ángel Inn Universidad, Ciudad de México

Dr. Javier Manuel Meza Cardona

Adscrito al Servicio de Gastroenterología, Hospital Español

Dra. Clara Isabel Madinaveitia Sánchez

Residente de Gastroenterología, Hospital Español

Dr. Daniel Enrique Flores Pérez

Residente de Gastroenterología, Hospital Español

Dr. Mauricio Castillo Barradas

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

Dra. Ma. Cristina Bernardino del Río

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

Dr. Alejandro Noguez Ramos
Médico Oncólogo, Oncólogo Gastrointestinal,
Jefe de Investigación, Centro Médico ABC

Andrea López Hernández
Estudiante de Medicina, Universidad Anáhuac

Dra. Adriana Martínez Camacho
Residente de Oncología Médica, Centro Médico ABC

Dra. Alejandra Díaz Jarquín
Departamento de Hepatología, Servicio de Medicina
Interna, Hospital General "Dr. Manuel Gea
González", Ciudad de México

Dra. Jacqueline Córdova Gallardo
Departamento de Hepatología, Servicio de Medicina
Interna, Hospital General "Dr. Manuel Gea
González", Ciudad de México

Dra. Maricarmen Téllez Orozco
Servicio de Gastroenterología, Hospital Español de
México, Ciudad de México

Dra. H. Margarita Santos González
Médica Internista y Nutrióloga Clínica, INCMNSZ

Dr. Héctor Infante Sierra
Médico Internista y Hematólogo, HCSAE PEMEX

Dra. Aurora E. Serralde Zúñiga
Coordinadora del Servicio de Nutriología Clínica, INCMNSZ

Dr. Jorge Emilio Lira Vera
Clínica Potosina de Enfermedades Hepáticas y Digesti-
vas. Hospital Ángeles San Luis Potosí, SLP

Dra. Catherine Esther Cardona Trabado
Unidad de Terapia Intensiva. Hospital Ángeles San Luis
Potosí, SLP

Dr. Óscar Morales Gutiérrez
Médico Adscrito al Servicio de Gastroenterología y Hepatología
Vocal del Comité Interno de Trasplante Hepático
Hospital Ángeles Lomas

Dr. Nicolás Joaquín Fernández Pérez
Servicio de Gastroenterología, Endoscopia y Hepatología,
Hospital Christus Muguerza
Altagracia, León, Guanajuato

Dra. Sandra Paola Nolazco Contreras
División de Ciencias de la Salud, Universidad de
Guanajuato, León, Guanajuato

Dr. Isaac Daniel Barrera Chávez
División de Ciencias de la Salud,
Universidad de Guanajuato, León, Guanajuato

Dr. Rafael Trejo Estrada
Médico Adscrito de Gastroenterología, Centro Médico
American British Cowdray, Hospital ABC

Dr. Juan Pablo Ochoa Maya
Médico Residente del Departamento de
Gastroenterología, Hospital de Especialidades
Centro Médico Nacional "Siglo XXI"

Dr. Ángel Andrés Reyes Dorantes
Ex Jefe del Departamento de Endoscopia del Hospital
Central Militar, México
Ex Presidente de la Asociación Mexicana de Endoscopia
Gastrointestinal

Dr. César Salcido Yáñez
Departamento de Gastroenterología y Endoscopia GI,
Centro Médico Issemym, Metepec, Estado
de México

Dra. María Sarai González Huevo
Departamento de Gastroenterología y Endoscopia GI,
Centro Médico Issemym, Metepec, Estado de México

Dr. Juan Francisco Sánchez Ávila
Fundación Clínica Médica Sur, Tlalpan, CDMX

Dra. Alma Liliana Kuljacha Gastélum
Directora del Instituto de Salud Hepática, Digestiva y
Trasplantes, Hospital Ángeles VO, San Pedro Garza García,
Nuevo León

Dra. Liz Toapanta Yanchapaxi
Departamento de Neurología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
"Salvador Zubirán", Ciudad de México

Dr. Ignacio García Juárez
Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
"Salvador Zubirán" Ciudad de México

Dra. Alejandra Consuelo Sánchez

Médica Adscrita al Departamento de Gastroenterología y Nutrición, Hospital Infantil de México "Federico Gómez", Responsable de la Clínica de Hepatopatías

Dra. Eira Cerda Reyes

Jefa del Departamento de Investigación, Hospital Central Militar

Dra. Esly Esquivel Alarcón

Adscrita al Departamento de Investigación, Hospital Central Militar

Dra. Stefanny Cornejo Hernández

Adscrita al Departamento de Investigación, Hospital Central Militar

Dr. Ricardo Sandoval Salas

Titular de la Clínica de Hígado y Adscrito al Servicio de Gastroenterología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "Siglo XXI", IMSS
Profesor Adjunto del Curso de Posgrado en Gastroenterología, UNAM

Dr. Víctor Manuel Páez Zayas

Médico Gastroenterólogo y Hepatólogo, Adscrito al Servicio de Trasplante del Hospital General de México "Eduardo Liceaga"

Dr. Alejandro Tovar Durán

Médico Gastroenterólogo, Residente del Curso de Alta Especialidad en Hepatología y Trasplante Hepático UNAM-Hospital General de México "Eduardo Liceaga"

Dra. Aleida Bautista Santos

Médica Adscrita al Servicio de Gastroenterología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional "Siglo XXI", IMSS, CDMX y Profesora Titular del Curso de Gastroenterología

Dra. Nayelli Cointa Flores García

Servicio de Hepatología y Trasplante Hepático del INCMNSZ

Dr. Abraham Ramos Pineda

Servicio de Hepatología y Trasplante Hepático del INCMNSZ

Dr. José Antonio Velarde Ruiz Velasco

Departamento de Clínicas Médicas del Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara
Servicio de Gastroenterología, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde"

Dra. Diana Karen Tapia Calderón

Servicio de Gastroenterología, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde"

Dr. Juan Manuel Aldana Ledesma

Servicio de Gastroenterología, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde"

Dra. Vanessa Rosas Camargo

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

Dra. Alma Lizette Rodríguez Herrera

Facultad de Estudios Superiores Iztacala, Universidad Nacional Autónoma de México, Estado de México

Dra. Harumy Chaire Santos Laureano

Universidad de la Sierra Sur, UNSIS, Miahuatlán de Porfirio Díaz, Oaxaca

Dr. Francisco Javier Valentín Cortez

Departamento de Gastroenterología y Obesidad, Médica Sur, Ciudad de México

Dra. Mariana Michelle Ramírez Mejía

Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México
Unidad de Investigación del Hígado, Fundación Clínica Médica Sur, Ciudad de México

Dr. Nahúm Méndez Sánchez

Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México
Unidad de Investigación del Hígado, Fundación Clínica Médica Sur, Ciudad de México

Dr. Xingshun Qi

Departamento de Gastroenterología, Hospital General del Comando del Teatro del Norte (anteriormente Hospital General del Área Militar de Shenyang), Provincia de Liaoning, China

Dr. Rolando José Ortega

Unidad de Hepatología, Clínica General del Norte,
Barranquilla, Colombia

Dra. Beatriz Barranco Fragoso

Departamento de Gastroenterología y Hepatología
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre"
Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los
Trabajadores del Estado, CDMX
Maestría en Ciencias Médicas, UNAM
Máster en Hepatología, Universidad Autónoma de Madrid

Dr. José Luis Pérez Hernández

Coordinador de la Clínica de Hígado,
Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"
Profesor Titular del Curso de Alta Especialidad en
Hepatología y Trasplante Hepático UNAM
Miembro del Sistema Nacional de Investigadores
CONAHCYT Nivel 2

Dr. Carlos Andrés Campoverde Espinoza

Médico Gastroenterólogo y Endoscopista
Residente del Curso de Alta Especialidad en Hepatología
y Trasplante Hepático UNAM-Hospital General de México
"Dr. Eduardo Liceaga"

Dra. Sophia Eugenia Martínez Vázquez

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

Dra. Inés Osvely Méndez Guerrero

Investigadora en el Laboratorio de Gastroenterología,
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y
Nutrición "Salvador Zubirán"

Dra. Judith Flores Calderón

UMAE, Hospital de Pediatría, CMN SXXI

Dra. Elizabeth Hernández Chávez

Gastroenterología Pediátrica, UMAE, Hospital de
Pediatría, Centro Médico Occidente

Dr. Jonathan Aguirre Valadez

Médico Internista, Gastroenterólogo y Hepatólogo
Médico Adscrito al Servicio de Gastroenterología y
Hepatología del Hospital Ángeles Pedregal
Miembro del Comité de Trasplantes del Hospital Ángeles Pedregal
Miembro Activo de la Asociación Latinoamericana para el
Estudio del Hígado (ALEH)

Dra. Paulina Vidal Cevallos

Clínica de Gastroenterología, Médica Sur, Ciudad de
México

Dr. Norberto C. Chávez Tapia

Clínica de Gastroenterología
Clínica de Enfermedades Digestivas y Obesidad
Fundación Clínica Médica Sur, Ciudad de México

Dra. Lorena Lanz Zubiría

Clínica de Gastroenterología, Médica Sur, Ciudad de México

Dr. Jorge Luis Poo Ramírez

Grupo Mexicano para el Estudio de las Enfermedades
Hepáticas

Dra. Linda E. Muñoz Espinosa

Unidad de Hígado, Hospital Universitario
"José E. González", Universidad Autónoma de Nuevo
León, Monterrey, Nuevo León

Dr. Samuel Rivas López

Unidad de Hígado, Hospital Universitario
"José E. González", Universidad Autónoma de Nuevo
León, Monterrey, Nuevo León

Dra. Alexandra Yamileth Costilla Martínez

Unidad de Hígado, Hospital Universitario
"José E. González", Universidad Autónoma de Nuevo
León, Monterrey, Nuevo León

Dra. Alma Laura Ladrón de Guevara

Directora del Centro de Investigación y Gastroenterología,
Ciudad de México

Dra. Valeria Michelle Fernández Garibay

Clínica de Enfermedades Digestivas y Obesidad,
Fundación Clínica Médica Sur, Ciudad de México

Dra. Itzayana Rodríguez Antonio

Clínica de Enfermedades Digestivas y Obesidad,
Fundación Clínica Médica Sur, Ciudad de México

Índice

Prólogo	8
Agradecimiento	9
Capítulo 1 ¿Cómo interpretar la bioquímica hepática?.....	10
Dra. Mayra V. Ramos Gómez, Dra. Maricarmen Murillo López	
Capítulo 2 Abordaje de la hipertensión portal	16
Dra. Eira Cerda Reyes, Dra. Esly Esquivel Alarcón, Dra. Stefanny Cornejo Hernández	
Capítulo 3 Métodos no invasivos para estimar rigidez hepática	22
Dr. Leonardo Samuel Juárez Chávez, Dr. Alexis Emmanuel Chavarín Meza, Dr. José Pérez Sánchez, Dr. Germán Alejandro Román Lugo	
Capítulo 4 Actualidades en la hepatitis A	30
Dra. Miriam Gabriela Reyes Zermeño	
Capítulo 5 ¿Cómo interpretar el panel viral de hepatitis B?	36
Dra. Karen Alicia Jiménez Urrutia, Dra. Juanita Pérez Escobar	
Capítulo 6 Tratamiento de la hepatitis C: Camino a su eliminación	42
Dr. Ricardo Sandoval Salas	
Capítulo 7 Identificación y abordaje de la esteatosis hepática metabólica	48
Dr. Víctor Manuel Páez Zayas, Dr. Alejandro Tovar Durán, Dr. Carlos Andrés Campoverde Espinoza	
Capítulo 8 Riesgo cardiovascular y MASLD	56
Dra. Aleida Bautista Santos, Dr. José Pérez Sánchez, Dr. Germán Alejandro Román Lugo, Dr. Alexis Emmanuel Chavarín Meza	
Capítulo 9 Tratamiento actual de la esteatosis hepática metabólica	64
Dr. Alejandro Gutiérrez Castillo, Dr. Yahvé Iván López Méndez, Dra. Graciela Elia Castro Narro	

Capítulo 10	
¿Cómo valorar el consumo de riesgo de alcohol?	72
Dr. Jonathan Aguirre Valadez	
Capítulo 11	
Hepatitis asociada al consumo de alcohol: Diagnóstico, estratificación y tratamiento	82
Dra. María de Fátima Higuera de la Tijera, Dr. Eraldo Jacinto Morales Mairena, Dra. Claudia Leticia Dorantes Nava	
Capítulo 12	
Colangitis biliar primaria	90
Dra. Nayelli Cointa Flores García, Dr. Abraham Ramos Pineda	
Capítulo 13	
Enfermedades hepáticas autoinmunes: ¿Cuáles son y en quién sospecharlas?	96
Dra. María Teresa Rizo Robles	
Capítulo 14	
Fundamentos del diagnóstico y tratamiento de las enfermedades hepáticas autoinmunes	102
Dr. Javier Manuel Meza Cardona, Dra. Clara Isabel Madinaveitia Sánchez, Dr. Daniel Enrique Flores Pérez	
Capítulo 15	
Daño hepático inducido por fármacos y herbolaria	110
Dr. José Antonio Velarde Ruiz Velasco, Dra. Diana Karen Tapia Calderón, Dr. Juan Manuel Aldana Ledesma	
Capítulo 16	
Abordaje de los tumores hepáticos	118
Dr. Mauricio Castillo Barradas, Dra. Ma. Cristina Bernardino del Río	
Capítulo 17	
Diagnóstico oportuno y estadificación del carcinoma hepatocelular	126
Dra. Vanessa Rosas Camargo, Dra. Alma Lizette Rodríguez Herrera, Dra. Harumy Chaire Santos Laureano	
Capítulo 18	
Colangiocarcinoma: Cómo lo diagnóstico y tratamiento actual	134
Dr. Alejandro Noguez Ramos, Andrea López Hernández, Dra. Adriana Martínez Camacho	
Capítulo 19	
Cambios fisiológicos durante la gestación: ¿Cuándo sospechar enfermedad hepática?	142
Dra. Paulina Vidal Cevallos, Dr. Norberto C. Chávez Tapia, Dra. Lorena Lanz Zubiría	

Capítulo 20	
Enfermedades hepáticas relacionadas al tercer trimestre del embarazo	148
Dra. Alejandra Díaz Jarquín, Dra. Jacqueline Córdova Gallardo, Dra. Maricarmen Téllez Orozco	
Capítulo 21	
Cirrosis hepática, ¿es una enfermedad reversible?	156
Dr. Jorge Luis Poo Ramírez	
Capítulo 22	
Nutrición en cirrosis	166
Dra. H. Margarita Santos González, Dr. Héctor Infante Sierra, Dra. Aurora E. Serralde Zúñiga	
Capítulo 23	
Amonio en cirrosis: Desde su medición hasta sus implicaciones	172
Dr. Jorge Emilio Lira Vera, Dra. Catherine Esther Cardona Trabado	
Capítulo 24	
La coagulación en los pacientes con cirrosis	180
Dr. Óscar Morales Gutiérrez	
Capítulo 25	
Uso racional de albúmina. Indicaciones del uso de albúmina en las complicaciones de la cirrosis	188
Dr. Francisco Javier Valentín Cortez, Dra. Mariana Michelle Ramírez Mejía, Dr. Nahúm Méndez Sánchez, Dr. Xingshun Qi, Dr. Rolando José Ortega	
Capítulo 26	
Diagnóstico temprano y referencia oportuna del paciente con cirrosis hepática.....	196
Dra. Linda E. Muñoz Espinosa, Dr. Samuel Rivas López, Dra. Alexandra Yamileth Costilla Martínez	
Capítulo 27	
Betabloqueadores no selectivos. Piedra angular en el tratamiento de la hipertensión portal	206
Dra. Beatriz Barranco Fragoso	
Capítulo 28	
Manejo y prevención de las infecciones en el paciente con cirrosis	212
Dra. Alma Laura Ladrón de Guevara	
Capítulo 29	
Recompensación en cirrosis: ¿Qué es y cuáles son sus implicaciones?	218
Dr. Nicolás Joaquín Fernández Pérez, Dra. Sandra Paola Nolzco Contreras, Dr. Isaac Daniel Barrera Chávez	

Capítulo 30	
Abordaje y manejo actual de la ascitis	226
Dr. Rafael Trejo Estrada, Dr. Juan Pablo Ochoa Maya	
Capítulo 31	
Tratamiento de la hemorragia variceal	234
Dr. Ángel Andrés Reyes Dorantes	
Capítulo 32	
Nuevos conceptos en el diagnóstico y tratamiento de la encefalopatía hepática	240
Dr. José Luis Pérez Hernández, Dr. Carlos Andrés Campoverde Espinoza, Dr. Alejandro Tovar Durán	
Capítulo 33	
Diagnóstico, impacto clínico y tratamiento de la sarcopenia en cirrosis	250
Dr. Sophia Eugenia Martínez Vázquez, Dra. Inés Osvely Méndez Guerrero	
Capítulo 34	
Manejo de la lesión renal aguda en el paciente con cirrosis	258
Dra. Valeria Michelle Fernández Garibay, Dra. Itzayana Rodríguez Antonio, Dr. Norberto C. Chávez Tapia	
Capítulo 35	
Actualidades en el tratamiento de la peritonitis bacteriana espontánea	264
Dr. César Salcido Yáñez, Dra. María Saraf González Huezo, Dr. Juan Francisco Sánchez Ávila	
Capítulo 36	
Panorama actual del trasplante hepático en México	270
Dra. Alma Liliana Kuljacha Gastélum	
Capítulo 37	
Trasplante hepático: ¿A quién, cuándo y cómo?	276
Dra. Liz Toapanta Yanchapaxi, Dr. Ignacio García Juárez	
Capítulo 38	
Trasplante hepático en población pediátrica	284
Dra. Judith Flores Calderón, Dra. Elizabeth Hernández Chávez	
Capítulo 39	
Colestasis neonatal	288
Dra. Alejandra Consuelo Sánchez	

Prólogo

Las enfermedades hepáticas han tenido un gran crecimiento en los últimos años, casi se han duplicado en México desde el año 1998 a la fecha. Según estadísticas actuales, son la causa de cerca de 2 millones de muertes al año en el mundo, cifra que representa el 4% a nivel planetario.

El incremento permanente de las enfermedades hepáticas en los años recientes se debe, en parte, a la emergencia de la enfermedad esteatósica del hígado. Esta enfermedad, como se sabe, puede progresar a *daño hepático crónico*.

Actualmente, las principales causas de *daño hepático crónico* continúan siendo por causas virales y el consumo de bebidas alcohólicas. Se estima que, hacia el año 2030, la *enfermedad esteatósica del hígado* será la primera causa de la *enfermedad hepática avanzada*, con una prevalencia creciente, sobre todo en América Latina. Se pronostica que en México afectará a más de 50% de la población en unos cuantos años.

En México, desde hace más de 30 años, las enfermedades del hígado son la cuarta o quinta causa de muerte al año, excepto en los años de la pandemia. En el primer semestre del año 2024, el Instituto Nacional de Geografía, Estadística e informática (INEGI) de México, informó que murieron 20,181 personas, estimándose en cerca de 40 mil en todo el año. En el año 2000, fueron 27,432, un crecimiento, en 24 años, de 45%. Y, en este pasado 2024, fue en México la cuarta causa de muerte, sólo superada por las enfermedades del corazón, la diabetes y los tumores malignos.

Ante esta situación, las complicaciones de la cirrosis, condicionadas por la hipertensión portal, son ya un gran problema de salud por la demanda de atención debido a padecimientos como la ascitis, la encefalopatía, el sangrado variceal, la lesión renal aguda y el hepatocarcinoma, reconociéndose así como una las causas de que los servicios de salud tengan una creciente e impactante carga económica, que cada día es más complicada de atender, amén del sufrimiento de la población, principalmente de la población adulta.

Con este panorama nada deseable, pero cada día más factible, es imprescindible involucrar a todos los niveles de la atención médica, tanto la medicina privada, como la del sector salud.

Es necesario que se impulsen acciones en todo el país para lograr un diagnóstico temprano, que impacte y modifique, socialmente, la *historia natural* de esta terrible enfermedad, involucrando necesariamente a los médicos en formación, a los médicos generales y a los médicos especialistas afines al manejo del paciente hepatópata, tales como los internistas, los gastroenterólogos y hepatólogos.

Hepatología para todos es una obra que busca involucrar al cuerpo médico de México en el abordaje inicial y manejo de las principales patologías hepáticas.

Esta obra es, no sólo un apreciable texto, de gran actualidad, sino que es una obra que tiene como principal objetivo, y que cumple a cabalidad, el dotar de herramientas a los médicos para ser parte de la titánica labor de impactar en la prevención, el entendimiento y el manejo de las *enfermedades hepáticas avanzadas*.

Ing. Rogelio Magaña Castro
Presidente CELL PHARMA®

Agradecimiento

El libro *Hepatología para todos* es el resultado de un esfuerzo conjunto entre diferentes participantes. Primero agradecer al comité editorial formado por los directores del curso: Dra. Alma Liliana Kuljacha Gastélum, Dr. Jorge Emilio Lira Vera y Dr. Nicolás Joaquín Fernández Pérez, quienes realizaron un trabajo extraordinario desde la selección de los módulos, los temas y los ponentes, en un curso ambicioso que intenta llevar lo más actual y relevante de la hepatología a médicos que no son hepatólogos, pero que frecuentemente atienden pacientes con enfermedades hepáticas. Su labor como editores también excelentes en la revisión de todos los capítulos, permitió tener esta obra en tiempo y forma en un tiempo récord, pero sobre todo con una calidad excepcional. Por supuesto a los autores principales, médicos hepatólogos conocidos y reconocidos en su labor asistencial, educativa y de investigación, quienes junto con sus coautores permitieron que la obra alcanzara una alta calidad, gracias a todos. Punto fundamental de la obra pasó por la parte secretarial de la Asociación Mexicana de Hepatología, quienes también contribuyeron en buena medida para tener esta obra terminada, gracias Rebe y Faby. Y, por supuesto, al Ing. Rogelio Magaña Castro, quien amablemente aceptó mediante la empresa **CELL PHARMA®** patrocinar esta obra que será de utilidad para muchos médicos y que impactará positivamente en la atención de los pacientes a los que nos debemos. Tenemos finalmente esta extraordinaria obra que espero sea de mucha utilidad para todos.

¡Gracias siempre!

Dr. José Luis Pérez Hernández

Presidente de la Asociación Mexicana de Hepatología, A.C., 2024-2026



Capítulo 1

**¿Cómo interpretar
la bioquímica hepática?**

1. ¿Cómo interpretar la bioquímica hepática?

Dra. Mayra V. Ramos Gómez
Dra. Maricarmen Murillo López

Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", Ciudad de México

El hígado es el órgano más grande y tiene un sinnúmero de funciones bioquímicas, de síntesis y de excreción; encargándose del metabolismo de proteínas, carbohidratos y lípidos, síntesis de factores de coagulación como son: fibrinógeno, protrombina, factor V, factor VII, factor IX, factor X, factor XI, factor XII, proveedor de energía a través el glucógeno, detoxificación de sustancias, almacenamiento de vitaminas, entre otros.

Al existir factores que alteran alguna de sus funciones o factores agresores hacia el hígado, se va a reflejar con cambios bioquímicos que se pueden observar en los exámenes de laboratorio.¹⁻³

Conocidas como pruebas de función hepática que deben ser valoradas en conjunto, ya que en forma aislada podrían llevar a una interpretación incorrecta. Pruebas que miden función de síntesis son la albúmina, globulinas, el tiempo de protrombina (INR), mientras que el colesterol total y la bilirrubina son pruebas metabólicas; las aminotransferasas son indicadores de daño celular; como relevantes indicadores de colestasis están la gamma glutamil transpeptidasa y la fosfatasa alcalina. La interpretación de las diferentes pruebas bioquímicas permite una orientación para, con la ayuda de otros estudios más específicos, determinar la etiología; como sería el caso de las inmunoglobulinas y marcadores serológicos específicos, por mencionar algunos, de acuerdo con el contexto clínico.^{2,4,5}

Se hace énfasis en la importancia de los hallazgos clínicos como parte fundamental para llegar a un diagnóstico, desde el interrogatorio para conocer si el paciente tiene consumo de alcohol,

medicamentos potencialmente hepatotóxicos y/o combinación de estos, de medicamentos "milagro", de tes "curativos", de drogas; factores de riesgo metabólicos para esteatohepatitis, factores de riesgo para enfermedades infecciosas, antecedentes familiares de hepatopatías, etcétera, así como una adecuada exploración física en busca de datos de alguna hepatopatía aguda o crónica.

Hay que tener en cuenta que las cifras de los rangos normales de los exámenes de laboratorio corresponden al valor medio de un grupo de personas sanas con un rango de ± 2 desviaciones estándar, de tal modo que 5% de personas sanas tendrá valores ya sea mayores o menores.⁶ Ante un paciente asintomático con elevación de aminotransferasa leve, sería conveniente repetir el estudio para determinar la correlación.

La albúmina es una proteína sintetizada exclusivamente por el hígado, con una vida media de 20 días aproximadamente. Excluyéndose enfermedades agresivas que por efecto de citocinas la disminuyan, su reducción es sugestiva de enfermedad hepática con un tiempo de duración mayor a 3 semanas. En la cirrosis es un indicador muy significativo en el pronóstico.^{7,8}

El tiempo de protrombina es una prueba de síntesis del hígado ya que la trombina es una proteína producida por este órgano. Es más sensible que la albúmina para medir alteración hepática ya que en hepatopatía severa puede prolongarse en menos de 24 horas. También es un buen indicador de la severidad del daño hepático. Desde luego se altera en situaciones no hepáticas, por lo que siempre la clínica es esencial en el diagnóstico.^{9,10}

La alanino aminotransferasa (ALT) y la aspartato aminotransferasa (AST) son enzimas que catalizan la transferencia reversible del grupo alfa-amino de los aminoácidos alanina y ácido aspártico al grupo alfa-ceto del ácido cetoglutárico. Generan glutamina y el ácido correspondiente, utilizando la vitamina B6 como cofactor; la AST (ácido oxalacético a partir de aspartato) y la ALT (ácido pirúvico a partir de alanina). La ALT se localiza en el citoplasma del hepatocito, es más específica del hepatocito y se libera rápidamente ante un daño hepático. En tanto que la AST se encuentra en el citoplasma 20% y en la mitocondria 80%, produciéndose en hígado, corazón, riñones, tejido muscular, cerebro, pulmón y páncreas. Se libera ante daño en la membrana de las células, presentando elevación en alteraciones hepatocelular y citólisis.^{3,11-15}

La deshidrogenasa láctica (DHL) es una enzima localizada en el citoplasma de los hepatocitos y otros tejidos como músculo cardíaco, riñón y eritrocitos. No es una prueba sensible para daño hepatocelular, sino que se tiene que evaluar junto con otros parámetros bioquímicos como parte del diagnóstico diferencial. Un incremento de DHL junto con elevación de FA y bilirrubinas normales obliga a descartar metástasis hepática.^{3,6,11,13-16}

La fosfatasa alcalina (FA) es una metaloproteinasas de zinc que cataliza la hidrólisis de ésteres de fosfato. Es una enzima presente en el hígado en la superficie canalicular, en el hueso, riñón, intestino, placenta (aumenta en el tercer trimestre); en los niños los valores normales son superiores que en los adultos por su presencia en el hueso. Aumenta en alteraciones de las vías biliares desde inflamatorias hasta obstructivas, tanto benignas como malignas.^{3,6,11,17}

La gamma glutamil transferasa (GGT) originada en el hígado es una enzima microsomal que regula el transporte de aminoácidos a través de las membranas celulares. Tiene mayor sensibilidad en la detección temprana de colestasis. La elevación de la FA es útil para diferenciar la etiología. Se eleva en enfermedades hepatobiliares tanto en citólisis como en colestasis. Su síntesis es inducida

por fármacos y por el alcohol. Por lo que su elevación asociada a VCM superior a 100 fL es sugestiva a consumo excesivo de alcohol.^{1,3,14,15}

Una vez comprobado que la elevación persistente de la FA es de origen hepatocelular se inicia el estudio de la etiología, descartando primero obstrucción de las vías biliares con estudio de imagen y complementarios para diferenciar las enfermedades colestásicas crónicas.

La bilirrubina es originada por la destrucción de los eritrocitos senescentes (que tienen un ciclo de vida de 120 días), como principal metabolito del grupo hemo de la hemoglobina, mioglobina y de los citocromos. Es transportada unida a la albúmina al hígado para ser conjugada por la uridina 5'- difosfo-glucuronosil-transferasa (UDPGT), volviéndose soluble en agua para su excreción.

La elevación de la bilirrubina a expensas de la bilirrubina directa (BD) o conjugada, indica necrosis y colestasis, mientras que si el aumento es de predominio de la bilirrubina indirecta (BI) se asocia a hemólisis o al síndrome de Gilbert.^{4,14}

Cuando un paciente con hepatitis enólica aguda tiene BT por arriba de 5 mg/dL se encuentra con un mal pronóstico.

Las alteraciones de los patrones bioquímicos hepáticos se diferencian en daño hepatocelular, colestasis, mixto y aumento de bilirrubina aislada.

En la evaluación de estos patrones una herramienta útil es el factor R que se calcula de la siguiente manera: $(R) \text{ Ratio} = (ALT/ALT \text{ VN}) \div (FA/FA \text{ VN})$ valor normal (VN).

En términos generales y priorizando un buen estudio clínico y teniendo en cuenta que otros parámetros bioquímicos pueden estar alterados el valor de R sugiere:

- $R > 5$ patrón de daño hepatocelular.
- $R < 2$ patrón colestásico.
- $R > 2$ y < 5 patrón mixto.

En el patrón de daño hepatocelular el grado de severidad se ha clasificado de acuerdo con el nivel de elevación de las aminotransferasas como sigue:

- **Leve:** < 5 veces del valor límite superior normal (VN).
- **Moderada:** 5-15 VN.
- **Grave:** > 15 VN.

En la elevación de las aminotransferasas AST/ALT son indicadores de daño hepático, al ser la ALT más específica del hígado suele presentar mayor elevación haciendo que el cociente AST/ALT sea < 1, con excepción de la hepatitis enólica en la que el cociente generalmente es > 2 y a esta se asocia la elevación de la GGT para establecer el diagnóstico.^{2,6-8,10,13}

En la elevación de las aminotransferasas se toma en cuenta el tiempo en que permanecen elevadas para determinar si el daño hepático es agudo, en la que duración es menor 6 de meses y se determina que es crónica una vez pasado ese tiempo.

En pacientes con hepatitis aguda se pueden observar incrementos de los valores de ALT y AST 30-50 veces el valor normal.

En la hepatitis viral aguda un incremento de BT > 25 mg/dL es indicador de daño hepático severo. Y un descenso abrupto de las aminotransferasas refleja un mal pronóstico. Cuando se presenta descenso de las aminotransferasas con aumento de bilirrubina o del tiempo de protrombina alerta a que el paciente tiene un pronóstico malo.

Se ha reportado como dato predictor de supervivencia en pacientes con hepatitis viral aguda el cociente AST/ALT entre 0.31-0.63, en el que los pacientes sobreviven; mientras que los sujetos con cociente entre 1.2-2.6 por lo general fallecen.¹⁸

Por lo regular en enfermedades hepatocelulares las aminotransferasas se elevan más de 5 veces su valor normal y FA de 2-3 veces del valor normal. En términos generales la elevación de las aminotransferasas mayor a 10 veces sobre el valor normal indica necrosis celular aguda; en tanto que la elevación de las aminotransferasas menor a 7 veces su valor normal hace referencia a necrosis celular crónica. La necrosis celular crónica se asocia a la disminución de la albúmina sérica.^{7,11,17}

Una relación AST/ALT > 3 en pacientes con cirrosis o hipertensión portal, se aprecia en la colangitis biliar primaria (CBP).

Así, tenemos que las **hepatitis agudas** más frecuentes son:

- Hepatitis aguda viral A, B, C y E.
- Hepatopatía enólica.
- Daño hepático inducido por medicamentos (DILI).
- Daño hepático inducido por hierbas (HILI).
- Hepatitis isquémica.
- Infección sistémica viral o bacteriana.
- Hepatitis autoinmune.

Así como las **hepatitis crónicas** más frecuentes son las siguientes:

- Hepatitis B con o sin D en coinfección y C.
- Hepatopatía enólica.
- DILI.
- HILI.
- Esteatosis hepática metabólica (MASLD).
- Hepatitis autoinmune.

Dentro de las causas menos frecuentes de elevación de las aminotransferasas podemos mencionar algunas como: la hemocromatosis, en un sujeto que realiza ejercicio extenuante, en miopatías, daño muscular, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal, anorexia nerviosa, enfermedad celiaca, daño cardiaco, entre otras.^{11,12,14}

Se observan patologías que presentan elevación con predominio de la ALT, entre las que se pueden mencionar: hepatitis crónicas por virus C y/o B, daño hepático inducido por fármacos o herbolaria, MASLD, hepatitis autoinmune, hemocromatosis hereditaria, enfermedad de Wilson, deficiencia de alfa-1 antitripsina, etcétera.^{6,10,14,17}

Cualquier daño hepatocelular puede ocasionar elevaciones de leves a moderadas de las aminotransferasas; sin embargo, niveles de hasta 300 U/L son inespecíficos para determinar una etiología, así como elevaciones > 1,000 U/L se podrían observar en las hepatitis virales agudas, isquemia hepática por hipotensión prolongada o en la insuficiencia cardiaca aguda, hepatotoxicidad por fármacos o herbolaria, entre otros.

Por otra parte, cuando la elevación de las aminotransferasas es por predominio de la AST < 5 veces el valor normal sugiere abuso de alcohol, metástasis hepáticas, hígado congestivo.^{9,11,13,18}

El patrón colestásico en el que existe daño celular debido a la disminución o ausencia del flujo de bilis se clasifica en colestasis intrahepática con las subdivisiones difusa y focal, así como la colestasis extrahepática. La colestasis extrahepática se caracteriza porque existe elevación tanto de la FA como de la bilirrubina, siendo ejemplo de ello los litos y las neoplasias.^{3,4} En tanto que en la colestasis intrahepática focal hay elevación de FA y el nivel de bilirrubina es normal.

Son características de colestasis intrahepática difusa la colangitis biliar primaria y el daño hepático inducido por fármacos. Por otra parte, la colestasis intrahepática focal se observa en la colelitiasis intrahepática, en metástasis hepáticas, en granuloma hepático.^{7,8,11,17}

Conclusiones

- La interpretación de la bioquímica hepática es muy importante, pero siempre tiene que ir precedida de una historia clínica completa y dirigida a búsqueda de factores de riesgo para adquirir hepatopatías.
- Es necesario no ignorar los cambios de las pruebas bioquímicas por aparentemente mínimos y siempre valorarlas en conjunto.
- Tomar en cuenta la evaluación de patrones identificados con el factor R para tener una orientación del daño como apoyo para el diagnóstico.
- Una buena interpretación de las pruebas bioquímicas hepáticas permitirá ser más eficientes en la selección de los estudios confirmatorios de la patología sugerida y su confirmación.

Referencias bibliográficas

1. Fernández Daza E, Fernández Juan E, Moreno Mejía I, et al. Aproximación al diagnóstico de enfermedades hepáticas

por el laboratorio clínico. *Medicina & Laboratorio* 2008; 14 (11-12): 533-546.

2. Bruguera M. Guía práctica para el examen del paciente adulto con hipertransaminasemia asintomática. *Gastroenterología y Hepatología* 2017; 40: 99-106.

3. Busto Bea V, Herrero Quirós C. Pruebas de función hepática: B, AST, ALT, FA y GGT. *Rev esp enferm dig* 2015; 107 (10): 648-648.

4. Yurgaky Sarmiento J, Otero Regino W, Gómez Zuleta MA. Elevación de las aminotransferasas: una nueva herramienta para el diagnóstico de coledocolitiasis. Un estudio de casos y controles. *Rev Colomb Gastroenterol* 2020; 35 (3): 319-328.

5. García Ferrera WO. ¿Cómo evaluar la elevación de las enzimas hepáticas en personas aparentemente sanas? Su importancia para el médico general. *Rev Gastroenterol Perú* 2013; 33 (3): 262-264.

6. Kalas MA, Chavez L, Leon M, et al. Abnormal liver enzymes: A review for clinicians. *World J Hepatol* 2021; 13 (11): 1688-1698.

7. Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. *American Journal of Gastroenterology* 2017; 112: 18-35.

8. Newsome PN, Cramb R, Davison SM, et al. Guidelines on the management of abnormal liver blood tests. *Gut* 2018; 67 (1): 6-19.

9. Al-Busafi SA, Hilzenrat N. Mild Hypertransaminasemia in Primary Care. *ISRN Hepatol* 2013; 2013: 256426.

10. Rajesh R, Sangameshwar A, Tan YY, et al. Approach to Abnormal Liver Biochemistries in the Primary Care Setting. *Cureus* 2024; 16 (3): e56541.

11. Woreta TA, Alqahtani SA. Evaluation of abnormal liver tests. *Medical Clinics of North America* 2014; 98: 1-16.

12. Lee TH, Kim WR, Poterucha JJ. Evaluation of Elevated Liver Enzymes. *Clinics in Liver Disease* 2012; 16: 183-198.

13. Fraix MR. Elevación de transaminasas. Situación. 2000.

14. Moreno Borque A, González Moreno L, Mendoza-Jiménez J, et al. Utilidad de los parámetros analíticos en el diagnóstico de las enfermedades hepáticas. *An Med Interna* 2007; 24 (1): 38-46.

15. Busto Bea V, Herrero Quirós C. Pruebas de función hepática: B, AST, ALT, FA y GGT. *Rev esp enferm dig* 2015; 107 (10): 648-648

16. Arredondo Bruce AE, Trujillo Pérez Y, Chiong Quesada M. Utilización práctica del laboratorio en las enfermedades hepáticas. *Rev Med Electrón* 2019; 41 (5): 1217-1229.

17. Agrawal S, Dhiman RK, Limdi JK. Evaluation of abnormal liver function tests. *Postgraduate Medical Journal* 2016; 92: 223-234.

18. Álvarez-Martínez H, Pérez-Campos E. El paciente con hipertransaminasemia. *Rev Fac Med UNAM* 2005; 48 (2): 58-65.



Capítulo 2

Abordaje de la hipertensión portal

2. Abordaje de la hipertensión portal

Dra. Eira Cerda Reyes

Jefa del Departamento de Investigación, Hospital Central Militar

Dra. Esly Esquivel Alarcón

Adscrita al Departamento de Investigación, Hospital Central Militar

Dra. Stefanny Cornejo Hernández

Adscrita al Departamento de Investigación, Hospital Central Militar

Introducción

La hipertensión portal es una complicación de la cirrosis hepática que tiene como manifestaciones ascitis, várices esofágicas, encefalopatía hepática y síndrome hepatorenal, ocasionando una alta morbilidad y mortalidad en este grupo de pacientes.

En las últimas décadas se han modificado algunos instrumentos para sospecharla, por lo que en este capítulo explicaremos cómo realizar su diagnóstico.

Además, los pacientes deben de tener una valoración y manejo integral para disminuir y controlar las complicaciones de la hipertensión portal.

La hipertensión portal se debe sospechar ante la presencia clínica de ascitis y presencia de circulación colateral a nivel abdominal, y/o datos de encefalopatía hepática.¹

El diagnóstico se puede basar en datos no invasivos como el ultrasonido hepatoesplénico, flujo *doppler* con datos de dilatación de la vena porta mayor a 13 mm y con circulación colateral. De acuerdo con el Baveno VII con conteo de plaquetas < 150 mil y elastografía hepática > 20 KPa, se recomienda la realización de estudio endoscópico. El *gold estándar* es la medición del gradiente venoso de la portal, que es un método invasivo y el cual sólo se realiza en centros hospitalarios de tercer nivel con experiencia y en donde se realiza investigación.¹²

Entre los tratamientos de elección para la profilaxis primaria de hemorragia variceal se encuentran los betabloqueadores no selectivos (propranolol y

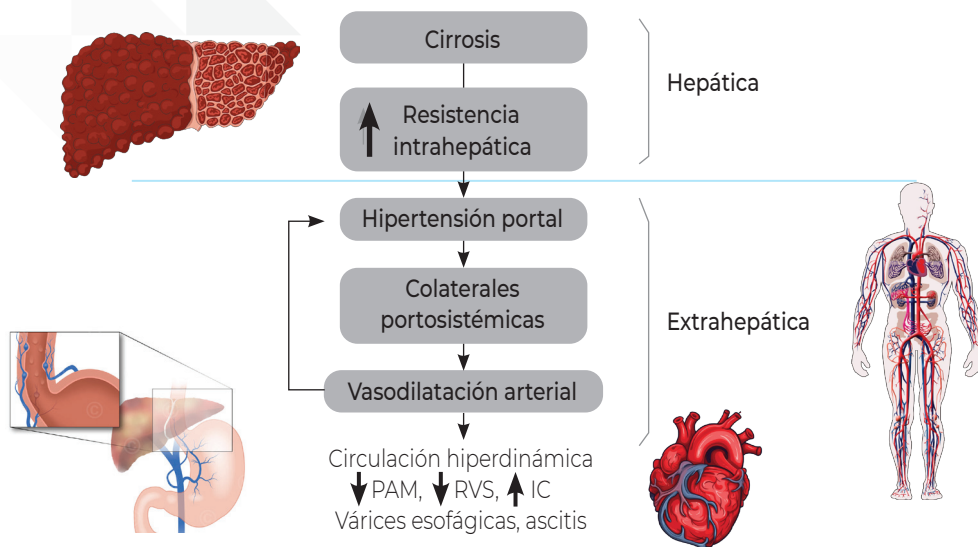
carvedilol), y para aquellos que no los toleren, ligadura de varices esofágicas. En profilaxis secundaria la terapia debe ser con betabloqueadores no selectivos más la realización de ligadura variceal. En caso de hemorragia aguda los pacientes deben ser tratados con terlipresina 2 mg intravenoso cada 4 horas en las primeras 48 horas y ajustar de acuerdo con la presencia o ausencia de datos de hemorragia. En caso de recidiva de hemorragia se pueden utilizar TIPS de rescate y no confundir con "preemptive TIPS" (antes *early TIPS*), los cuales son preventivos y no de rescate; se pueden colocar entre las primeras 24-72 horas en pacientes de alto riesgo de resangrado, así como en pacientes con *Child Pugh C* con menos de 14 puntos.¹⁻³

La hipertensión portal es una complicación como el resultado de la obstrucción del flujo portal, que se presenta en la cirrosis hepática o la trombosis portal. En un hígado con cirrosis se incrementan las resistencias vasculares intrahepáticas, aumenta el flujo portal y trae como consecuencia la hipertensión portal.

La hipertensión portal ocasiona circulación colateral y vasodilatación arterial. Este proceso incrementa el flujo en la vena porta, lo cual exacerba la hipertensión portal y como consecuencia el síndrome de circulación hiperdinámica, dando como resultado el desarrollo de várices esofágicas y/o ascitis (figura 1).¹

La principal causa de hipertensión portal es la cirrosis, por el incremento en las resistencias

Figura 1. Hipertensión portal y el desarrollo de la circulación hiperdinámica



PAM: Presión arterial media; RVS: Resistencias vasculares sistémicas; IC: Índice cardíaco.

Traducido: Iwakiri Yasuko. Pathophysiology of Portal Hypertension. *Clin Liver Dis* 2014; 18: 281-291.

vasculares intrahepáticas por los cambios estructurales que se presentan en el hígado, que es la fibrosis y la progresión a cirrosis presentándose la vasoconstricción intrahepática.¹

El desarrollo de hipertensión portal es parte de la evolución de la cirrosis hepática y es definido como un incremento de la presión portal arriba del rango normal, que es de 1-5 mm Hg; esta medición es llamada gradiente de presión de la vena hepática (GPVH). Cuando el GPVH tiene una medición > 10 mm Hg, se define como hipertensión portal clínicamente significativa y entre > 5 mm Hg y < 10 mm Hg es hipertensión portal clínicamente no significativa.^{1,2}

La hipertensión portal clínicamente significativa tiene un papel importante en la historia natural de la cirrosis hepática, porque se ve relacionada con el desarrollo de várices esofágicas y descompensaciones de la enfermedad hepática (tabla 1).²

El riesgo de desarrollar eventos hepáticos de descompensación dentro de 2-4 años aumenta 11% con cada aumento de 1 mm Hg sobre 10 mm Hg en HVPG. El reducir el HVPG en 20% y/o a < 10 mm Hg disminuye en gran medida el riesgo de descompensación.³

La hemorragia digestiva por várices esofágicas o gástricas conlleva, a pesar del adecuado tratamiento vasoactivo y endoscópico, 20% de mortalidad durante el episodio agudo.⁴

Las várices esofágicas están presentes en 30-70% de los pacientes con cirrosis al momento del diagnóstico. Aproximadamente, 4-30% de los pacientes con várices esofágicas pequeñas pueden progresar a várices esofágicas grandes cada año con riesgo de hemorragia. Las várices gástricas son menos comunes que las várices esofagogástricas, que se presentan en 5-33% de los pacientes con hipertensión portal, pero la hemorragia es más severa con una mortalidad de 45%.⁴

Tabla 1. Referencias de las mediciones del GPVH y su correlación con el curso de la enfermedad hepática crónica avanzada compensada

GHVP (mm Hg)	Datos clínicos
< 5	Normal
> 5-10 > 6	Hipertensión portal clínicamente no significativa Progresión de hepatitis viral crónica Alto riesgo de recurrencia de VHC postrasplante hepático
> 10 > 10	Hipertensión portal clínicamente significativa Desarrollo de várices esofágicas Ascitis Descompensación Carcinoma hepatocelular Descompensación después de resección hepática
> 12	Hemorragia de várices esofágicas
> 16	Alta mortalidad
> 20	Falla en el control de la hemorragia variceal
> 22	Alta mortalidad en hepatitis alcohólica grave

Traducida de: Procopet B, Berzigotti A. Diagnosis of cirrhosis and portal hypertension: imaging, non-invasive markers of fibrosis and liver biopsy. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2017; 5 (2): 79-89.⁴

Cuando el paciente con cirrosis tiene datos de hipertensión portal clínicamente significativa, en consecuencia tiene alta probabilidad de tener várices esofagogástricas; además que se relaciona con la reserva, funciona hepática por medio de la escala de *Child Pugh*, por ejemplo, en la etapa *Child Pugh A* el 42% de los pacientes tienen várices esofagogástricas y en *Child Pugh B/C* 72%. En pacientes sin várices esofágicas en estudios de tamizaje se puede presentar el desarrollo de estas en 7-8% por año.⁴

Escrutinio de várices esofagogástricas

La evaluación endoscópica es una herramienta de escrutinio para investigar si existen datos de hipertensión portal con los hallazgos de várices esofagogástricas, además de identificar otras lesiones potenciales de hemorragia relacionados con la hipertensión portal, como las várices gástricas, gastropatía congestiva severa y ectasia gástrica vascular antral.

Las guías clínicas recomiendan que los pacientes con cirrosis hepática se deben de realizar un estudio

endoscópico para el diagnóstico de hipertensión portal, seguimiento cada 2-3 años para los pacientes compensados sin várices esofágicas y cada 1-2 años en pacientes compensados con várices esofágicas pequeñas para evaluar la progresión de las mismas. Durante el seguimiento de los pacientes con enfermedad hepática crónica, los métodos no invasivos como la elastografía transitoria y estudios de laboratorio y hallazgos radiológicos ayudan a seleccionar a los pacientes para la realización de estudio endoscópico.⁵

Existen algunos métodos no invasivos para predecir la presencia de varices esofagogástricas. La medición de la dureza hepática por medio de elastografía transitoria es un método no invasivo y ha sido correlacionado con la presión portal medida por GPHV.

De acuerdo con las recomendaciones de la última conferencia de consenso de Baveno, la elasticidad hepática (medida por elastografía transitoria) de más de 21 kPa es precisa para identificar pacientes con hipertensión portal clínicamente significativa y

asociado a descompensación de la cirrosis y un incremento en el riesgo de carcinoma hepatocelular.²

Elasticidad del bazo por medio de elastografía transitoria

La elasticidad hepática como la elasticidad esplénica se correlacionan bien con el HVPG, con umbrales de elasticidad hepática > 20-25 kPa y elasticidad esplénica > 40-45 kPa que indican una alta probabilidad de CSPH (hipertensión portal clínicamente significativa).

Debido a que la elasticidad esplénica es un sustituto directo y dinámico de la presión portal, tiene el potencial de monitorear la gravedad de la hipertensión portal y evaluar la mejoría de la hipertensión portal como un marcador sustituto de los resultados clínicos. Es importante destacar que la elasticidad esplénica parece ser superior a la elasticidad hepática para monitorear la respuesta al tratamiento en ensayos clínicos centrados en la reducción de la presión portal.³

Ultrasonido de hígado y bazo flujo doppler

Es uno de los estudios para ver datos de hipertensión portal. Tiene limitaciones como la variabilidad interobservador, pero con un apropiado entrenamiento y curva-aprendizaje se reduce esta desventaja. La presencia de gas intestinal y la obesidad son limitantes de este método de estudio.³

La presencia de colateral portosistémicas abdominales son 100% específicas de hipertensión portal. La detección de colaterales tiene 83% de sensibilidad para el diagnóstico de hipertensión portal. La esplenomegalia (diámetro > 12 cm o área > 45 cm²) es observado en 50-75% de pacientes e incrementa la prevalencia con la progresión de la cirrosis hepática. El tamaño del bazo se correlaciona con la presencia de várices esofágicas y su tamaño en pacientes con cirrosis compensada y muestra una asociación con el GPVH. La esplenomegalia es un signo comúnmente asociado a la hipertensión portal; este signo es más sensible que otros signos, pero es menos específico, por lo que al aumentar

de tamaño el bazo es un predictor independiente de la presencia de várices esofagogástricas en pacientes con cirrosis compensada.⁴

La dilatación de la vena portal (diámetro > 13 mm) es 95% específico para el diagnóstico de hipertensión portal y es asociada con várices esofágicas, esta tiene una sensibilidad que va de 50-70%, pero el tamaño normal de la vena portal excluye la hipertensión portal. El tamaño de la vena porta incrementa con el peso del paciente, por lo que es algo que hay que tener en consideración.⁴

La dilatación de las venas mesentéricas y esplénica y la reducción de las variaciones respiratorias en su diámetro tiene una sensibilidad de 80%. La inversión del flujo sanguíneo portal es 100% específico y es un signo de HTP, el flujo hepatofugal ha sido observado de 3-15% de los pacientes con cirrosis y es asociado con más severidad de la reserva de función hepática.⁴

Sólo existen dos signos 100% específicos (patognomónicos) de hipertensión portal que son las colaterales portosistémicas (vena paraumbilicales, colaterales esplenorenales) y el flujo invertido del sistema venoso portal.⁴

Tomografía axial computada

Las várices esofagogástricas grandes pueden ser diagnosticadas por tomografía axial computada (sensibilidad de 84-100%; especificidad 90-100%), el riesgo interobservador es moderado y la sensibilidad de este método para la detección de várices esofagogástricas pequeñas. Las limitaciones que tiene este estudio es que la realización de un estudio endoscópico es más costo-efectivo que la tomografía computada contrastada.⁵

Resonancia magnética

La resonancia magnética con contraste permite la medición cuantitativa de la perfusión y el flujo portal y ázigos. Se ha correlacionado el GPVH con la fracción portal de la perfusión hepática y otro estudio con el flujo sanguíneo de la vena ázigos, que se correlaciona poco con la presencia de várices esofágicas.⁶

Endoscopia alta

La principal indicación para la realización de endoscopia superior es:

- Hemorragia variceal.
- Profilaxis secundaria.
- Profilaxis primaria.

La hemorragia aguda por várices es una emergencia médica que requiere un tratamiento rápido y que idealmente debe manejarse en una unidad de cuidados intensivos. Los objetivos clave del tratamiento son controlar la hemorragia aguda, prevenir el sangrado temprano (dentro de los 5 días) y reducir la mortalidad.

El reemplazo del volumen debe iniciarse lo antes posible para restaurar y mantener la estabilidad hemodinámica y mantener una hemoglobina con niveles de 7-9 g/dL.^{1,2}

El tratamiento del sangrado variceal agudo incluye la profilaxis antibiótica, el uso de fármacos vasoactivos y el tratamiento endoscópico.

Se recomienda la intubación antes de la endoscopia en pacientes con alteración de la conciencia y aquellos que están con hemorragia activa; la extubación debe realizarse lo más rápido posible después de la endoscopia.

Corrección de coagulopatía. En pacientes con cirrosis, el tiempo de protrombina (TP) no refleja el riesgo de hemorragia, por lo que no se debe realizar la corrección del INR con plasma fresco congelado en caso de hemorragia gastrointestinal.³

En el evento de hemorragia variceal activa no se recomienda la transfusión de plasma fresco congelado, ya que no corregirá la coagulopatía y puede provocar una sobrecarga de volumen y un aumento de la hipertensión portal.³

Tampoco existe evidencia de que el número de plaquetas y los niveles de fibrinógeno estén correlacionados con el riesgo de falla en el control del sangrado o resangrado. En caso de que no se controle el sangrado, la decisión de corregir las anomalías hemostáticas debe considerarse de manera individualizada.³ El factor VIIa recombinante y

el ácido tranexámico no se recomiendan en BAV.³

En pacientes con hemorragia variceal activa que se encuentran en tratamiento con anticoagulantes, deben suspenderlos temporalmente hasta que la hemorragia se controle.³

Todos los pacientes con hemorragia variceal aguda deben someterse a imágenes abdominales, preferiblemente imágenes transversales con contraste (tomografía computada o resonancia magnética) para descartar trombosis de la vena esplácnica, carcinoma hepatocelular y visualizar las colaterales portosistémicas.²

Conclusiones

- La hemorragia variceal es una de las complicaciones graves de la cirrosis hepática.
- Existe escrutinio para identificar pacientes que deben realizarse una endoscopia (plaquetas < 150 mil y elastografía hepática > 20 kPa).
- La elastografía esplénica > 40-45 kPa que indican una alta probabilidad de CSPH.
- El ultrasonido hepatoesplénico *flujod doppler* es uno de los estudios que nos pueden apoyar para ver datos de hipertensión portal.

Referencias bibliográficas

1. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, et al. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology* 2017; 65 (1): 310-335.
2. De Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, et al. Baveno VII-Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol* 2022; 76 (4): 959-974.
3. Thomas Reiberger. The Value of Liver and Spleen Stiffness for Evaluation of Portal Hypertension in Compensated Cirrhosis. *Hepatal Commun* 2022; 6 (5): 950-964.
4. Procopet B, Berzigotti A. Diagnosis of cirrhosis and portal hypertension: imaging, non-invasive markers of fibrosis and liver biopsy. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2017; 5 (2): 79-89.
5. De Franchis R. Non-invasive (and minimally invasive) diagnosis of oesophageal varices. *J Hepatol* 2008; 49: 520-527.
6. Palaniyappan N, Cox E, Bradley C, et al. Non-invasive assessment of portal hypertension using quantitative magnetic resonance imaging. *J Hepatol* 2016; 65: 1131-1139.



Capítulo 3

**Métodos no invasivos
para estimar rigidez hepática**

3. Métodos no invasivos para estimar rigidez hepática

Dr. Leonardo Samuel Juárez Chávez

Gastroenterólogo y Hepatólogo. Hospital General de Zona 1A "Rodolfo Antonio de Mucha Macías"

Dr. Alexis Emmanuel Chavarín Meza

Dr. José Pérez Sánchez

Dr. Germán Alejandro Román Lugo

Médicos Residentes de Gastroenterología, Hospital de Especialidades,

Centro Médico Nacional Siglo XXI "Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", IMSS, CDMX

Introducción

La elasticidad es la tendencia de un tejido de resistir la deformación cuando se le aplica una fuerza, se expresa en kilopascales (kPa) los cuales se expresan en Newton sobre metro cuadrado (N/m²).¹ Se considera una forma indirecta de medir la rigidez y, por tanto, la fibrosis en un tejido. Actualmente existen múltiples opciones disponibles para valorar la rigidez hepática, cada una cursa con sus ventajas y limitaciones.²

Las pruebas no invasivas (NIT) para estimar la rigidez hepática deben brindar información pronóstica más allá del estadio de fibrosis y permitir el seguimiento de la enfermedad hepática crónica (EHC) y sus complicaciones. Las NIT disponibles para el diagnóstico y estadificación de la fibrosis hepática para la evaluación de la enfermedad hepática crónica, se pueden clasificar en:

- Pruebas de sangre (marcadores séricos de fibrosis; variables de laboratorio).
- Métodos que evalúen las propiedades físicas del tejido hepático (por ejemplo, rigidez del hígado, atenuación, viscosidad).
- Métodos de diagnóstico por imágenes que evalúen la anatomía del hígado y otros órganos abdominales. Estos enfoques pueden considerarse complementarios en varios escenarios clínicos. Cabe destacar que las NIT, la biopsia hepática/métodos de diagnóstico invasivos y la perspectiva clínica deben integrarse para lograr diagnósticos correctos y estratificación de riesgo en enfermedades hepáticas crónicas.³

Consideraciones sobre la precisión diagnóstica, ventajas y limitaciones de las pruebas NIT para la evaluación de la enfermedad hepática crónica

Es importante destacar que la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de una prueba dependen de la prevalencia de la enfermedad en evaluación en la población de referencia.⁴ La precisión de las pruebas diagnósticas para la fibrosis y la esteatosis en la enfermedad hepática crónica se evalúa generalmente comparando su sensibilidad y especificidad y el área bajo la curva característica operador-receptor (AUROC) con la biopsia hepática como estándar de referencia; sin embargo, una biopsia hepática no es un estándar de referencia perfecto, y se ha demostrado que un AUROC > 0.90 no es alcanzable ni siquiera para un biomarcador perfecto.⁵ Una prueba debe ser capaz de clasificar correctamente al menos a 80% de los pacientes, y los puntos de corte con alta sensibilidad o alta especificidad deben elegirse según el escenario clínico. Un AUROC inferior a 0.80 se considera generalmente con una precisión discriminatoria demasiado pobre para ser de valor en la práctica clínica. La calibración o varianza (bondad de ajuste, varianza interoperador o intraoperador) de una NIT también es importante. Las pruebas con poca reproducibilidad darán como resultado mediciones imprecisas de poco valor para la toma de decisiones individual. Ninguna de las NIT existentes

es ideal, y cada una de ellas tiene ventajas y limitaciones específicas.

Hay varias cuestiones críticas que deben tomarse en cuenta al utilizar las NIT: disponibilidad, costo y "contexto de uso". Por ejemplo, los biomarcadores séricos no patentados, que se basan en parámetros simples, económicos y ampliamente disponibles, son adecuados para su uso por parte de no especialistas para realizar pruebas de fibrosis hepática en grandes poblaciones en entornos de atención primaria o clínicas de diabetes; por el contrario, técnicas sofisticadas como la elastografía por resonancia magnética (ERM), que requieren mucho tiempo y son costosas y tienen una disponibilidad limitada, son más adecuadas para su uso por parte de especialistas en centros de referencia terciarios y con fines de investigación; además, al evaluar el rendimiento de las NIT, se debe tener en cuenta el contexto en el que se han validado y la aplicabilidad, que se define como la suma de la confiabilidad (el porcentaje de pruebas interpretables) más la tasa de fallas (ausencia de resultados de las pruebas).

En general, las pruebas séricas no patentadas son muy aplicables (> 95%) y reproducibles entre diferentes centros, pero sus resultados pueden verse influenciados por enfermedades crónicas extrahepáticas; además, la mayoría de las NIT se desarrollaron y validaron en entornos secundarios o terciarios, además de que no se probaron para un contexto de uso en atención primaria o en la población general.⁶

Elastografía de transición

El primer sistema de ultrasonido por ondas de cizalla (SWI) disponible comercialmente fue la elastografía por transición (1D-TE) *FibroScan*TM (Echosens, París, Francia) para la evaluación del hígado.¹ Esta técnica es la más utilizada y validada para evaluar la fibrosis hepática, además de tener la ventaja de no necesitar un médico radiólogo experto, puede ser utilizada por un técnico o incluso por el médico en el consultorio.

La sonda de *FibroScan*TM es un dispositivo que integra tanto un transductor de ultrasonido como un dispositivo mecánico vibratorio. Aunque la técnica 1D-TE se basa en ultrasonidos, se utiliza sin guía directa de imagen en modo B. El operador selecciona el área de imagen por debajo de la superficie de la piel y que esté libre de grandes estructuras vasculares. Luego, el dispositivo vibratorio mecánico aplica un "golpe" vibratorio controlado en la superficie del cuerpo para generar ondas de cizalla que se propagan a través del tejido. La sonda utilizada mide la velocidad de las ondas de cizalla y por medio de una ecuación (módulo de *Young*) se calcula la elasticidad. Las mediciones abarcan un volumen de tejido de aproximadamente 1 cm de ancho por 4 cm de largo, lo cual es más de 100 veces mayor que el volumen promedio de una muestra de biopsia.⁷ El examinador realiza mediciones repetidas siguiendo los criterios de validación:

1. Al menos 10 mediciones válidas.
2. El radio entre mediciones válidas y el número total de mediciones, que debe de ser $\geq 60\%$.
3. El rango intercuartílico (IQR), que refleja la variabilidad de las mediciones, que debe de ser menor a 30% del valor mediano de las mediciones de rigidez hepática. El examen completo dura aproximadamente 5 minutos.

Para el uso de *FibroScan*TM se han desarrollado dos sondas para adultos (sondas M y XL). La sonda M está diseñada para evaluar pacientes con una distancia piel-cápsula hepática (SCD) < 25 mm, cuantificando la rigidez a una distancia de 25-65 mm de la piel. En cambio, la sonda XL mide la rigidez a profundidades de 35-75 mm de la piel y es efectiva en pacientes con obesidad en más de 95% de los sujetos con un índice de masa corporal (IMC) ≥ 40 kg/m²; algunos autores sugieren usar esta sonda en pacientes con IMC > 35 kg/m².⁸

Como sucede en el resto de la evaluación por métodos no invasivos, se debe validar el método diagnóstico en cada etiología y cada contexto dentro de la enfermedad hepática crónica.

Virus de hepatitis C. En pacientes con virus de hepatitis C para detectar cirrosis (F4) un punto de corte de 13 kPa tiene una sensibilidad de 88% (82-92) y una especificidad de 94% (91-96) con razón de momios diagnóstica de 101.5. La guía AGA recomienda un punto de corte de 9.5 kPa en evaluación postratamiento de pacientes que alcanzaron respuesta viral sostenida para descartar fibrosis hepática avanzada.⁹

Virus de hepatitis B. Para detectar cirrosis (F4) un punto de corte de 11 kPa tiene una sensibilidad de 81% y una especificidad de 87%; sin embargo, se debe tener en consideración los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) debido a que se estima de manera inadecuada cuando estos son mayores a 5 veces el límite superior normal.^{2,10}

Esteatosis hepática asociada a disfunción metabólica (MASLD). Aunque la mayoría de los estudios se realizaron antes de que cambiaran la nomenclatura, podemos asumir que los hallazgos son compatibles. En pacientes con esta etiología la elastografía por transición y la presencia de esteatosis grave puede sobreestimar la fibrosis hepática;¹¹ de hecho, en diabetes *mellitus* y pacientes con MASLD se necesitan corregir las mediciones al restar 10 dB/m y en pacientes con obesidad se deben deducir 4.4 dB/m por cada punto de índice de masa corporal por arriba de 25 kg/m² (entre el rango de 20-30).² Para detectar cirrosis (F4) un punto de corte de 13 kPa tiene una sensibilidad de 90% y una especificidad de 89%.

Enfermedad hepática alcohólica. No hay muchos estudios que evalúen la elastografía de transición en esta etiología, por lo que el punto de corte para identificar cirrosis va desde 15-18 kPa con una sensibilidad desde 90-93% y una especificidad de 85-86%.¹² En pacientes con hepatitis alcohólica o con aumento de los niveles de ALT o aspartato aminotransferasa (AST) se puede llegar a sobreestimar el grado de fibrosis; asimismo, el abuso en el consumo de alcohol, el aumento de bilirrubinas y la colestasis pueden afectar la estimación del grado de fibrosis.²

Otras causas de enfermedad hepática crónica.

En pacientes con colangitis biliar primaria para identificar cirrosis (F4) el punto de corte se encuentra establecido en 16.9 kPa con una sensibilidad de 93% y una especificidad de 99%, en colangitis esclerosante primaria está establecido en 14.4 kPa con una sensibilidad de 69-100% y una especificidad de 88-98%.¹² En pacientes con causas raras de enfermedad hepática crónica como hemocromatosis o enfermedad de Wilson no hay estudios donde se valide esta técnica o se establezca un punto de corte. En pacientes sometidos a trasplante hepático un punto de corte de 10.5 kPa ha identificado recipientes que desarrollaron F3-F4 con un AUROC de 0.94 con sensibilidad de 90% y un valor predictivo negativo de 99%.²

APRI

Es un índice que resulta del producto de una división de los niveles de AST (/ULN) sobre el conteo de plaquetas (109/L) multiplicado por 100. Inicialmente publicado en el año 2003 para predecir fibrosis significativa y cirrosis en pacientes con hepatitis C crónica.¹³ Cuenta con algunas limitaciones por sus variables; por ejemplo, en pacientes con esplenectomía la atenuación de la trombocitopenia infraestima el grado de fibrosis; asimismo, otras causas de trombocitopenia no relacionadas con hipertensión portal pueden sobreestimar el grado de fibrosis. Los pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis tienden a tener niveles más bajos de aminotransferasas, por lo que puede infraestimar el grado de fibrosis. Por último, en pacientes con niveles elevados de ALT y AST por cuadros de hepatitis aguda.

Virus de hepatitis C. Aunque fue desarrollado de manera inicial para esta etiología, ha sido reemplazado por otros estudios no invasivos en la evaluación previa al tratamiento. Los puntos de corte > 1 y > 2 tienen una sensibilidad de 77 y 48%, respectivamente, así como una especificidad de 78 y 94% para identificar cirrosis.¹⁴

Virus de hepatitis B. Los datos de APRI en esta etiología son heterogéneos y no se ha establecido un punto de corte < 1.0, tiene una sensibilidad de 84% y una especificidad de 54% para descartar cirrosis, los puntos de corte mayor a 1 y mayor a 2 tienen una sensibilidad de 62 y 29%, con una especificidad de 75 y 89%, respectivamente.¹⁵

Enfermedad hepática alcohólica. Debido a que el consumo de alcohol tiende a elevar AST en pacientes con hepatitis alcohólica, se puede sobreestimar el grado de fibrosis; por este motivo, APRI baja capacidad diagnóstica y se ha llegado a estimar un AUROC de 0.59-0.67 para cirrosis.¹⁶

Otras enfermedades hepáticas crónicas. En pacientes con enfermedades colestásicas los estudios son limitados y en estados avanzados de fibrosis la evaluación es menos certera que en pacientes con hepatitis viral o MASLD y no se han podido determinar puntos de corte.¹⁷

FIB-4

El puntaje FIB-4 se estima con la edad, AST, ALT y plaquetas con la siguiente fórmula $FIB - 4 = (edad \times AST) / (plaquetas \times \sqrt{ALT})$, la cual se creó para valorar indirectamente la fibrosis en pacientes con infección por virus de hepatitis C (VHC) y virus de inmunodeficiencia humana (VIH) con un valor de corte inicial de 1.45 logrando un AUROC de 0.75 y un valor predictivo negativo de 90% para fibrosis avanzada (> F2 METAVIR).¹⁸

Se ha utilizado como método de tamizaje para fibrosis avanzada con puntos de corte de 3.25. En el Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde" se realizó un estudio de 10,352 pacientes, encontrando 5.4% de sujetos con fibrosis avanzada.¹⁹

Se ha validado recientemente en población mexicana con un puntaje de 1.85 y su correlación con la elastografía de transición con punto de corte de > 12.1 kPa, teniendo un área bajo la curva 0.80 (0.7-0.89) con sensibilidad de 69.5% y especificidad de 68.5%, valor predictivo positivo de 28.5% y valor predictivo negativo de 92.5% para cirrosis con MASLD.²⁰

A pesar de su sencillez existen factores a tomar en cuenta para utilizar este método no invasivo, como los pacientes que cursan con esplenectomía, trombocitopenia no asociada a hipertensión portal, elevación de transaminasas dado que pueden dar resultados falsos.²

Elastografía por onda de choque de dos dimensiones (2DSWE)

Esta técnica de elastografía se basa en el desplazamiento del tejido por pulsos de compresión acústica. A diferencia de la elastografía de transición, la elastografía por onda de choque usa la fuerza de radiación acústica para desplazar el tejido en múltiples zonas en forma cónica desde el cual se generan ondas perpendiculares, al final el tejido medido es el ocupado por las ondas perpendiculares a este cono, generando un área de interés mayor.¹ Dicha técnica mide 3 cm³ y considera los mismos parámetros de validación que la elastografía de transición.²¹ No se recomienda realizar elastografía en contexto de hepatitis (ALT > 100 UI/L), ascitis sobre todo en grandes volúmenes, colestasis obstructiva, infiltración del parénquima hepático.²²

Elastografía por resonancia magnética

La elastografía por resonancia magnética (ERMN) utiliza una técnica cuantitativa basada en el contraste para evaluar indirectamente la fibrosis mediante vibraciones mecánicas de baja frecuencia con imágenes de resonancia magnética para crear mapas visuales y cuantificar la rigidez del parénquima hepático.²³

Las ondas por punto de corte se generan mediante un conductor mecánico de ondas conectado a un conductor neumático pasivo colocado sobre la pared torácica inferior derecha del paciente en decúbito supino. Se genera una vibración acústica continua que se transmite al hígado a través del conductor pasivo. Las ondas mecánicas utilizadas en la ERMN suelen estar en la gama de frecuencias acústicas de 40-150 hercios (Hz). Las imágenes axiales de la propagación de las ondas

en el hígado se adquieren con secuencias de pulsos de eco de gradiente sincronizadas con la frecuencia de las vibraciones aplicadas al hígado. Las imágenes se adquieren durante contenciones de la respiración consecutivas de 10-15 segundos cada una; generalmente, se requiere un número mínimo de 4 cortes para obtener mediciones cuantitativas significativas del hígado.²⁴

Actualmente es considerada la técnica de imagen no invasiva más precisa para la evaluación de la fibrosis hepática.²⁵ Chen y cols. observaron que la ERMN es capaz de identificar fibrosis en estadio ≥ 2 (F2-4) y estadio ≥ 3 (F3-4), con una combinación de alta sensibilidad (91%) y especificidad (96%).²⁶

Una de las limitaciones del estudio es la necesidad de una adecuada preparación del paciente y de la colaboración de este para lograr una evaluación precisa, ya que es obligatorio tener una calidad iconográfica satisfactoria. La ERMN se asocia a costos más altos comparados con otras técnicas de imagen como la elastografía por transición. Otra de las principales limitaciones es la disminución de su desempeño en pacientes con sobrecarga de hierro, esteatosis hepática severa y la dificultad de la medición en pacientes con obesidad importante. Al mismo tiempo, la presencia de prótesis articulares, válvulas cardíacas artificiales, marcapasos, desfibriladores cardíacos implantables, clips metálicos, implantes cocleares u otro tipo de fragmentos metálicos, en conjunto con la claustrofobia severa, son consideradas contraindicaciones para el estudio.²⁴

Conclusión

Actualmente existen muchos métodos no invasivos para valorar la rigidez hepática como subrogado de la fibrosis hepática, inclusive algunos validados en población mexicana. Dentro de las múltiples opciones, se considera a los métodos de imagen los más completos para valorar rigidez. Los métodos no invasivos tienen muchas consideraciones para tener en cuenta,

como las comentadas previamente. Hay que tener presente que cada patología cursa con diferentes puntos de corte para cada método no invasivo. En la tabla 1 se resumen los múltiples puntos de corte por patología.

Referencias bibliográficas

1. Sigrist RMS, Liu J, Kaffas AE, et al. Ultrasound Elastography: Review of Techniques and Clinical Applications. *Theranostics* 2017; 7 (5): 1303-1329.

Tabla 1. Puntos de corte de rigidez hepática

	Etiologías	> F1	> F2	> F3	> F4
Elastografía transitoria	Todas	8	8.5	8.5	14.6
	VHB	N/A	8.85	10.8	17.05
	VHC	N/A	7.1	9	12
	MASLD	7	11	11	14
	ALD	N/A	N/A	12	15
	AIH	N/A	5.8	10.4	16
2DSWE	Todas	N/A	8.25	9.15	9.89
	VHB	N/A	6.95	8.15	10.9
	VHC	N/A	7.09	9.15	13.3
	MASLD	N/A	7.15	9.15	11
MRE	Todas	2.46	2.8	3.77	4.09
	VHB	2.48	2.73	3.76	4.16
	VHC	2.47	2.73	3.71	3.83
	MASLD	3.45	3.66	4.11	4.71
	CEP	2.41	3.26	N/A	4.93
FIB-4	VHC	1.05	1.45	1.45	2.31
	VHB	NA	0.63	1.45	2.83
	MASLD	NA	NA	1.3	2.67
	ALD	NA	NA	NA	3.25
APRI	VHC	NA	0.5	0.62	1
	VHB	NA	0.36	NA	0.8
	MASLD	NA	0.5	1	1
	ALD	NA	NA	NA	1

AIH: Hepatitis autoinmune; ALD: Enfermedad hepática por alcohol; CEP: Colangitis esclerosante primaria; MASLD: Enfermedad hepática esteatótica asociada a disfunción metabólica; VHB: Hepatitis por virus B; VHC: Hepatitis por virus C. Adaptado de: Sterling, et al., 2024.

2. Sterling RK, Duarte-Rojo A, Patel K, et al. AASLD Practice Guideline on imaging-based noninvasive liver disease assessment of hepatic fibrosis and steatosis. *Hepatology* 2024.
3. Mueller S, Sandrin L. Liver stiffness: a novel parameter for diagnosing liver disease. Review. *Hepatic Medicine: Evidence and Research* 2010; 2: 49-67.
4. Usher-Smith JA, Sharp SJ, Griffin SJ. The spectrum effect in tests for risk prediction, screening, and diagnosis. *BMJ* 2016; 353.
5. Mehta SH, Lau B, Afdhal NH, Thomas DL. Exceeding the limits of liver histology markers. *J Hepatol* 2009; 50: 36-41.
6. Berzigotte, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. 2021 update. *Journal of Hepatology* 2021; 75 (j): 659-689.
7. Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol* 2008; 48 (5): 835-847.
8. Berger A, Shili S, Zuberbuhler F, et al. Liver Stiffness Measurement with FibroScan: Use the Right Probe in the Right Conditions! *Clin Transl Gastroenterol* 2019; 10 (4): e00023.
9. Lim JK, Flamm SL, Singh S, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Role of Elastography in the Evaluation of Liver Fibrosis. *Gastroenterology* 2017; 152 (6): 1536-1543.
10. Xiao H, Shi M, Xie Y, et al. Comparison of diagnostic accuracy of magnetic resonance elastography and Fibroscan for detecting liver fibrosis in chronic hepatitis B patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017; 12 (11): e0186660.
11. Petta S, Maida M, Macaluso FS, et al. The severity of steatosis influences liver stiffness measurement in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2015; 62 (4): 1101-1110.
12. Duarte-Rojo A, Taouli B, Leung DH, et al. Imaging-based noninvasive liver disease assessment for staging liver fibrosis in chronic liver disease: A systematic review supporting the AASLD Practice Guideline. *Hepatology* 2024.
13. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38 (2): 518-526.
14. Crossan C, Tsochatzis EA, Longworth L, et al. Cost-effectiveness of non-invasive methods for assessment and monitoring of liver fibrosis and cirrhosis in patients with chronic liver disease: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2015; 19 (9): 1-409, v-vi.
15. Xu XY, Kong H, Song RX, et al. The effectiveness of noninvasive biomarkers to predict hepatitis B-related significant fibrosis and cirrhosis: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy. *PLoS One* 2014; 9 (6): e100182.
16. Sterling RK, Patel K, Duarte-Rojo A, et al. AASLD Practice Guideline on blood-based noninvasive liver disease assessment of hepatic fibrosis and steatosis. *Hepatology* 2025; 81 (1): 321-357.
17. Floreani A, Cazzagon N, Martinez D, et al. Performance and utility of transient elastography and noninvasive markers of liver fibrosis in primary biliary cirrhosis. *Dig Liver Dis* 2011; 43 (11): 887-892.
18. AC. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006; 43 (6): 1317-1325.
19. Laguna-Meraz S, Roman S, Jose-Abrego A, et al. A hospital-based study of the prevalence of HBV, HCV, HIV, and liver disease among a low-income population in West Mexico. *Ann Hepatol* 2022; 27 (Suppl 1): 100579.
20. Priego-Parra BA, Triana-Romero A, Bernal-Reyes R, et al. Comparative evaluation of APRI, FIB-4, HFS, and NFS: Scoring tools for liver fibrosis in a Mexican population with MASLD. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)* 2024; 89 (4): 498-505.
21. Boursier J, Zarski JP, de Ledinghen V, et al. Determination of reliability criteria for liver stiffness evaluation by transient elastography. *Hepatology* 2013; 57 (3): 1182-1191.
22. Petta S, Wai-Sun Wong V, Bugianesi E, et al. Impact of Obesity and Alanine Aminotransferase Levels on the Diagnostic Accuracy for Advanced Liver Fibrosis of Noninvasive Tools in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Am J Gastroenterol* 2019; 114 (6): 916-928.
23. Pepin KM, Welle CL, Guglielmo FF, et al. Magnetic resonance elastography of the liver: everything you need to know to get started. *Abdom Radiol (NY)* 2022; 47 (1): 94-114.
24. Venkatesh SK, Yin M, Ehman RL. Magnetic resonance elastography of liver: technique, analysis, and clinical applications. *J Magn Reson Imaging* 2013; 37 (3): 544-555.
25. Selvaraj EA, Mózes FE, Jayaswal ANA, et al. Diagnostic accuracy of elastography and magnetic resonance imaging in patients with NAFLD: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2021; 75 (4): 770-785.
26. Chen J, Talwalkar JA, Yin M, et al. Early detection of non-alcoholic steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease by using MR elastography. *Radiology* 2011; 259 (3): 749-756.



Capítulo 4

Actualidades en la hepatitis A

4. Actualidades en la hepatitis A

Dra. Miriam Gabriela Reyes Zermeño

Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE

Hospital San Ángel Inn Universidad

Profesora Adjunta de la Especialidad, Facultad de Medicina, UNAM

Pregrado, Escuela Superior de Medicina, IPN

Maestría en Tecnología Educativa y Competencias Digitales

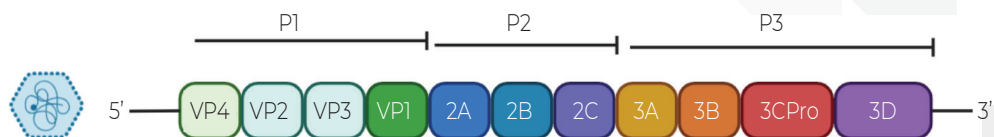
Maestría en Ciencias de la Salud, Escuela Superior de Medicina, IPN

En el periodo de 2010-2019 se registraron en México un promedio de 13,534 casos anuales de hepatitis A. En 2019 la tasa de incidencia nacional fue de 7.96 casos por cada 100 mil habitantes, siendo los niños y adultos jóvenes menores de 19 años el grupo etario más afectado.¹ La hepatitis A es una infección que no evoluciona a la cronicidad, su curso clínico es autolimitado, la mayoría de los niños son asintomáticos y los adultos pueden presentar diferentes formas clínicas, desde la forma icterica clásica hasta la hepatitis fulminante. La endemidad del virus de la hepatitis A (VHA) está basada en la seroprevalencia. México está catalogado como una zona de endemidad intermedia; es decir, una prevalencia de $\geq 50\%$ a los 15 años de edad y $< 90\%$ a los 10 años.²

El VHA ingresa al organismo por la vía fecal-oral, a través de alimentos sólidos o líquidos contaminados; su periodo de incubación toma de 4-6 semanas. El contacto directo de persona a persona en guarderías, alberges o lugares donde cohabiten varias personas, el sexo entre varones, así como los usuarios de drogas intravenosas representan otras vías a través de las cuales se adquiere la infección.³

El VHA tiene un genoma ARN, mide 27 nanómetros, sin envoltura o puede estar cubierto por una especie de membrana, formando viriones. Pertenece a la familia *Picornaviridae*, se clasifica en seis genotipos y sólo los tres primeros (I, II y III) infectan a los humanos; estos, a su vez, se dividen en seis subgenotipos (IA, IB, IIA, IIB, IIIA y IIIB). Su genoma es monocatenario de sentido positivo; es decir, que su ARN viral actúa directamente como ARN mensajero (ARNm) y puede ser traducido inmediatamente por los ribosomas de la célula huésped para producir proteínas virales que se replican en el citoplasma. La poliproteína del virus tiene tres regiones; la primera, P1, codifica proteínas estructurales de la cápside viral, mientras que las P2 y P3 codifican proteínas no estructurales. El VHA está conformado por cuatro proteínas estructurales (VP4, VP2, VP3 y VP1) y seis proteínas no estructurales (2B, 2C, 3A, 3B, 3C y 3D) [figura 1]. La proteína 3C es esencial para la maduración del virus y la proteína 3D para la replicación del genoma del RNA viral; esta proteína es dependiente de RNA polimerasa.⁴

Figura 1. Estructura del virus de la hepatitis A



Fuente: Realizado con Biorender®.

El daño en la hepatitis A es una combinación de la acción directa del virus sobre las células hepáticas (citopático) y por la respuesta del sistema inmunitario contra las células infectadas (inmuno-mediado). El VHA se une a la superficie del hepatocito a través del receptor celular 1 del virus de la hepatitis A (HAVCR1). La unión del virus al receptor HAVCR1 desencadena endocitosis mediada por clatrina, una proteína que crea una vesícula que engloba al virus y se internaliza dentro de la célula en forma de endosoma. El endosoma que contiene al VHA se fusiona con un endosoma tardío, en esta fase la proteína NPC1 facilita la liberación del ARN viral desde el virus hacia el citoplasma de la célula. Esta proteína NPC1 participa en el transporte de colesterol, lo que podría influir en la estabilidad de la membrana de la endosoma y/o del virus, facilitando la fusión de membranas necesaria para la liberación del ARN viral. Una vez que el ARN viral es liberado en el citoplasma, puede ser traducido para producir proteínas virales, replicando al virus.

La respuesta inmunomediada se activa cuando el VHA activa a las células T CD8+ activadas específicas del virus y se diferencian en linfocitos T citotóxicos capaces de detectar células infectadas para posteriormente ser destruidas, lesionando así al hígado. Las células NK, o *natural killers*, son células no específicas del VHA que contribuyen al daño directo de la lisis de células hepáticas.⁵

Dos interleucinas (IL) están asociadas a mayor efecto. Una es IL-15, que activa a las células T CD8+ no específicas y específicas del virus; esta activación de CD no específicos destruye células infectadas como no infectadas, contribuyendo a un daño mayor. La segunda IL que media un daño más extenso es la IL-18, tanto en macrófagos como en hepatocitos y se ha relacionado al comportamiento clínico fulminante de la hepatitis A.⁵

Las manifestaciones clínicas que se presentan antes del inicio de la ictericia se caracterizan por malestar general, cansancio, anorexia, dolor abdominal, náusea, vómitos, diarrea, fiebre, dolor articular y muscular, cefalea.

La hepatitis por virus A puede cursar **asintomática** sobre todo en niños, o presentar diferentes cursos clínicos; en adultos, más de 70% presentan **síntomas** clínicos con elevación de alanina aminotransferasa que supera los valores de la aspartato aminotransferasa, con valores que alcanzan 1,000 UI/L, la elevación de bilirrubinas alcanza valores de 10 mg/dL, que condicionan ictericia, coluria, hipocolia o acolia.

La forma **colestásica** presenta prurito y aumento de fosfatasa alcalina y gamma glutamil transpeptidasa, así como ictericia prolongada que puede tener una duración variable que va de 6 meses a un año.⁶

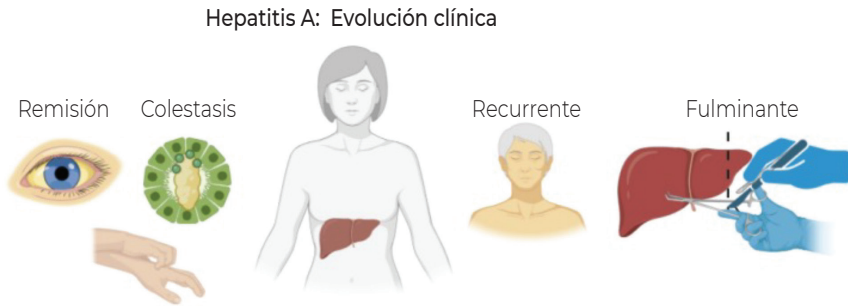
La forma **recurrente** se presenta de 4-15 semanas posteriores al cuadro agudo; los síntomas son similares al primer evento tanto en manifestaciones clínicas como con elevación de enzimas hepáticas y de marcadores virales. Otra variante conocida como bifásica cursa con **dos picos**, en la que el segundo pico se presenta sin haberse resuelto la primera elevación de marcadores bioquímicos.²

La presentación más grave pero menos común es la **hepatitis fulminante** que ocurre en 0.35% de los casos, datos en población de Estados Unidos de América. Hasta 70% presentará recuperación; sin embargo, 30% necesitará de un trasplante hepático (figura 2).^{7,8}

La hepatitis por virus A puede presentar manifestaciones extrahepáticas como lesión renal, pancreatitis, manifestaciones hematológicas como anemia hemolítica y/o neurológicas como síndrome de Guillain Barré, así como también puede ser causa de hepatitis autoinmune.⁹

El diagnóstico se puede realizar días antes de los síntomas con la detección de los anticuerpos del VHA tipo anti-HAV-IgM, los cuales son detectables entre 5-10 días previos a la aparición de manifestaciones clínicas y pueden permanecer elevados hasta 3-12 meses posteriores a la infección aguda. Los anticuerpos del tipo IgG son un marcador que nos permite reconocer que el paciente tuvo hepatitis A o que fue vacunado y permanece positivo

Figura 2. Evolución clínica de la hepatitis A



Fuente: Realizado con Biorender®.

por un largo tiempo. El virus es detectable por la prueba de reacción en cadena de la polimerasa en muestras séricas o en heces, pero es costoso y no es una prueba de rutina.

Hepatitis A en el embarazo

La transmisión vertical de la madre al feto es poco probable, aunque se han reportado algunos casos cuando hay peritonitis con meconio o perforación del ileón distal. El parto pretérmino se ha asociado a la hepatitis A cuando esta se presenta en el segundo o tercer trimestre del embarazo; también se ha reportado desprendimiento de placenta y rotura prematura de membranas. La lactancia materna no está contraindicada en pacientes que cursaron con hepatitis A durante la gestación. La administración de la vacuna de VHA con virus inactivados es segura durante el embarazo.¹⁰

Tratamiento

El tratamiento contra el VHA carece de un tipo específico de terapia antiviral que elimine al virus, por lo que la vacunación es fundamental. En la segunda reunión ordinaria del Consejo Nacional de Vacunación (Conava), llevada a cabo en México en 2013, se tomaron acciones para determinar la población que debe ser vacunada con base en estudios costo-beneficio en diferentes grupos de

edad y factibilidad financiera, concluyendo que la vacuna VHA está indicada en niños de un año inscritos en estancias infantiles y guarderías. En menores de 18 meses la vacuna se aplica en el muslo izquierdo y en mayores de 18 meses en el brazo izquierdo.¹¹

Se han evaluado diferentes terapias con respuestas variables y ninguna ha sido adoptada como tratamiento estandar. Entre ellas se menciona la N-acetilcisteína, la cual fue inefectiva; el interferón alfa *in vitro* fue capaz de inhibir la replicación viral en pocos pacientes; sofosbuvir como tratamiento *in vitro* disminuyó el RNA del VHA; los esteroides se han utilizado como terapia de rescate en hepatitis fulminante o para mejorar la colestasis prolongada.⁹

Estudios preclínicos en células Huh7 utilizando favipiravir aumentaron la frecuencia de mutaciones en la secuencia del genoma del VHA, disminuyendo la replicación del virus y se observó que es dosis dependiente.¹² Otros tratamientos utilizados han dirigido los tratamientos a la inhibición de la traducción en el sitio interno de entrada del ribosoma en líneas celulares de hepatoma humano, o proteasa 3C del VHA y la polimerasa 3D; esta última es una RNA polimerasa dependiente de RNA y el cambio en la secuencia de aminoácidos puede inhibir la replicación del virus de la hepatitis A.¹³

El tratamiento futuro de la hepatitis A probablemente se basará en la tecnología de edición genética conocida como CRISPR/Cas9, la cual permitirá la edición del receptor celular 1 del VHA, lo que puede inactivar al virus y evitar la progresión a comportamiento grave de la infección.¹⁴

Vacunación

En los países en desarrollo, más de 50% de la población adquiere la infección en edades tempranas, por lo que la Organización Mundial de la Salud (OMS) no recomienda la vacunación extensa en estas poblaciones. México, como se ha mencionado, es una zona de endemicidad intermedia, donde las políticas públicas basan sus decisiones en estudios de costo-beneficio.

La tasa de seroconversión de las vacunas para hepatitis A posterior a la primera dosis es alta, en el caso de las vacunas de virus inactivos la tasa de seroconversión es > 90%, mientras que para las vacunas de virus vivos atenuados se alcanza una tasa de 94%.

La vacunación dirigida se recomienda en diferentes poblaciones como viajeros mayores de 1 año que visiten áreas con riesgo intermedio o alto, especialmente si son pacientes con inmunocompromiso, enfermedades hepáticas crónicas u hombres que tienen sexo con hombres (HSH). Los pacientes con inmunocompromiso como aquellos con enfermedades reumatológicas e infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), deben de recibir dos dosis de la vacuna de hepatitis A, con intervalo de 6 meses entre dosis.

En el caso de los pacientes con enfermedad hepática crónica por VHC, VHB, cirrosis, esteatosis hepática metabólica, enfermedad hepática por alcohol y hepatitis autoinmune, es importante la vacunación porque este grupo tiene mayor riesgo de presentar falla hepática aguda o insuficiencia hepática aguda sobre crónica.¹⁵

En México se cuenta con dos tipos de vacunas para la hepatitis A, la vacunas con virus inactivos y otra con virus vivos atenuados. En nuestro país se

utiliza la vacuna de hepatitis A con virus inactivos, tanto para profilaxis pre y posexposición. La eficacia de las vacunas con virus inactivos es alta como profilaxis pre y posexposición, superior a 90%. El esquema de vacunación generalmente es a los 12 y 18 meses o bien, con una diferencia de 6 meses entre cada una de las dosis.¹⁶

Conclusiones

La hepatitis A es una enfermedad autolimitada en la mayoría de los casos, asociada de forma directa a las condiciones inadecuadas de sanidad de las poblaciones afectadas, siendo su principal vía de transmisión la fecal-oral. La mejoría de las condiciones de higiene pública disminuye el contagio y los programas de vacunación en población de riesgo contribuyen a evitar su transmisión. La aplicación de la vacuna se recomienda para personas que viajen a países de alta endemicidad o intermedia, trabajadores de la salud, pacientes con enfermedad hepática crónica, enfermedades con inmunocompromiso, indigentes, portadores de VIH y hombres con actividad sexual con hombres. El tratamiento en grupos de riesgo en un futuro cercano probablemente será basado en la edición genética mediante la tecnología de CRISPR/Cas9, lo que permitirá modificar la evolución de manifestaciones atípicas o graves, contribuyendo a disminuir la necesidad de trasplante hepático en casos severos.

Referencias bibliográficas

1. Secretaría de Salud. Dirección General de Epidemiología. *Informe Epidemiológico Anual de Vigilancia Epidemiológica de Hepatitis Virales*. México, 2019.
2. Viviana ER, Ridruejo E, Fantilli AC, et al. Hepatitis A in Latin America: The current scenario. *Reviews in Medical Virology* 2024; 34 (4). <https://doi.org/10.1002/rmv.2566>
3. Trujillo-Ochoa JL, Viera-Segura O, Fierro NA. Challenges in management of hepatitis A virus epidemiological transition in Mexico. *Annals of Hepatology* 2019; 18 (1): 14-22. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0012.7857>
4. Kanda T, Sasaki-Tanaka R, Nakamoto S. Hepatitis A Virus Infection and Molecular Research. *International Journal of Molecular Sciences* 2022; 23 (13). <https://doi.org/10.3390/ijms23137214>

5. Wang M, Feng Z. Mechanisms of hepatocellular injury in hepatitis A. *Viruses* 2021; 13 (5). <https://doi.org/10.3390/v13050861>
6. Muñoz-Martínez SG, Díaz-Hernández HA, Suárez-Flores D, et al. Atypical manifestations of hepatitis A virus infection. *Revista de Gastroenterología de México* 2018; 83 (2): 134-143. <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2017.10.004>
7. Navarro MED, Yao CC, Whiteley A, et al. Liver transplant evaluation for fulminant liver failure due to acute hepatitis A infection: Case series and literature review. *Transplant Infectious Disease* 2021; 23 (2). <https://doi.org/10.1111/tid.13476>
8. Miguéres M, Lhomme S, Izopet J. Hepatitis A: Epidemiology, high-risk groups, prevention and research on antiviral treatment. *Viruses* 2021; 13 (10). <https://doi.org/10.3390/v13101900>
9. Gabrielli F, Alberti F, Russo C, et al. Treatment Options for Hepatitis A and E: A Non-Systematic Review. *Viruses* 2023; 15 (5). <https://doi.org/10.3390/v15051080>
10. Shata MTM, Hetta HF, Sharma Y, et al. Viral hepatitis in pregnancy. *Journal of Viral Hepatitis* 2022; 29 (10): 844-861. <https://doi.org/10.1111/jvh.13725>
11. Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia. *Programa de Acción Específico de Vacunación Universal* 2013-2018. https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/409143/CENSIA_PROGRAMA_DE_VACUNACION_UNIVERSA-Lactualizado_29oct.pdf
12. Sasaki-Tanaka R, Shibata T, Okamoto H, et al. Favipiravir Inhibits Hepatitis A Virus Infection in Human Hepatocytes. *International Journal of Molecular Sciences* 2022; 23 (5). <https://doi.org/10.3390/ijms23052631>
13. Kanda T, Sasaki R, Masuzaki R, et al. Cell culture systems and drug targets for hepatitis a virus infection. *Viruses* 2020; 12 (5). <https://doi.org/10.3390/v12050533>
14. Bartosh UI, Dome AS, Zhukova NV, et al. CRISPR/Cas9 as a New Antiviral Strategy for Treating Hepatitis Viral Infections. *International Journal of Molecular Sciences* 2024; 25 (1). <https://doi.org/10.3390/ijms25010334>
15. Elbahrawy A, Atalla H, Alboraié M, et al. Recent Advances in Protective Vaccines against Hepatitis Viruses: A Narrative Review. *Viruses* 2023; 15 (1). <https://doi.org/10.3390/v15010214>
16. Shouval D. Immunization against hepatitis A. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 2019; 9 (2). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a031682>



Capítulo 5

**¿Cómo interpretar
el panel viral de hepatitis B?**

5. ¿Cómo interpretar el panel viral de hepatitis B?

Dra. Karen Alicia Jiménez Urrutia

Servicio de Medicina Interna, Hospital Central Militar, Ciudad de México

Dra. Juanita Pérez Escobar

Servicio de Trasplantes, Hospital Juárez de México, Ciudad de México

Introducción

La infección por el virus de la hepatitis B (VHB) continúa siendo un problema de salud pública mundial. En México, se estima que podría haber por lo menos 3 millones de personas adultas que han adquirido la hepatitis B; de ellos, cerca de 300 mil portadores activos podrían requerir tratamiento.¹ Esta infección es un factor de riesgo mayor para el desarrollo de carcinoma hepatocelular, por lo que el estudio semestral con ultrasonido hepático y alfafetoproteína sérica favorece la detección temprana de esta neoplasia y debe realizarse en todo paciente con infección crónica por VHB, independientemente de la presencia de fibrosis avanzada o cirrosis.¹

La seroprevalencia en México oscila entre 0.47-0.15% según un reporte del Centro Nacional de la Trasfusión Sanguínea, en donde se evaluaron entre 2000-2012, respectivamente, un total de 19,096,294 reportes de sujetos que acudieron a donar sangre en diferentes regiones del país, siendo los estados con mayor prevalencia reportada Aguascalientes, Campeche, Chiapas, Ciudad de México, Durango, Estado de México, Hidalgo, Nayarit, Puebla, San Luis Potosí, Sinaloa, Sonora, Tabasco y Veracruz.²

Virus de la hepatitis B

El VHB es un virus envuelto con un pequeño genoma de ADN parcialmente doble cadena (3.2 kb) que causa infecciones agudas y crónicas.³

La vía de transmisión es predominantemente vertical u horizontal en Asia y África, donde la hepatitis B es endémica, y predominantemente a

través de vías parenterales o sexuales en Estados Unidos y otras naciones occidentales.⁴

Clasificación

Según su divergencia genómica, el VHB se clasifica en 8 genotipos, designados con las letras A-H; información reciente sugiere la existencia de genotipos I y J. Una característica de la infección por el VHB es que existe heterogeneidad en la distribución geográfica de los genotipos del virus a nivel mundial. Los genotipos B y C están mayormente confinados al continente asiático, el A y D a Europa y Estados Unidos.⁵ El genotipo H es predominante en México, mientras que el genotipo F prevalece en América Central y América del Sur. La población mexicana nativa o mestiza muestra predominio del genotipo H, seguido de genotipos A, D y G.⁵

A pesar de la disponibilidad de una vacuna universal, la infección por el VHB tiene un gran impacto en la salud pública en todo el mundo. Se necesita un diagnóstico preciso y oportuno de la infección por VHB.³

Conceptos básicos

- Los síndromes virales deben considerarse en función de la edad del paciente, el estado inmunológico, el historial de exposición y vacunación, así como otras muchas variables.⁶
- Los rendimientos virales son más altos al comienzo del proceso infeccioso.
- Se deben obtener muestras y analizarlas para detectar los agentes más probables, y las muestras

residuales se deben almacenar (preferentemente congeladas) en el laboratorio por si fuera necesario realizar más pruebas. Normalmente, no resulta rentable analizar las muestras iniciales en forma amplia para detectar numerosos virus.

- La recolección y el manejo de muestras son componentes esenciales para obtener un resultado confiable de una prueba viral.
- Muchos laboratorios no tendrán amplias capacidades para realizar pruebas virológicas, lo que requerirá que las muestras sean derivadas externamente y dará como resultado tiempos de respuesta más largos para obtener los resultados.
- La reactividad cruzada de anticuerpos entre algunos agentes virales estrechamente relacionados puede dar lugar a resultados serológicos inespecíficos.⁶

Características

El VHB contiene en su nucleocápside una molécula de ADN como material genético. Asimismo, está constituido por múltiples proteínas que conforman la envoltura y la nucleocápside. Entre estas cabe destacar las siguientes:

- **AgHBs (antígeno de superficie).** Es la proteína principal e indicativa de la presencia del virus.
- **AgHBe (antígeno e).** Se puede encontrar en el suero de los pacientes infectados de forma aislada. Esta proteína es un marcador cualitativo de replicación viral.
- **AgHBc (antígeno del core).** Se puede encontrar de forma aislada en el núcleo de los hepatocitos, pero nunca de forma aislada en el suero de los pacientes infectados; en el suero sólo se puede hallar formando parte de la partícula completa.
- **ADN polimerasa (ADNp).** Es la enzima encargada de la replicación y reparación de ADN-VHB.⁷

En la infección aguda por el VHB, el primer marcador que aparece es el AgHBs, que lo hace antes de que se eleven las transaminasas. Este marcador permanece elevado durante toda la fase de sintomatología clínica.⁷

Evolución de la enfermedad

Tras la infección, la enfermedad puede evolucionar de las siguientes formas:

- **Curación.** Desaparecerá el AgHBs. Una vez que se negativiza el AgHBs, aparecen los anticuerpos anti-HBs, que permanecen de forma indefinida y que son los anticuerpos protectores que evitan que el paciente se pueda reinfectar de nuevo. Ocasionalmente, algunos pacientes (5%) que se curan de una hepatitis B aguda no desarrollan anti-HBs.
- **Cronificación.** Si el AgHBs permanece en suero más allá de 6 meses tras la infección, se considera infección crónica.⁷
- **Presentación aguda.** Tiene un periodo de incubación de 15-45 días, completamente asintomático, que se continúa por un periodo prodrómico de 3-7 días, con manifestaciones clínicas poco categorizadas, como astenia, hiporexia, sensación gripal como polimialgias, cefaleas, náuseas, febrícula y leve ataque al estado general. En este periodo, es habitual un leve aumento de las transaminasas séricas, a niveles de 3-4 veces las normales, raramente por encima de 400 U/L.⁸
- **Hepatitis subaguda.** El paciente continúa con sintomatología muy leve o nula, pero con alteraciones de las pruebas de función hepática por más de 8 semanas del inicio del cuadro clínico. Más de 60% de estos casos pasan a la forma crónica, pues el paciente no logra seroconvertir y persiste con el antígeno de superficie (HBsAg) y el marcador de replicación viral (HBe).⁸
- **Reactivación de un crónico.** La reactivación del virus de la hepatitis B se debe a un aumento de la replicación del virus en pacientes portadores inactivos o con infecciones pasadas de VHB. La reactivación puede producirse espontáneamente o de manera secundaria a tratamientos de quimioterapia, inmunomoduladores o inmunosupresores. La reactivación puede manifestarse de manera asintomática, pero en algunos casos puede causar hepatitis agudas e incluso hepatitis agudas graves.⁹

- **Hepatitis B oculta.** Los criterios para definir la infección oculta por hepatitis B (OBI) son: **1)** No detección del AgHBs; **2)** Presencia de anti-HBc; **3)** Carga viral menor a 200 unidades internacionales (IU)/mL (10^3 copias genoma/mL); **4)** Presencia de ADN viral e intermediarios replicativos en tejido hepático, y **5)** Presencia en algunos casos de anti-HBs. Este perfil correspondería a casos de OBI seropositiva.¹⁰
- **Hepatitis crónica activa.** Se encuentran aumentos variables en las transaminasas, generalmente muy leves (entre 70-200 UI), que inducen al médico a solicitar serología por hepatitis y entonces se encuentran el AgHBs y el HBe presentes. En otras ocasiones es un hallazgo clínico por otra dolencia, encontrándose una hepatomegalia y a veces esplenomegalia sin explicación aparente; las pruebas de función hepática pueden presentarse con mayor alteración cuando más evolucionada esté la enfermedad, pero en general se observan aumentos de las transaminasas inferiores a 500 U/L, leve inversión albúmina-globulínica, más por hiperglobulinemia que por hipoalbuminemia, poco o nulo aumento de las bilirrubinas, aunque sí, un aumento variable de la fosfatasa alcalina y la GGT.⁹

Pruebas serológicas

Las pruebas de hepatitis B deben realizarse en todos los pacientes con niveles persistentemente elevados de AST/ALT.⁴

La combinación de detección cuantitativa del AgHBs y el ADN del VHB se puede utilizar para clasificar a las personas durante el curso de la infección por este virus y para monitorear la terapia. Las plataformas más populares para la detección de HBsAg se basan en el inmunoensayo de micropartículas quimioluminiscentes, mientras que los métodos basados en la reacción en cadena de la polimerasa se utilizan ampliamente para el ensayo de ADN del VHB.³

El AgHBs se puede detectar en presencia de infección aguda o crónica por el VHB, lo que indica

que la persona es contagiosa. En la infección aguda, su aparición precede a los síntomas clínicos en 4 semanas y permanece detectable durante 1-6 semanas. Las pruebas para detectar la enfermedad de las hepatitis B son principalmente serológicas y moleculares.⁶

La presencia de anticuerpos de superficie de AgHBs indica recuperación e inmunidad a la infección por VHB, como resultado de la infección natural o de la vacunación. En la mayoría de los pacientes con infección aguda por VHB autolimitada, el AgHBs y el anticuerpo de AgHBs no son detectables simultáneamente en suero o plasma.^{6,11}

El anticuerpo IgM del núcleo de la hepatitis B (HBc) aparece durante una infección aguda o reciente por VHB y permanece detectable durante aproximadamente 6 meses. Se produce una "ventana" serológica cuando el AgHBs desaparece y el HBsAb es indetectable. Durante este periodo de "ventana", la infección se puede diagnosticar detectando el HBc.¹¹

Los anticuerpos totales HBc aparecen al inicio de los síntomas de la infección aguda por hepatitis B y persisten durante toda la vida. Su presencia indica una infección por VHB aguda (anticuerpos IgM HBc positivos), reciente (anticuerpos IgM HBc y totales HBc) o previa (anticuerpos totales HBc positivos pero anticuerpos IgM HBc negativos). Actualmente, no existe ninguna prueba disponible comercialmente para detectar anticuerpos IgG HBc en suero o plasma.^{6,11}

En pacientes con hepatitis B crónica, la presencia del AgHBe en suero o plasma es un marcador de altos niveles de replicación viral en el hígado.¹¹ La pérdida de HBeAg y la aparición de anticuerpos contra AgHBe (es decir, anticuerpos HBe) generalmente se asocia con una mejoría de la hepatitis subyacente y una reducción del riesgo de carcinoma hepatocelular y cirrosis. Alternativamente, la desaparición de AgHBe puede indicar la aparición de un virus mutante *precore*; altas concentraciones de AgHBs y ADN del VHB, en ausencia de AgHBe y presencia de anticuerpos HBe,

sugieren la presencia de un virus mutante *precore* del VHB. El ADN viral de la hepatitis B está presente en suero o plasma en la infección aguda y crónica por hepatitis B. La cuantificación del ADN del VHB en suero o plasma puede incluirse en la evaluación inicial y el tratamiento de la infección crónica por hepatitis B, especialmente cuando los resultados de las pruebas serológicas no son concluyentes o cuando se decide el inicio del tratamiento y se controla la respuesta del paciente a la terapia.⁶

La detección de anticuerpos HBs en ausencia de anticuerpos HBc totales permite distinguir la inmunidad derivada de la vacuna de la inmunidad adquirida por infección natural (en la que están presentes tanto los anticuerpos HBs como los HBc totales). Los resultados cuantitativos de anticuerpos HBs se utilizan para controlar la idoneidad de la terapia con inmunoglobulina contra la hepatitis B en los receptores de trasplante de hígado que reciben dicha terapia durante el periodo posterior al trasplante.^{6,11}

Cepas mutantes

Las cepas más importantes son las mutantes *precore* y mutantes de escape:

- **Cepa mutante *precore* (o cepa AgHBe negativa).** Presenta una mutación que impide la expresión del AgHBe en el suero. Los pacientes infectados

por esta cepa pueden tener infecciones crónicas por VHB que, aun estando en fase replicativa y, por tanto, teniendo ADN-VHB en su suero, no tienen AgHBe y, sin embargo, tienen su anticuerpo.⁷

- **Cepas mutantes de escape.** Este tipo de cepas presentan la mutación en la región que codifica la síntesis del AgHBs y que escapan a la acción neutralizante de los anticuerpos inducidos por dicho antígeno (AcHBs).⁷

Diagnóstico

El diagnóstico se establece en referencia al estudio de los marcadores serológicos que se han visto previamente. Es imprescindible la presencia de la IgM anti-HBc para hacer el diagnóstico de infección aguda por VHB (tabla 1).⁷

Por todo lo anterior, es importante tener en cuenta lo siguiente:

- AgHBs es el primer marcador serológico que aparece e indica presencia del virus.
- AcHBs indican inmunidad, salvo en las mutantes de escape.
- AcHBc tipo IgM indican infección aguda y son imprescindibles para el diagnóstico de la misma.
- AgHBe indica replicación.
- AgHBe negativo y ADN-VHB positivo indica cepa mutante *precore*.
- AgHBs positivo y AcHBs positivo indican mutante de escape.

Tabla 1. Marcadores serológicos de la infección por el VHB

	AcHBc IgM	AcHBc IgG	AgHBs	AcHBs	AgHBe	AcHBe	ADN
Hepatitis aguda	+	-	+	-	+	-	+
Hepatitis B crónica AgHBe positivo	-	+	+	-	+	-	+
Mutante <i>precore</i>	-	+	+	-	-	+	+
Portador inactivo de la hepatitis B	-	+	+	-	-	+	-
Hepatitis B curada	-	+	-	+	-	+	-
Vacunación	-	-	-	+	-	-	-

Conclusiones

La hepatitis B es un problema sanitario a nivel mundial, el cual aumenta el riesgo de carcinoma hepatocelular, por lo que es de importancia un diagnóstico temprano y tratamiento oportuno.

A pesar de la disponibilidad de una vacuna universal, la infección por el virus de la hepatitis B tiene un gran impacto en la salud pública en todo el mundo; siempre debe considerarse en pacientes vulnerables y con factores de riesgo.

Referencias bibliográficas

1. De-la-Tijera FH, Castro-Narro GE, Ruiz-Velasco JAV, et al. Asociación Mexicana de Hepatología A.C. Guía Clínica de Hepatitis B. *Revista de Gastroenterología de México* 2021; 86 (4): 403-432.
2. Medina-Rojo J, Bello-López JM. National prevalence of hepatitis C and B viruses in Mexican blood donors, 2000-2012. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2017; 80: 37-44.
3. Gish RC, Locarnini SA. Hepatitis B crónica: estrategias de evaluación actuales. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 666-676.
4. Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. *The American Journal of Gastroenterology* 2017; 112 (1): 18-35.
5. Sanchez LV, Maldonado M, Bastidas-Ramirez BE, et al. Genotypes and S-gene variability of Mexican hepatitis B virus strains. *J Med Virol* 2002; 68: 24-32.
6. Valsamakis A. Molecular testing in the diagnosis and management of chronic hepatitis B. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20 (3): 426-439.
7. Díaz-Fontenia F, et al. *Manual CTO de Medicina y Cirugía*. 11va. Edición. Grupo CTO Editorial, 2019. bookmedicos.org.
8. Patiño-Masís J. Hepatitis B-cuadro clínico. *Acta Médica Costarricense* 2008; 50 (Suppl 3): 10-12.
9. Álvarez-Suárez B, de-la-Revilla-Negro J, Ruiz-Antorán B, et al. Reactivación de la hepatitis B y su impacto clínico actual. *Revista Española de Enfermedades Digestivas* 2010; 102 (9): 542-552.
10. Ríos-Ocampo A, Restrepo J, Cortés F, et al. Infección oculta por el virus de la hepatitis B. Aspectos clínicos, epidemiológicos y moleculares. *Acta Médica Colombiana* 2013; 38 (3): 143-153.
11. Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S, et al. A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2018 Update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology. *Clinical Infectious Diseases* 2018; 67 (6): e1-e94.



Capítulo 6

Tratamiento de la hepatitis C: Camino a su eliminación

6. Tratamiento de la hepatitis C: Camino a su eliminación

Dr. Ricardo Sandoval Salas

Titular de la Clínica de Hígado y Adscrito al Servicio de Gastroenterología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "Siglo XXI", IMSS
Profesor Adjunto del Curso de Posgrado en Gastroenterología, UNAM

Breve historia del virus de hepatitis C (VHC)

En 1969, Holland, Schmidt, Purcell, Walsh y Alter iniciaron el estudio de casos de hepatitis aguda asociada a transfusión (HAAT) que no pudieron ser atribuidos a virus de hepatitis A (VHA) ni a virus de hepatitis B (VHB), los cuales eran los virus de la hepatitis conocidos en ese momento. Este fenómeno se denominó como hepatitis no A, no B (HNANB).¹ En 1989, Michael Houghton en los laboratorios Chiron en California, Estados Unidos, logró aislar material genético del virus en plasma de pacientes infectados, el cual posteriormente se conocería como el virus de hepatitis C (VHC), lo que se convirtió en la base del desarrollo de una prueba de laboratorio que con certeza podría aplicarse a las muestras de sangre e identificar a aquellas personas infectadas por VHC. Esto fue un cambio importante para la medicina y la salud pública, ya que permitió a los bancos de sangre examinar todas las muestras de sangre, lo que provocó una caída inmediata en la incidencia de HAAT.²

Actualmente, el VHC está catalogado como un hepacivirus que pertenece a la familia de los flavivirus con ARN monocatenario de sentido positivo.³ Debido a la importancia de esta contribución, en el año 2020 el premio Nobel en medicina fue otorgado a los doctores Harvey Alter, Michael Houghton y Charles Rice por sus contribuciones para descubrir y caracterizar al VHC.⁴

Panorama epidemiológico del VHC en el mundo y en México

La hepatitis crónica por VHC es uno de los principales

retos de la salud pública a nivel mundial. La prevalencia mundial del VHC estimada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) es de 3%, aunque en el metaanálisis publicado por Salari después de analizar 98 estudios que incluían pacientes de todo el mundo (236,964 personas) se calculó en 1.8%.⁵ Actualmente, se estima que aproximadamente 58 millones de personas en el mundo viven con VHC y hasta el 2019 sólo 21% habían sido diagnosticadas y 13% estaban en tratamiento. Este virus se relaciona con alrededor de 400 mil muertes por año.⁶

La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2018 en México identificó la prevalencia de anticuerpos anti-VHC de 0.38% en mayores de 20 años; 14.9% de estos pacientes tenían RNA-VHC detectable (aproximadamente 46 mil personas con infección activa), siendo la transfusión el factor de riesgo más frecuente. Acorde con el reporte epidemiológico anual de supervivencia de 2020, en México se estima un promedio de 2018 nuevos casos por año (2010-2020).⁷

Las Normas Oficiales Mexicanas (NOM) establecen que los bancos de sangre deben realizar tamizaje en todos los donadores por medio de un cuestionario en búsqueda de potenciales factores de riesgo para enfermedades infecciosas, además de estudios serológicos específicos para la detección de anticuerpos anti-VHC (y otras enfermedades infecciosas). Desafortunadamente, el diagnóstico molecular de hepatitis viral por PCR en tiempo real no está incluido en la NOM para la selección de donadores de sangre.⁷ En dos estudios realizados en donadores de sangre (uno en la

Ciudad de México y otro en el estado de Puebla) a quienes se cuantificó RNA-VHC por PCR, se encontró prevalencia de hepatitis C oculta de 3.4% y de 0.004%, respectivamente, lo cual pone de manifiesto que es necesario incluir al diagnóstico molecular en la NOM para la selección de donadores de sangre.⁸ En México los principales grupos de riesgo para adquirir VHC son: reclusos en penitenciarias (3.34%), usuarios de drogas intravenosas (UDIV) [84.25%], pacientes en hemodiálisis (HD) [10.78%], personas con prácticas sexuales de riesgo para adquisición de enfermedades de transmisión sexual (ETS) [1.6%] y trabajadores de la salud (TS) [1.36%], por lo que estos grupos son los principales para la búsqueda intencionada de la enfermedad.⁹

Revisión histórica del tratamiento de la hepatitis C

El primer intento de dar tratamiento a la HANB se realizó en 1986 por Hoofnagle y cols. en 10 pacientes a quienes inyectaron interferón alfa (IFN α 2b) durante 12 meses, logrando reducción en los niveles de aminotransferasas. El segundo gran cambio fue la adición de ribavirina (RBV) como opción de tratamiento por Reichard en 1991, estableciendo un esquema conjunto con IFN α 2b y RBV en 1998, llegando a ser el tratamiento estándar para VHC y logrando la eliminación del virus, demostrada con una carga viral no detectable, lo cual se conoce como respuesta viral sostenida (RVS); este esquema logró RVS de 40%.

Posteriormente, la adición de polietilenglicol al IFN dio como resultado interferón pegilado (PEG-INF) y en asociación con RBV la RVS fue de hasta 54%, y este fue el tratamiento estándar por más de 10 años. El tratamiento combinado de PEG-INF y RBV requería de la realización de varias cargas virales a lo largo del tratamiento (semana 4, semana 12, semana 24, al final del tratamiento y 24 semanas después de haber terminado el tratamiento), con lo cual se intentaba predecir la respuesta y realizar ajustes en la duración del esquema acorde

a las mismas, además la duración cambiaba dependiendo del genotipo.¹

En el 2011 los primeros antivirales de acción directa (AAD) [telaprevir y boceprevir, ambos inhibidores de proteasa NS3-NS4] se usaron en combinación con PEG-INF y RBV solo para tratar VHC genotipo 1 con un ligero incremento en la RVS pero con efectos adversos moderados y graves. En el 2013 se aprobó simeprevir para uso combinado con PEG-INF y RBV para el tratamiento de genotipo 1 con menos efectos adversos y manteniendo la RVS. También en el 2013 se desarrolló sofosbuvir (inhibidor de la polimerasa NSSB), el cual demostró actividad pangenotípica y en el 2014 la FDA aprueba el primer esquema de AAD con sofosbuvir/ledipasvir y sofosbuvir/simeprevir. A la fecha existen varios AAD aprobados para el tratamiento del VHC y se clasifican acorde a su mecanismo de acción en: **1.** Inhibidores de proteasa NS3 (glecaprevir, grazoprevir, paritaprevir, simeprevir, voxilaprevir); **2.** Inhibidores de proteasa NS5A (daclatasvir, elbasvir, ledipasvir, ombitasvir, pibrentasvir, velpatasvir); **3.** Inhibidor pangenotípico de la polimerasa de ARN dependiente del ARN NS5B (sofosbuvir), y **4.** Inhibidores no nucleósidos de la polimerasa (dasabuvir). Estos fármacos difieren en su mecanismo de acción contra el VHC y su combinación permite una mayor barrera a la resistencia.

Con esta variedad de fármacos el día de hoy pueden ser tratados pacientes sin tratamiento antiviral previo, así como y aquellos previamente considerados como difíciles de tratar (cirrosis compensada o descompensada también aquellos con falla a tratamiento previo).¹⁰

Tratamiento actual de la hepatitis C

El objetivo del tratamiento de las personas con VHC es reducir la morbimortalidad por complicaciones de la cirrosis y el carcinoma hepatocelular, teniendo además el beneficio de la prevención del contagio. Esto se logra alcanzando la RVS. Se recomienda que todas las personas con diagnóstico de infección aguda o crónica por VHC deben ser

tratadas.¹¹ En México, el Estado brinda tratamiento gratuito contra el VHC con antivirales de acción directa (AAD), que se dirigen a tres proteínas virales (NS3, NS5A y NS5B) y alcanzan la RVS en más de 95% de los casos. Además, los AAD han demostrado que eliminan el virus, mejoran la salud del hígado y actúan como coadyuvante en el tratamiento de las manifestaciones extrahepáticas. En

casos de falla al tratamiento, se pueden buscar esquemas alternativos basados en circunstancias individuales.¹² Actualmente, en México las guías del Centro Nacional para la Prevención y Control del VIH y el Sida (CENSIDA) y la Secretaría de Salud recomiendan el tratamiento acorde a las características de los pacientes que se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Tratamiento disponible en México para el VHC

Personas candidatas	Esquema	Indicaciones
Pacientes sin tratamiento previo ni CH	Gle 100 mg/Pib 40 mg	Tomar 3 tab VO (1 sola toma) c/24 horas por 8 semanas con alimentos
	Sof 400 mg/Vel 100 mg	Tomar 1 tab VO c/24 horas por 12 semanas
Pacientes con CH compensada (<i>Child-Pugh A</i>) sin falla a TX previo con AAD	Gle 100 mg/Pib 40 mg	Tomar 3 tab VO (1 sola toma) c/24 horas por 8 semanas con alimentos
	Sof 400 mg/Vel 100 mg	Tomar 1 tab VO c/24 horas por 12 semanas
Pacientes con CH compensada (<i>Child-Pugh A</i>) con falla a TX previo con AAD genotipo 3	Sof/Vel/Vox tabletas 400 mg/100 mg/100 mg	Tomar 1 tab VO (1 toma) por 12 semanas con o sin RBV calculada a kg de peso
	Gle 100 mg/Pib 40 mg	Tomar 3 tab VO (1 sola toma) c/24 horas con alimentos por 16 semanas
	Sof 400 mg/Vel 100 mg	Tomar 1 tab V c/24 horas por 12 semanas más RBV calculada a kg de peso
Pacientes con CH compensada (<i>Child-Pugh A</i>) con falla a TX previo con AAD otros genotipos	Sof 400 mg/Vel 100 mg	Tomar 1 tab VO c/24 horas por 12 semanas
	Gle 100 mg/Pib 40 mg	Tomar 3 tab VO (1 sola toma) c/24 horas con alimentos por 16 semanas
	Sof/Vel/Vox tabletas 400 mg/100 mg/100 mg	Tomar 1 tab VO (1 toma) por 12 semanas con o sin RBV calculada a kg de peso
Pacientes con CH descompensada (<i>Child-Pugh B y C</i>) con o sin TX previo con: Sof, Vel, Led, Pib. Valorar uso de RBV	Sof 400 mg/Vel 100 mg + RBV calculada a kg de peso	Tomar 1 tab VO c/24 horas por 24 semanas
	Sof 400 mg/Vel 100 mg	Tomar 1 tab VO c/24 horas por 24 semanas
Personas en coinfección con VIH Personas con ERC (< 30 mL de TFG o terapia de sustitución renal)	Gle 100 mg/Pib 40 mg	Tomar 3 tab VO (1 sola toma) c/24 horas con alimentos por 8 semanas
	Sof 400 mg/Vel 100 mg	Tomar 1 tab VO c/24 horas por 12 semanas
	Gle 100 mg/Pib 40 mg	Tomar 3 tab VO (1 sola toma) c/24 horas con alimentos por 8 semanas

Abreviaturas: Gle: Glecaprevir; Sof: Sofosbuvir; Vel: Velpatasvir; Vox: Voxilaprevir; CH: Cirrosis hepática; TX: Tratamiento; AAD: Antivirales de acción directa; RBV: Ribavirina; ERC: Enfermedad renal crónica; Tab: Tabletas; VO: Vía oral. **Tomado de:** Santos-López G, Panduro A, Sosa-Jurado F, et al. Advances in the Elimination of Viral Hepatitis in Mexico: A Local Perspective on the Global Initiative. *Pathogens* 2024; 13 (10): 859.

La RVS en pacientes mexicanos ha sido documentada en 97.5% de pacientes ante el manejo con AAD (Sof/Ldv ± RBV o ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir ± RBV) en pacientes con falla a tratamiento previo con IFN PEG α 2a + RBV13 y para el esquema de Sof/Vel la RVS fue de 98.8% en pacientes sin tratamiento antiviral previo y de 96.8% en pacientes con tratamiento previo (IFN PEG, RBV, Boc y Sim).¹⁴

Un concepto novedoso plasmado en las guías de VHC del Gobierno de México es que todos los médicos puede tratar exitosamente la hepatitis C, ya que los algoritmos de tratamiento son simples, fáciles y accesibles. Sin embargo, hay condiciones en las cuales el paciente debe ser referido al médico especialista como las siguientes: cirrosis hepática, tratamiento previo contra el VHC, falla al tratamiento con AAD, sospecha de carcinoma hepatocelular, mujeres embarazadas, niños o adolescentes, pacientes postrasplante hepático y/o renal, pacientes con enfermedad renal crónica o tasa de filtración glomerular < 60, pacientes con VIH, comorbilidades que ameriten referencia por otra patología (hepatitis B, tuberculosis).¹¹ En el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) el costo de 12 semanas de tratamiento por paciente con VHC es de 187,110 pesos, lo cual incluye el perfilamiento (carga viral basal, genotipo y elastografía) y el protocolo de seguimiento (carga viral postratamiento), lo cual se tradujo en 170,270,100 pesos en el tratamiento de los 910 pacientes del año 2017.¹⁵

Prevención de la hepatitis C

Las estrategias preventivas clave para reducir la carga del VHC incluyen una mejor detección (se recomienda el tamizaje universal por lo menos una vez en la vida de los mayores de 18 años y en aquellas poblaciones de alto riesgo como: UDIV, usuarios de HD), reducir la transmisión en UDIV (los programas de sustitución de jeringas y terapia de sustitución de opioides han sido de utilidad), prevención de las infecciones asociadas a cuidados de la salud (adecuada esterilización de equipo

médico y dental y evitar el uso de fármacos en viales multidosis) y la adopción de la estrategia de tratamiento como prevención.¹⁶ A pesar de la alta eficiencia terapéutica de los tratamientos actualmente disponibles contra el VHC, el desarrollo de una vacuna resulta indispensable en el camino de la erradicación de este virus. A la fecha se han realizado estudios con la producción de proteínas recombinantes, péptidos sintéticos, vacunas de DNA, partículas similares a los virus y vectores virales expresando diversos antígenos. Pero debido a la diversidad genética entre los diferentes genotipos y subtipos del mismo genotipo (30 y 15% de diferencia, respectivamente) aún no se ha podido desarrollar una vacuna eficaz.³

Eliminación de la hepatitis C

En la Asamblea Mundial de la Salud 2016, los países asistentes asumieron el compromiso histórico de eliminar la hepatitis viral para el año 2030. La Estrategia Mundial del Sector de la Salud (GHSS) de la OMS sobre la hepatitis viral 2022-2030, presentada en la Asamblea Mundial de la Salud 2022, incluyó recomendaciones estratégicas y operativas, enmiendas para garantizar el logro del objetivo de eliminar las hepatitis virales a nivel mundial para el 2030. En 2020 el número total de pacientes que recibieron terapia antiviral para el VHC aumentó diez veces. Pese a ello, la mayoría de los países no lograron alcanzar los demás objetivos fijados para 2020. Como se destacó en la Cumbre Mundial sobre la Hepatitis 2022, cada 30 segundos muere al menos una persona a consecuencia de las hepatitis virales. Esto equivale a más de un millón de muertes por año, con un número total de defunciones mayor que el del VIH y la malaria.⁶

En el año 2020 en México se estableció el Programa Nacional para la Eliminación de la Hepatitis C. El objetivo principal de este programa es garantizar la respuesta nacional hacia la eliminación de la hepatitis C mediante acciones coordinadas de promoción, prevención, diagnóstico y tratamiento en todo el sistema de salud. Los puntos para

alcanzar este objetivo son: **a)** acceso universal al diagnóstico y tratamiento; **b)** un programa de registro estandarizado en todo el sistema de salud; **c)** atención médica de primer nivel, y **d)** estrategias centradas en la población más afectada.⁷

Conclusiones

El camino para la identificación del VHC, el desarrollo de tratamientos altamente eficaces y la elaboración de políticas públicas con una dirección clara hacia la eliminación de la infección ha sido largo. Sin embargo, a la fecha un número importante de pacientes se han beneficiado de este esfuerzo. Por lo que la optimización de estrategias para evitar contagios nuevos deben ser fortalecidas, ya sea por el desarrollo de una vacuna, el análisis de sangre donada por métodos moleculares, limitación de contagio en usuarios de drogas intravenosas o el uso conjunto de estas. Nuestro país y el resto del mundo tienen una estrategia con objetivos claros que deberán seguir la agenda programada para lograr el objetivo de la erradicación del VHC y en general de las hepatitis virales.

Referencias bibliográficas

1. Manns Michael, Maasoumy B. Breakthroughs in hepatitis C research: from Discovery to cure. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2022; 19: 533-550.
2. Campollo O, Amaya G, McCormick P. Milestones in the discovery of hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2022; 28: 5395-5402.
3. Sepulveda-Crespo, Resino S, Martinez I. Hepatitis C Virus vaccine design: focus on the humoral immune response. *J Biomed Sci* 2020; 27: 78.
4. Ghany M, Lok A, Dienstag J, et al. The 2020 Nobel Prize for Medicine or Physiology for the Discovery of Hepatitis C Virus: A Triumph of Curiosity and Persistence. *Hepatology* 2021; 74: 2813-2823.
5. Salari N, Kazemian M, Hemati N, et al. Global prevalence of hepatitis C in general population: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis* 2022; 46: 1-10.
6. Stasi C, Milli C, Voller F, et al. The Epidemiology of Chronic Hepatitis C: Where We Are Now. *Liver* 2024; 4: 172-181.
7. Campos-Valdez M, Castro-García M, Ramos-Márquez M, et al. An Update on Viral Hepatitis B and C in Mexico: Advances and Pitfalls in Eradication strategies. *Microorganism* 2024; 12: 1368.
8. Martínez-Rodríguez ML, Uribe-Noguez LA, Arroyo-Anduiza CI, et al. Prevalence and risk factors of Occult Hepatitis C infections in blood donors from Mexico City. *PLoS One* 2018; 13 (10): e0205659.
9. Sedeño-Monge V, Laguna-Meraz S, Santos-López G, et al. A comprehensive update of the status of hepatitis C virus (HCV) infection in Mexico-A systematic review and meta-analysis (2008-2019). *Ann Hepatol* 2021; 20: 10029.
10. Basyte-Bacevice V, Kupcinkas J. Evolution and Revolution of Hepatitis C Management: From Non-A, Non-B Hepatitis Toward Global Elimination. *Dig Dis* 2020; 38: 137-142.
11. Guía de hepatitis virales para establecimiento de salud. México: CENSIIDA/Secretaría de salud. 2023. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/809429/GUIA_HEPATITIS_VIRALES_EN_MEX2023.pdf
12. Santos-López G, Panduro A, Sosa-Jurado F, et al. Advances in the Elimination of Viral Hepatitis in Mexico: A Local Perspective on the Global Initiative. *Pathogens* 2024; 13 (10): 859.
13. Melendez-Mena D, Mendoza-Torres M, Sedeño-Monge V, et al. Effectiveness, tolerability and safety of Direct Acting Antivirals in Mexican Individuals with Hepatitis C virus genotype-1 and previous pegylated interferon and ribavirin therapy. *PeerJ* 9: e12051.
14. Pérez-Hernández JL, Arce-Salinas CA, Lehmann-Mendoza R, et al. Sofosbuvir-velpatasvir en pacientes mexicanos con hepatitis C: una revisión retrospectiva. *Rev Gastroenterol Mex* 2022; 87: 52-58.
15. Wolpert-Barraza E, Muñoz-Hernández O, Kershenobich-Stalnikowitz D, et al. Acciones prioritarias para un programa nacional de detección, tratamiento y seguimiento de pacientes con hepatitis C. *Salud Pública Méx* 2019; 61: 212-216.
16. Sallam M, Khalil R. Contemporary Insights into Hepatitis C Virus: A Comprehensive Review. *Microorganisms* 2024; 12: 1035.



Capítulo 7

Identificación y abordaje de la esteatosis hepática metabólica

7. Identificación y abordaje de la esteatosis hepática metabólica

Dr. Víctor Manuel Páez Zayas

Médico Gastroenterólogo y Hepatólogo, Adscrito al Servicio de Trasplante del Hospital General de México "Eduardo Liceaga"

Dr. Alejandro Tovar Durán

Médico Gastroenterólogo, Residente del Curso de Alta Especialidad en Hepatología y Trasplante Hepático UNAM-Hospital General de México "Eduardo Liceaga"

Dr. Carlos Andrés Campoverde Espinoza

Médico Gastroenterólogo y Endoscopista, Residente de Hepatología, Hospital General de México "Eduardo Liceaga"

Definición

Recientemente, la nomenclatura de la enfermedad hepática grasa ha cambiado; lo que antes se conocía como enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD), se denomina ahora enfermedad hepática esteatótica asociada a la disfunción metabólica (MASLD), la cual comprende diferentes condiciones, incluyendo la esteatosis hepática aislada (esteatosis hepática asociada a disfunción metabólica, MASL), esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH), así como la fibrosis de cualquier grado y la cirrosis. El MASH se caracteriza por contar en su histología con balonización hepatocelular e inflamación lobulillar. Además del MASLD, la enfermedad hepática esteatótica (SLD) también incluye al MASLD con consumo moderado de alcohol (MetALD), la enfermedad hepática asociada a alcohol (ALD), etiologías específicas (lesiones hepáticas inducidas por drogas y enfermedades monogénicas), y la SLD criptogénica.¹

Epidemiología

La prevalencia global estimada de MASLD en población general ha ido en aumento, de 25% en 2016 hasta más de 30% en la actualidad.² Se ha estimado que aproximadamente entre 10-30% de las personas con esteatosis aislada progresan a esteatohepatitis y enfermedad hepática avanzada, pero el riesgo es mucho mayor en presencia de diabetes *mellitus* tipo 2.³

En México, los estudios de epidemiológicos al respecto son pocos. En el año 2000 se reportó en población abierta una prevalencia de esteatohepatitis no alcohólica corroborada por biopsia de 10.3%,⁴ y en 2006, esteatosis hepática por ultrasonido (US) en 14.3% de una población de usuarios de seguros médicos.⁵ En 2019 se analizaron de forma retrospectiva los resultados de US y pruebas de laboratorio de la población de una clínica de chequeos médicos de la Ciudad de México ($n = 1,500$), reportándose una prevalencia de enfermedad por hígado graso no alcohólico de 30.9%.⁶

Bernal Reyes y cols. realizaron un estudio clínico-epidemiológico en la población mexicana, utilizando el término y definición de MAFLD, con resultados interesantes. Se estudiaron 585 voluntarios, con una media de edad de 48.2 ± 14.1 años; 418 fueron mujeres (71.5%) y 167 hombres (28.5%). La prevalencia de MAFLD en el grupo estudiado fue de 41.3%, con discreto predominio en el género masculino en una relación de 1.3/1. Para medir el grado de fibrosis de los pacientes, se calculó el FIB-4, resultando que hasta 64.8% del total de la muestra no tuvieron datos indicativos de fibrosis; 33% resultó con fibrosis indeterminada y 2.2% mostró datos que apuntaban a una fibrosis avanzada.⁷

Fisiopatología

La fisiopatología es compleja y heterogénea, ilustrada por el hecho de que implica un espectro clínico

que va desde la esteatosis simple a la cirrosis. Además del rol principal bastante bien descrito, del papel que juega la resistencia a la insulina en esta patología,⁸ se han propuesto algunos otros factores etiológicos.

Lipotoxicidad

Una de las características histopatológicas es la acumulación de gotas lipídicas. Por tanto, desde hace tiempo se asume que debe existir un posible rol de los lípidos o de sus compuestos en la patogenia de esta enfermedad. Albergar un polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) en el gen PNPLA3 (rs738409, 1148M) incrementa la susceptibilidad genética para el desarrollo de esta enfermedad.⁹ Otro compuesto con posibles funciones lipotóxicas es el colesterol libre, se ha descrito una regulación a la alza de la expresión de la 3-hidroxi-3-metilglutaril (HMG) CoA reductasa, la enzima limitante de la tasa de síntesis de colesterol.¹⁰

Microbioma y permeabilidad intestinal

Una gran cantidad de estudios han subrayado la importancia de la disbiosis en el desarrollo de diferentes etapas de la enfermedad hepática. Estos cambios microbianos se describieron a nivel de filo, familia, género y especie. Por ejemplo, las proteobacterias parecen aumentar el riesgo, mientras que *Ruminococcaceae* o *Bifidobacteriaceae* se encuentran en menores cantidades de pacientes con esteatosis.¹¹

A la par, se ha propuesto que un aumento en la permeabilidad intestinal favorece la translocación de bacterias y productos bacterianos a través de la vena porta al hígado y la circulación sistémica.¹²

Tratamiento no farmacológico

Consideraciones generales

Debido a que la naturaleza de la enfermedad es fluctuante, lenta y heterogénea, se requieren estudios a largo plazo para demostrar la efectividad de una intervención en los desenlaces clínicos. En un análisis retrospectivo de 441 individuos con biopsias

pareadas de dos ensayos clínicos, realizados por el NASH CRN (Red de Investigación Clínica de la EHGA), la resolución de la esteatohepatitis fue el predictor más importante de regresión de la fibrosis. Por tanto, se recomienda la monitorización no invasiva de los pacientes con MASLD, ya que estas pruebas se han correlacionado con mejoría evaluada a nivel histológico.¹³

Terapia no farmacológica

Existe una asociación dependiente entre la cantidad de pérdida de peso y el grado de mejora en los biomarcadores de daño hepático. Un ensayo con criterios de valoración histológica reportó que se requiere una disminución del peso corporal de $\geq 5\%$ para reducir el contenido de lípidos hepáticos, 7-10% para mejorar la inflamación y $\geq 10\%$ para mejorar la fibrosis. Sin embargo, una proporción limitada de individuos logra alcanzar estas metas.¹⁴

Dentro de los múltiples enfoques dietéticos que se han propuesto, las dietas hipocalóricas bajas en carbohidratos y las bajas en grasas parecen ser igualmente efectivas para reducir el contenido de lípidos hepáticos y los biomarcadores relacionados; sin embargo, la dieta mediterránea parece tener un valor añadido en la salud cardiometabólica y puede ser más fácil de mantener a largo plazo. En cuanto a la dieta cetogénica y el ayuno intermitente, no existe evidencia actual de su utilidad en pacientes con MASLD.¹⁵

El sedentarismo en pacientes con MASLD es un predictor independiente y se asocia con mayor riesgo de progresión de la enfermedad hepática, por tanto, en los adultos con MASLD, la actividad física y el ejercicio debe recomendarse para disminuir la esteatosis, ajustado a la tolerancia, habilidad y preferencias del paciente (preferentemente > 150 min/semana de actividad moderada o 75 min/semana de ejercicio intenso).¹⁶

En cuanto al uso de medicina alternativa (suplementos alimenticios, productos herbales y agentes que modifican el microbioma intestinal), un metaanálisis de Cochrane que incluyó

202 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de individuos con MASLD evaluó los beneficios y daños de los suplementos nutricionales como tratamiento. El seguimiento osciló de 1 mes a 28 meses. La evidencia indica una incertidumbre considerable respecto a los efectos de las intervenciones en todos los desenlaces clínicos (trasplante de hígado, descompensación hepática, carcinoma hepatocelular y mortalidad), así como en eventos adversos graves, por lo que al momento no existe evidencia que permita recomendar su uso.¹⁷

Tratamiento farmacológico

Los puntos finales para valorar la eficacia de los tratamientos son: **1)** Reducción de la esteatohepatitis, y **2)** Regresión de la fibrosis (por lo menos una etapa),² evaluados por biopsia o resonancia magnética con fracción grasa de densidad protónica (RMN-FFDP) y otras terapias no invasivas.¹⁸ Entre las opciones farmacológicas de tratamiento se encuentran las que se detallan en los siguientes apartados.

Agonistas del receptor de la hormona tiroidea dirigida al hígado

El **resmetirom** es un agonista del receptor de la hormona tiroidea dirigida al hígado con actividad sobre receptores β_1 , que estimula la lipofagia, así como la reducción de la lipogénesis hepática. En un ensayo clínico fase III que comparó el resmetirom con placebo, se demostró una mejoría en la actividad de MASH ≥ 2 puntos de la actividad (25.9 y 29.9% vs. 9.7%, $p < 0.001$) y regresión de la fibrosis ≥ 1 estadio, en pacientes con fibrosis significativa ($F \geq 2$) comprobado por biopsia de hígado (24.2 y 29.9% vs. 14.2%, $p < 0.001$) con dosis de 80 y 100 mg hasta las 52 semanas, sin mayores efectos secundarios severos, siendo la diarrea y la náusea las más frecuentes.¹⁹

Por lo anterior el uso del resmetirom ya aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) está indicado para pacientes MASLD y datos de MASH o fibrosis avanzada (F3-F4) no cirróticos documentada por métodos no invasivos disponibles.²⁰ También se

puede combinar con otro tipo de fármacos para el control del peso o la alteración de los carbohidratos como los análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 (aGLP1).

Análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 (aGLP-1)

Son fármacos que promueven la producción y liberación de insulina que depende de los niveles de glucosa (efecto incretina), actúan sobre el sistema nervioso central suprimiendo el apetito, retrasan el vaciamiento gástrico, inducen a la pérdida de peso, modulan la inflamación y mejoran la cantidad de tejido adiposo del hígado,²¹ por lo que están aprobados para la diabetes tipo 2 y la obesidad: semaglutide, liraglutide y tirzepatida.

En una revisión sistemática y metaanálisis, semaglutide en pacientes con MASLD/MASH redujo los niveles de aminotransferasas ($p < 0.001$), una mejoría del contenido de lípidos hepáticos en 4.97% ($p < 0.001$), así como de la rigidez hepática de 0.96 kilopascales (kPa) [$p = 0.04$]. Por otro lado, tuvo más efectos secundarios comparados con placebo como: náusea, vómito, dispepsia, estreñimiento y diarrea, así como limitaciones por la falta de evaluación histológica.²²

Liraglutide a dosis de 3.0 mg/semana redujo 8.0 \pm 6.7% del peso, además de asociarse con mejoría en la disfunción metabólica.²³ En pacientes con cirrosis compensada, a dosis de 2.4 mg/semana no logró resolver el grado de actividad de MASH, ni tampoco el grado de fibrosis ($p = 0.087$).²⁴

Si bien aún se requiere mayor evidencia para este grupo de fármacos, lo cierto es que han mostrado ser seguros para personas con sobrepeso, diabetes tipo 2 con MASH, incluido pacientes con cirrosis compensada.

Agonistas del receptor activado por el proliferador de peroxisomas

La pioglitazona (tiazolinediona) activa el receptor activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR) γ , mejorando la histología del MASH, pero sin efectos

claros en la fibrosis hepática. Sin embargo, en un ensayo clínico por Cusi y cols.,¹⁰ con 45 mg/día a 36 meses, 58% logró mejoría de ≥ 2 puntos de actividad histológica de hígado graso no alcohólico y 51% tuvo resolución de MASH ($p < 0.001$), la puntuación de fibrosis ($p = 0.039$) y el contenido de lípidos por RMN-FFDP de 19 a 7%, sin diferencia en los efectos secundarios, pero con un aumento del peso 2.5 kg en comparación con el placebo.²⁵

Si bien la pioglitazona se ha usado en personas con prediabetes, diabetes tipo 2 con MASH con o sin fibrosis significativa, se ha asociado con ganancia ponderal, riesgo de fracturas óseas, anemia e insuficiencia cardíaca,¹² por lo que en algunos países se ha sido retirada del mercado.²⁶

Inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (SGLT2)

Estos fármacos inhiben la reabsorción de la glucosa en el riñón al inhibir los canales del cotransportador de sodio y glucosa en los túbulos contorneados proximales, provocando glucosuria, siendo independiente a la secreción de insulina y al mejorar la gluconeogénesis y la lipólisis hepática, por ende, se asocia con pérdida de peso y reducción del tejido adiposo abdominal.²⁷

En el ensayo E-LIFT se demostró reducción de la cantidad de grasa hepática demostrada por RMN-FFDP (16.25 a 11.3%) en pacientes con diabetes tipo 2 y NAFLD luego de 20 semanas de tratamiento con empagliflozina 10 mg al día ($p < 0.0001$).²⁸ Otro ensayo clínico a 24 semanas con dapagliflozina 5 mg al día comparada con placebo, evidenció reducción de la cantidad de grasa hepática demostrada por el parámetro de atenuación controlada (CAP) 314 ± 61 a 290 ± 73 dB/m ($P = 0.0424$) y fibrosis mediante elastografía transitoria 4.7 ± 5.7 a 11.0 ± 7.3 kPa ($P = 0.0158$).²⁹

Si bien a lo largo del tiempo se ha propuesto el uso de otras terapias como la vitamina E y las biguanidas, la evidencia al respecto no ha sido suficiente para recomendar su uso rutinario en el manejo de esta entidad clínica.

Trasplante de hígado en MASLD

Las indicaciones de trasplante de hígado en MASLD/MASH no difiere de otras etiologías y se considera la derivación a un centro de trasplante a pacientes con descompensaciones refractarias a terapia médica (hemorragia variceal, ascitis y encefalopatía), disfunción sintética (puntuación para el estadio final de la enfermedad MELD ≥ 15) o hepatocarcinoma dentro de los criterios de Milán y extendidos de San Francisco (sin metástasis).³⁰

A diferencia de las demás causas de cirrosis, los pacientes candidatos a trasplante hepático por MASLD/MASH se asocian con más comorbilidades y características únicas que les confieren mayor mortalidad en la lista de espera y postrasplante, así como un riesgo incrementado de infecciones ($p < 0.05$).

En los pacientes en lista de espera con obesidad, se recomienda llevar a cabo los esfuerzos necesarios para la reducción de peso, de no ser posible, se podrá considerar la cirugía bariátrica, sobre todo en aquellos con IMC > 35 ³¹ ya que esta estrategia en casos seleccionados, no ha mostrado incrementar el riesgo de pérdida del injerto o la mortalidad, además de que permite mantener la pérdida ponderal postrasplante.³²

El resultado en la sobrevida del injerto y del paciente en general no difiere de otras etiologías de trasplante de hígado. Luego del trasplante hepático, el régimen de inmunosupresión se recomienda llevar a cabo de forma convencional, con especial atención en el manejo y seguimiento de las comorbilidades mencionadas, a fin de evitar la recurrencia de la enfermedad.

Conclusiones

La enfermedad hepática asociada a disfunción metabólica es una entidad muy bien descrita que va en incremento a nivel mundial. Las consecuencias respecto a la enfermedad hepática que condiciona, se asocia con discapacidad e incremento en la mortalidad; de acuerdo con estudios de proyección epidemiológica, se estima

que se convertirá en la principal indicación de trasplante hepático.

Debido a la complejidad que representa su fisiopatología y las comorbilidades asociadas, a pesar de contar con fármacos que parecen prometedores, el manejo de estos pacientes va más allá de una sola terapia; se requieren modificaciones en el estilo de vida que incluyen alimentación, actividad física, manejo estricto de las comorbilidades, por lo que se precisa no sólo de un manejo multidisciplinario, sino también de una monitorización continua que permita evaluar que se estén cumpliendo las metas establecidas.

Respecto a los pacientes con fibrosis avanzada y cirrosis, se requiere la referencia con un especialista en enfermedades hepáticas para el manejo puntual de las complicaciones asociadas, así como considerar trasplante hepático en aquellos que tengan indicación.

Referencias bibliográficas

1. Rinella ME, Lazarus JV, Ratzju V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 2023; 78 (6): 1966-1986.
2. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 2023; 77 (4): 1335-1347.
3. Golabi P, Paik JM, Kumar A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and associated mortality in individuals with type 2 diabetes, pre-diabetes, metabolically unhealthy, and metabolically healthy individuals in the United States. *Metabolism: clinical and experimental* 2023; 146: 155642.
4. Bernal-Reyes R, Sáenz-Labra A, Bernardo-Escudero R. Prevalencia de la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). Estudio comparativo con diabéticos [Prevalence of non-alcoholic steatohepatitis. Comparative study with diabetic patients]. *Revista de gastroenterología de México* 2000; 65 (2): 58-62.
5. Lizardi-Cervera J, Becerra-Laparra I, Chávez-Tapia NC, et al. Prevalencia de hígado graso no alcohólico y síndrome metabólico en población asintomática. *Rev Gastroenterol Mex* 2006; 71: 453-459.
6. Moreno-Del Castillo MC, Sanchez-Rodriguez A, Hernandez-Buen Abad JJ, et al. Importance of Evaluating Cardiovascular Risk and Hepatic Fibrosis in Patients With Newly Diagnosed Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2019; 17 (5): 997-999.
7. Bernal-Reyes R, Icaza-Chávez ME, Chi-Cervera LA, et al. Prevalence and clinical-epidemiologic characteristics of a Mexican population with metabolic (dysfunction) associated fatty liver disease: An open population study. *Revista de gastroenterología de México (English)* 2023; 88 (3): 199-207.
8. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *The American journal of medicine* 1999; 107 (5): 450-455.
9. Brunt EM, Tiniakos DG. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease. *World journal of gastroenterology* 2010; 16 (42): 5286-5296.
10. Ioannou GN, Landis CS, Jin GY, et al. Cholesterol Crystals in Hepatocyte Lipid Droplets Are Strongly Associated With Human Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology communications* 2019; 3 (6): 776-791.
11. Raman M, Ahmed I, Gillevet PM, et al. Fecal microbiome and volatile organic compound metabolome in obese humans with nonalcoholic fatty liver disease. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2013; 11 (7): 868-875.e753.
12. De Munck TJI, Xu P, Verwijns HJA, et al. Intestinal permeability in human nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2020; 40 (12): 2906-2916.
13. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, et al. Improvements in Histologic Features and Diagnosis Associated With Improvement in Fibrosis in Nonalcoholic Steatohepatitis: Results From the Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network Treatment Trials. *Hepatology (Baltimore, Md)* 2019; 70 (2): 522-531.
14. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015; 149 (2): 367-e15.
15. Buzzetti E, Linden A, Best LM, et al. Lifestyle modifications for nonalcohol-related fatty liver disease: a network meta-analysis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2021; 6 (6): CD013156.
16. Sabag A, Barr L, Armour M, et al. The Effect of High-intensity Interval Training vs. Moderate-intensity Continuous Training on Liver Fat: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2022; 107 (3): 862-881.
17. Koning M, Herrema H, Nieuwdorp M, et al. Targeting non-alcoholic fatty liver disease via gut microbiome-centered therapies. *Gut microbes* 2023; 15 (1): 2226922.
18. Rinella ME, Tacke F, Sanyal AJ, et al. Report on the AASLD/EASL joint workshop on clinical trial endpoints in NAFLD. *Journal of hepatology* 2019; 71 (4): 823-833.

19. Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, et al. A Phase 3, Randomized, Controlled Trial of Resmetirom in NASH with Liver Fibrosis. *The New England journal of medicine* 2024; 390 (6): 497-509.
20. Harrison SA, Ratziu V, Anstee QM, et al. Design of the phase 3 MAESTRO clinical program to evaluate resmetirom for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2024; 59 (1): 51-63.
21. Bifari F, Manfrini R, Dei Cas M, et al. Multiple target tissue effects of GLP-1 analogues on non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Pharmacological research* 2018; 137: 219-229.
22. Bandyopadhyay S, Das S, Samajdar SS, et al. Role of semaglutide in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease or non-alcoholic steatohepatitis: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes & metabolic syndrome* 2023; 17 (10): 102849.
23. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *The New England journal of medicine* 2015; 373 (1): 11-22.
24. Godoy-Matos AF, Valério CM, Silva Júnior WS, et al. 2024 UPDATE: the Brazilian Diabetes Society position on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) in people with prediabetes or type 2 diabetes. *Diabetology & metabolic syndrome* 2024; 16 (1): 23.
25. Loomba R, Abdelmalek MF, Armstrong MJ, et al. Semaglutide 2.4 mg once weekly in patients with non-alcoholic steatohepatitis-related cirrhosis: a randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *The lancet. Gastroenterology & hepatology* 2023; 8 (6): 511-522.
26. Musso G, Cassader M, Paschetta E, et al. Thiazolidinediones and Advanced Liver Fibrosis in Nonalcoholic Steatohepatitis: A Meta-analysis. *JAMA internal medicine* 2017; 177 (5): 633-640.
27. Dokmak A, Almqadadi M, Trivedi H, et al. Rise of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in the management of nonalcoholic fatty liver disease. *World journal of hepatology* 2019; 11 (7): 562-573.
28. Kuchay MS, Krishan S, Mishra SK, et al. Effect of Empagliflozin on Liver Fat in Patients With Type 2 Diabetes and Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Trial (E-LIFT Trial). *Diabetes care* 2018; 41 (8): 1801-1808.
29. Shimizu M, Suzuki K, Kato K, et al. Evaluation of the effects of dapagliflozin, a sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor, on hepatic steatosis and fibrosis using transient elastography in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes, obesity & metabolism* 2019; 21 (2): 285-292.
30. Esteban JPC, Asgharpour A. Evaluation of liver transplant candidates with non-alcoholic steatohepatitis. *Translational gastroenterology and hepatology* 2022; 7: 24.
31. Simon TC, Kim MN, Luo X, et al. Physical activity compared to adiposity and risk of liver-related mortality: Results from two prospective, nationwide cohorts. *Journal of hepatology* 2020; 72 (6): 1062-1069.
32. Karlsen TH, Sheron N, Zelber-Sagi S, et al. The EASL-Lancet Liver Commission: protecting the next generation of Europeans against liver disease complications and premature mortality. *Lancet (London, England)* 2022; 399 (10319): 61-116.



Capítulo 8

Riesgo cardiovascular y MASLD

8. Riesgo cardiovascular y MASLD

Dra. Aleida Bautista Santos

Médica Adscrita al Servicio de Gastroenterología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional "Siglo XXI", IMSS, CDMX y Profesora Titular del Curso de Gastroenterología

Dr. José Pérez Sánchez

Dr. Germán Alejandro Román Lugo

Dr. Alexis Emmanuel Chavarín Meza

Médicos Residentes de Gastroenterología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI "Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", IMSS, CDMX

Introducción

Debido al aumento en la prevalencia de las condiciones asociadas (sobrepeso, obesidad, disglucemias e hipertensión arterial) y el cambio en los criterios diagnósticos en el último consenso han aumentado los casos de enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD), la cual se ha convertido en la etiología más común de enfermedad hepática crónica con una presencia estimada de 32.4;¹ se conoce que en población hispana la prevalencia es mayor y en población mexicana que vive en Estados Unidos la prevalencia con los antiguos criterios se estima en 33%.²

La asociación entre MASLD y el riesgo de enfermedad cardiovascular y sus complicaciones

Debido a la estrecha relación entre MASLD y el síndrome metabólico, la enfermedad cardiovascular y las neoplasias malignas extrahepáticas son la principal causa de muerte en este grupo de pacientes. La tasa de mortalidad por todas las causas se ha estimado de 12.6 por mil personas-año para mortalidad por todas las causas, 4.2 por mil personas-año para muerte por causa cardíaca, 2.8 por mil personas-año para muerte por neoplasias malignas extrahepáticas y de tan sólo 0.92 por mil personas-año para mortalidad por causa hepática.³

Aunque los nuevos criterios aumentan la sensibilidad y detectan de manera más temprana a estos pacientes, la nomenclatura anterior de enfermedad por hígado graso asociado a disfunción metabólica (MAFLD) discriminan mejor el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular que los nuevos criterios, en algunos artículos se ha descrito que los individuos con MASLD presentan menor riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular en comparación con los individuos con MAFLD.⁴ Aún en países de baja prevalencia, como Corea del Sur, la tasa de eventos cardiovasculares definido por un desenlace compuesto de infarto al miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, falla cardíaca o muerte por causa cardiovascular está asociado de manera independiente en pacientes con MASLD HR 1.39 (1.38-1.40), MetALD HR 1.28 (1.26-1.30) y MASLD combinada con otra etiología HR 1.30 (1.26-1.34) en comparación con la ausencia de cualquiera de estas condiciones.⁵ La tasa incidencia de enfermedad cardiovascular en MASLD se ha estimado en 8.5 por cada mil personas/año.⁶ Estos hallazgos se han descrito en diferentes poblaciones, incluso en una población del Reino Unido, donde se evaluó la actividad de la enfermedad hepática y el contenido de grasa hepática por resonancia magnética usando la herramienta *LiverMultiScan* encontraron que a mayor nivel de actividad de enfermedad hepática había mayor riesgo de eventos cardiovasculares mayores,

hospitalizaciones por causa cardíaca y mortalidad por todas las causas independientemente de la pre-existencia de síndrome metabólico y el contenido de grasa hepática.⁷

Además del efecto que MASLD tiene sobre la aceleración de la enfermedad aterosclerótica, también se ha descrito el efecto sobre otras estructuras anatómicas del corazón aumentando el riesgo de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo e hipertrofia, calcificación valvular cardíaca y arritmia, sobre todo fibrilación auricular, todo esto incluso sin la presencia de otros factores de riesgo cardiovasculares comunes en ausencia de MASLD.⁸

En población mexicana no hay estudios donde se evidencie esta asociación, pero debido a que tanto la enfermedad cardiovascular como MASLD son más prevalentes, se puede inferir que aporta de manera considerable a la morbimortalidad.

Fisiopatología de MASLD y su asociación con enfermedad cardiovascular y sus complicaciones

En la (MASLD), diversos factores fisiopatológicos contribuyen a las complicaciones cardiovasculares y malignas. Entre el espectro de la enfermedad hepática esteatósica, se encuentra la esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH), diagnosticada por biopsia y caracterizada por hallazgos histológicos de inflamación y balonización de hepatocitos. Esta entidad tiene una prevalencia de 25-33% en pacientes con MASLD.^{9,10} Múltiples "golpes paralelos" como la lipotoxicidad, la resistencia a la insulina, dietas proinflamatorias y la disbiosis intestinal pueden contribuir al desarrollo de inflamación hepática e inflamación sistémica de bajo grado en MASLD o MASH.⁸ La inflamación hepática crónica promueve la fibrogénesis hepática y el avance de la enfermedad hepática hacia la cirrosis y el carcinoma hepatocelular (HCC). Al igual que sucede en otras enfermedades inflamatorias crónicas, la inflamación sistémica de bajo grado impulsada por el hígado contribuye al desarrollo de

inflamación cardiovascular/aterosclerosis, además de contribuir a daño en otros órganos y el desarrollo de múltiples neoplasias malignas extrahepáticas. La resistencia a la insulina que acompaña a la MASLD promueve un aumento de ácidos grasos libres en el hígado, aumentando la resistencia, lo que lleva a un círculo vicioso. Otros factores inflamatorios liberados durante este proceso también aumentan la resistencia a la insulina, principalmente el factor nuclear *kappa* B.¹¹ Por lo anterior, hay aumento de la lipogénesis hepática y una disminución en la oxidación de ácidos grasos y transporte de lipoproteínas de baja densidad. Todo esto promueve un ambiente propicio para la "lipotoxicidad". Ciertos lípidos tienen efectos proinflamatorios y promueven la liberación de múltiples mediadores inflamatorios y migración de leucocitos hacia el tejido hepático.¹² La obesidad, muy prevalente en estos pacientes, también promueve en la inflamación sistémica de bajo grado por otras vías, principalmente desregulación del estrés del retículo endoplásmico.⁸ También algunos factores genéticos pueden conferir al individuo mayor riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular; la relación más importante se ha hecho con genotipos de PNPLA3.¹³

La disbiosis intestinal es otro factor importante que promueve inflamación crónica. En fases avanzadas de fibrosis en MASLD hay disbiosis caracterizada por el aumento de proteobacterias y de patobiontes como *Escherichia coli*. Además de la alteración en estas bacterias, también se ha observado la disminución de la diversidad del viroma hepático. Esta disbiosis promueve el aumento de la concentración de lipopolisacáridos sistémicos y hepáticos promoviendo la inflamación de bajo grado.¹⁴ Otros metabolitos proinflamatorios como lactato, etanol, óxido de trimetilamina también se encuentran aumentados.¹⁵

Investigaciones recientes han demostrado que ciertos componentes dietéticos pueden inducir y promover inflamación de bajo grado en varios órganos, incluyendo el intestino y el hígado. Además,

un estado proinflamatorio podría ser favorecido cuando faltan dietas antiinflamatorias o no se consumen en cantidades suficientes. Las dietas altas en grasas pueden típicamente afectar la barrera epitelial intestinal y aumentar los niveles sistémicos de lipopolisacáridos.

Tanto la inmunidad innata como la adaptativa pueden participar en el desarrollo de inflamación hepática crónica en MASLD. Los pacientes con MASH presentan inflamación sistémica de bajo grado, ya que los niveles circulantes de proteína C-reactiva de alta sensibilidad (hsCRP) y el antagonista del receptor de IL-1 (IL-1RA), otro marcador sensible de inflamación sistémica, están elevados. Es interesante que las concentraciones plasmáticas de hsCRP se correlacionan con la mortalidad por todas las causas en pacientes con MASLD, así como con la mortalidad relacionada con las neoplasias malignas y las enfermedades cardiovasculares (CVD).¹⁶

Evaluación del riesgo cardiovascular en MASLD

La enfermedad hepática esteatótica, particularmente la asociada a disfunción metabólica es un factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular. A mayor gravedad de la enfermedad hepática se incrementa el riesgo de eventos cardiovasculares.¹⁷ Las recomendaciones para la evaluación del riesgo cardiovascular hasta la fecha (como los algoritmos existentes y las calculadoras de riesgo) no contemplan a MASLD como un factor de riesgo cardiovascular, a pesar de que por definición estos pacientes cumplen con por lo menos dos criterios de riesgo cardiometabólico. Está descrito que la fibrosis hepática incrementa el riesgo de desenlaces adversos cardiovasculares, por tanto, se esperaría que la evaluación de la presencia o ausencia de fibrosis hepática mejore la predicción del riesgo cardiovascular en personas con MASLD. Sin embargo, hasta la fecha, esta cuestión continúa sin resolución y las calculadoras de riesgo de enfermedad cardiovascular no tienen

en su consideración ninguna de las medidas o marcadores individuales de la enfermedad hepática en MASLD.⁸

La evaluación del riesgo cardiovascular en pacientes con MASLD es fundamental para la adecuada toma de decisiones para su manejo. Es importante considerar la etnicidad, la región del mundo donde se evalúe el riesgo cardiovascular y algunos factores de riesgo modificables y no modificables. Los factores de riesgo para enfermedad cardiovascular no modificables incluyen: edad avanzada, género masculino, antecedentes heredofamiliares de enfermedad cardiovascular prematura, menopausia temprana (menos de 40 años) y corresponder a alguna etnia en particular (como la surasiática); así como modificables: tabaquismo, niveles elevados de LDL, sedentarismo, dieta y factores relacionados con obesidad (específicamente la obesidad abdominal) como son la hipertensión, resistencia a la insulina, dislipidemia aterogénica y diabetes tipo 2 como datos clave de síndrome metabólico.¹⁸

Por otro lado, la presencia de comorbilidades como hipertensión arterial sistémica y diabetes *mellitus* incrementan el riesgo de enfermedad renal crónica (definida como una disminución de la tasa de filtrado glomerular por debajo de 60 mL/min/1.73 m² con o sin albuminuria o proteinuria manifiesta existentes) y, al mismo tiempo, cada uno de estos factores renales asociados, así como sus desenlaces en enfermedad renal terminal (como lo son la terapia de sustitución renal y el trasplante renal) se conocen como fuertes factores de riesgo independientes para presentar enfermedad cardiovascular. También es importante evaluar aquellas comorbilidades no relacionadas con MASLD que incrementan el riesgo cardiovascular, como la artritis reumatoide, la enfermedad periodontal y la enfermedad mental grave y sus tratamientos asociados.⁸

A pesar de que los niveles de LDL plasmático elevados son un factor de riesgo frecuentemente observado en sujetos de mediana edad, incrementan

aún más el riesgo cardiovascular en pacientes con MASLD. El fenotipo de dislipidemia aterogénica que comprende un aumento de las partículas LDL poco densas, un nivel bajo de colesterol HDL y concentraciones elevadas de triglicéridos, es frecuentemente observado en MASLD y estos pacientes se benefician del tratamiento con estatinas para disminuir su riesgo cardiovascular a pesar de que puedan contar con niveles normales de LDL.¹⁹

Para la evaluación del riesgo cardiovascular global existen múltiples recomendaciones como las de las guías de la ACC/AHA (del inglés Colegio Americano de Cardiología y Asociación Americana del Corazón) y NICE (del inglés Instituto Nacional para la Excelencia Sanitaria y Asistencial), quienes recomiendan revisiones médicas a todos los sujetos entre 40-75 años, donde se evalúe el riesgo cardiovascular, el consumo de alcohol, la actividad física, el índice de masa corporal, los niveles de LDL sérico y tamizaje de diabetes *mellitus* y enfermedad renal crónica. Estas revisiones deberían de repetirse cada 5 años sin olvidar que la edad es el factor de riesgo no modificable que más influye en el estimado del riesgo de un evento cardiovascular por los siguientes 10 años. Para los individuos más jóvenes, por ejemplo, de 20-39 años, es razonable evaluar los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular comunes cada 5 años.¹⁸

El uso de estatinas se considera el manejo de primera línea para la prevención de enfermedad cardiovascular en sujetos considerados en riesgo. Diferentes recomendaciones internacionales proponen el tratamiento con estatinas en individuos con riesgo intermedio (mayor o igual a 7.5% de riesgo cardiovascular a 10 años); no obstante, es importante destacar que virtualmente cualquier paciente mayor de 60 años sería tratado con estatinas basados exclusivamente en su edad, independientemente de otros riesgos de enfermedad cardiovascular. Adicionalmente, las intervenciones no farmacológicas están recomendadas para todos los adultos con elevación de la presión arterial o hipertensión y en aquellos que requieran tratamiento

farmacológico el objetivo de tensión arterial debe ser generalmente menor a 130/80 mm Hg.¹⁸

Higiene y tratamiento farmacológico para la prevención de enfermedad cardiovascular en MASLD

Los cambios en el estilo de vida son de las principales estrategias para la disminución del riesgo cardiovascular. Los profesionales de la salud deben promover la suspensión del tabaquismo, una dieta saludable que incluya frutas, vegetales, frutos secos y cereales integrales mínimamente procesados. Limitar el consumo de carne procesada, carbohidratos refinados y bebidas edulcoradas. Se deben enfatizar los beneficios de la restricción calórica para reducir la grasa corporal, la esteatosis hepática y la inflamación, así como la mejoría de las características del síndrome metabólico asociado; esto no sólo en pacientes con obesidad o sobrepeso.

El consumo de alcohol en estudios prospectivos recientes se asocia con un incremento en los desenlaces relacionados con el hígado.²⁰ El mayor riesgo de enfermedad cardiovascular observado en MetALD comparado con MASLD sugiere un impacto aditivo del consumo de alcohol junto con factores de riesgo cardiometabólico en el desarrollo de enfermedad cardiovascular. La disfunción metabólica y el consumo de alcohol presentan procesos distintos pero interconectados, que impulsan sinérgicamente la progresión de la esteatosis hepática. Por otro lado, el alcohol incrementa los niveles de endotoxinas sanguíneas, induciendo estrés oxidativo y respuestas del retículo endoplásmico al estrés que exacerba tanto la esteatosis como la fibrosis y promueven la disfunción endotelial.¹⁷

Otra de las recomendaciones más preponderantes para la disminución del riesgo cardiovascular corresponde a la actividad física. Se recomiendan más de 150 minutos de actividad física moderada o 75 minutos de actividad física vigorosa por semana.¹⁸ La pérdida de la masa grasa es fundamental para la disminución de los niveles

séricos de glucosa y la mejoría de los parámetros del síndrome metabólico, no obstante, hasta la fecha no se conoce si la mejoría de los factores de riesgo cardiometabólicos causados por la restricción calórica y la pérdida de peso se traducen a beneficios a largo plazo en eventos cardiovasculares.⁸

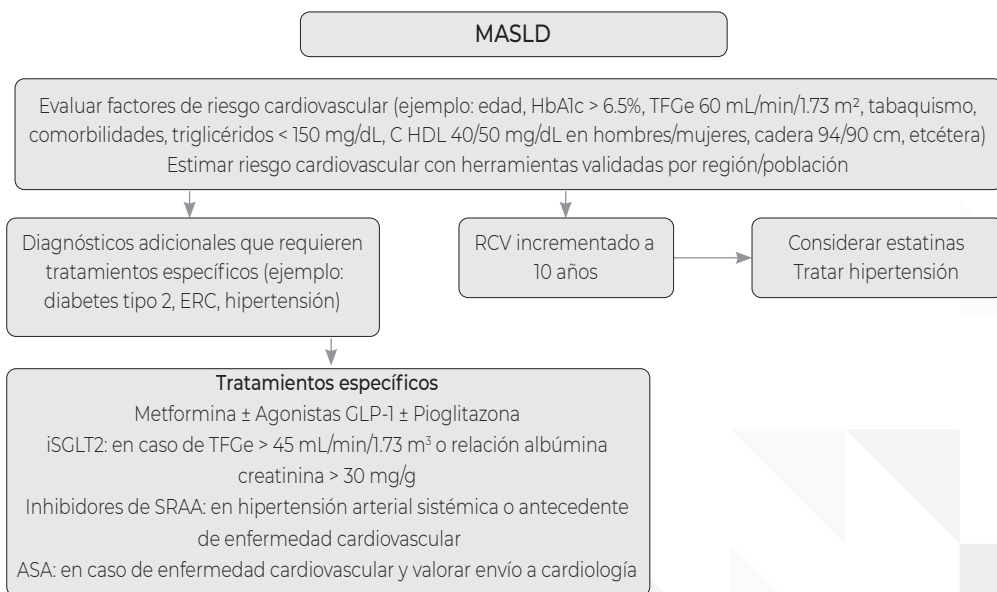
Los ensayos clínicos aleatorizados de los abordajes terapéuticos actuales para MASLD o MASH que tienen beneficio o efecto neutral sobre el perfil de riesgo cardiovascular centran su objetivo principal en la disminución de la grasa hepática, disminución o resolución de la esteatohepatitis, resolución o mejoría de la esteatohepatitis y mejoría de la fibrosis con intervenciones como: cirugía bariátrica, agonistas del receptor PPAR, agonistas GLP-1, inhibidores SGLT-2, receptores B-agonistas de la hormona tiroidea y los cambios en el estilo de vida. Además de mejorar el estilo de vida,

muchos tratamientos autorizados para la diabetes tipo 2, como los agonistas del receptor de GLP-1, los inhibidores de SGLT-2 o la pioglitazona, han demostrado reducir el riesgo de eventos adversos cardiovasculares y mejorar los factores de riesgo coexistentes.⁸ (Figura 1.)

Conclusión

Los pacientes con MASLD cuentan con múltiples factores de riesgo para eventos y enfermedades cardiovasculares, mismos que varían en función del género, edad, región, etnia, comorbilidades y otros factores de riesgo individuales. Resulta fundamental evaluar el riesgo de eventos cardiovasculares en sujetos con MASLD para la pronta introducción de estrategias higiénicas y farmacológicas para la disminución de la morbimortalidad asociada.

Figura 1. Diagrama de flujo para evaluación y tratamiento en pacientes con MASLD en riesgo de enfermedad cardiovascular



Referencias bibliográficas

1. Kalligeros M, Vassilopoulos A, Vassilopoulos S, et al. Prevalence of Steatotic Liver Disease (MASLD, MetALD, and ALD) in the United States: NHANES 2017-2020. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2024; 22 (6): 1330-1332.e1334.
2. Fleischman MW, Budoff M, Zeb I, et al. NAFLD prevalence differs among hispanic subgroups: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (17): 4987-4993.
3. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology* 2023; 77 (4): 1335-1347.
4. Pan Z, Shiha G, Esmat G, et al. MAFLD predicts cardiovascular disease risk better than MASLD. *Liver Int* 2024; 44 (7): 1567-1574.
5. Lee HH, Lee HA, Kim EJ, et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and risk of cardiovascular disease. *Gut* 2024; 73 (3): 533-540.
6. Moon DH, Wang AZ, Tepper JE. A prospective study of the safety and efficacy of liver stereotactic body radiotherapy in patients with and without prior liver-directed therapy. *Radiother Oncol* 2018; 126 (3): 527-533.
7. Roca-Fernandez A, Banerjee R, Thomaidis-Brears H, et al. Liver disease is a significant risk factor for cardiovascular outcomes-A UK Biobank study. *J Hepatol* 2023; 79 (5): 1085-1095.
8. Targher G, Byrne CD, Tilg H. MASLD: a systemic metabolic disorder with cardiovascular and malignant complications. *Gut* 2024; 73 (4): 691-702.
9. Tilg H, Adolph TE, Dudek M, et al. Non-alcoholic fatty liver disease: the interplay between metabolism, microbes and immunity. *Nat Metab* 2021; 3 (12): 1596-1607.
10. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 15 (1): 11-20.
11. Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, et al. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat Med* 2018; 24 (7): 908-922.
12. Tardelli M, Bruschi FV, Trauner M. The Role of Metabolic Lipases in the Pathogenesis and Management of Liver Disease. *Hepatology* 2020; 72 (3): 1117-1126.
13. Petta S, Valenti L, Marchesini G, et al. PNPLA3 GG genotype and carotid atherosclerosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *PLoS One* 2013; 8 (9): e74089.
14. Sharpton SR, Schnabl B, Knight R, et al. Current Concepts, Opportunities, and Challenges of Gut Microbiome-Based Personalized Medicine in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Cell Metab* 2021; 33 (1): 21-32.
15. Aron-Wisnewsky J, Vigliotti C, Witjes J, et al. Gut microbiota and human NAFLD: disentangling microbial signatures from metabolic disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020; 17 (5): 279-297.
16. Huang J, Wang M, Wu Y, et al. Serum high-sensitive C-reactive protein is a simple indicator for all-cause among individuals with MAFLD. *Front Physiol* 2022; 13: 1012887.
17. Moon JH, Jeong S, Jang H, et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease increases the risk of incident cardiovascular disease: a nationwide cohort study. *EClinicalMedicine* 2023; 65: 102292.
18. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019; 140 (11): e563-e595.
19. Mantovani A, Csermely A, Petracca G, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of fatal and non-fatal cardiovascular events: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021; 6 (11): 903-913.
20. Åberg F, Byrne CD, Pirola CJ, et al. Alcohol consumption and metabolic syndrome: Clinical and epidemiological impact on liver disease. *J Hepatol* 2023; 78 (1): 191-206.



Capítulo 9

Tratamiento actual de la esteatosis hepática metabólica

9. Tratamiento actual de la esteatosis hepática metabólica

Dr. Alejandro Gutiérrez Castillo

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

Dr. Yahvé Iván López Méndez

Unidad de Hepatología y Trasplantes, Clínica y Fundación Médica Sur, Ciudad de México

Dra. Graciela Elia Castro Narro

Unidad de Hepatología y Trasplantes, Clínica y Fundación Médica Sur, Ciudad de México.

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

La prevalencia global de la esteatosis hepática metabólica (MASLD) ha incrementado 50% en los últimos 30 años a una prevalencia estimada de 38.2% de 2016 a 2019, además de ser la principal indicación de trasplante hepático en la actualidad.¹ En México, la prevalencia estimada de esteatosis hepática es cercana a 50%;² de hecho, la MASLD se ha posicionado como la principal causa de cirrosis en nuestro país.³ Es por esto la urgencia del desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para combatir esta enfermedad y de políticas públicas.

En los últimos dos años ha existido un gran avance en el conocimiento de esta patología. En 2023 se desarrolló el consenso de la nueva nomenclatura de esteatosis hepática (MASL) que categoriza esta enfermedad, es positiva y sin estigma,⁴ se actualizaron las guías de la Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades del Hígado (AASLD); posteriormente, en 2024, se actualizaron las guías de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL); además, se aprobó el primer fármaco específico para el tratamiento de la esteatohepatitis metabólica (MASH). Sin embargo, pese a estos avances, la dieta y el ejercicio siguen siendo el pilar del tratamiento,⁵ por lo que el objetivo de este capítulo es revisar la evidencia actual sobre el tratamiento no farmacológico, farmacológico y quirúrgico de esta enfermedad.

Tratamiento no farmacológico

La dieta y el ejercicio son la base del tratamiento de los pacientes con MASLD. En sujetos con MASLD y sobrepeso la pérdida de peso alcanzada con una dieta hipocalórica con o sin actividad física se asocia a mejoría en las enzimas hepáticas, el grado de esteatosis e inflamación.⁶ Por lo que la recomendación actual es alcanzar una pérdida de peso sostenida de $\geq 5\%$ para reducir la esteatosis, 7-10% para mejorar la inflamación y $\geq 10\%$ para reparar la fibrosis. Los beneficios de una dieta saludable y el ejercicio se asocian a mejoría en la esteatosis hepática y las comorbilidades metabólicas que usualmente acompañan al MASLD, por lo que deben recomendarse inclusive ante pacientes sin obesidad.⁷

Sobre las recomendaciones alimentarias en específico, se debe buscar reducir el consumo de alimentos ultraprocesados (ricos en azúcares y grasas saturadas), limitar el consumo de fructosa (que incrementa el riesgo de MASLD independiente del consumo calórico) y evitar las bebidas azucaradas. Sin embargo, aunque existe evidencia prometedora sobre la dieta vegetariana, el ayuno intermitente, la dieta paleo, la dieta cetogénica y los enfoques dietéticos para detener la hipertensión (DASH), la evidencia es escasa para hacer una recomendación universal.⁸ La dieta más investigada

y recomendada por las guías internacionales es la dieta mediterránea,^{5,7} esta se refiere a un patrón de alimentación en países que ocupan la región del mediterráneo, especialmente: España, Portugal, Francia, Italia, Grecia y Malta, y se caracteriza por una alimentación con un alto consumo de productos vegetales (frutas, verduras, leguminosas, frutos secos), cereales integrales (con el trigo como base), aceite de oliva, vinagre, el consumo moderado de vino y el bajo consumo de alimentos ultraprocesados.⁹ En México se ha buscado promover la "dieta de la milpa", la cual es un modelo de alimentación regional nutritivo que prioriza al maíz, el frijol, el chile y la calabaza, con el objetivo de promover un tipo de alimentación saludable y regionalizada a nuestro país. Sin embargo, pese a ser una propuesta saludable, la evidencia sobre su beneficio en MASLD es nula.⁹

Con relación al ejercicio, este debe recomendarse en todos los pacientes con MASLD y ajustarse a las necesidades de cada paciente.⁷ El ejercicio mejora la calidad de vida, el estado cardiorrespiratorio, reduce la grasa visceral e incrementa la masa muscular. Sobre el tipo de ejercicio, este puede ser de intensidad moderada a vigorosa (como el caminar a un paso rápido, trotar o usar bicicleta) por al menos 135 minutos a la semana durante 3-5 días a la semana, idealmente buscando alcanzar 150-240 minutos a la semana. Otro esquema recomendado es el entrenamiento por intervalos de alta intensidad (HIIT), el cual mezcla 4-5 intervalos de alta intensidad de 2-4 minutos combinados con periodos de recuperación de baja intensidad de 2-3 minutos, durante 3-5 días a la semana.¹⁰

Tratamiento farmacológico

Resmetirom

El resmetirom fue aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) en marzo de 2024 para el tratamiento de MASH con fibrosis moderada o avanzada (F2-F3).¹¹ Este fármaco es un agonista β selectivo del receptor

de la hormona tiroidea que reduce la lipotoxicidad y mejora la función mitocondrial del hepatocito, favoreciendo su efecto antiinflamatorio y antifibrótico.¹ La evidencia de este fármaco surge del estudio MAESTRO-NASH en donde se incluyeron 966 pacientes con MASH confirmado por biopsia y fibrosis F1b, F2 o F3 quienes se aleatorizaron 1:1:1 para recibir resmetirom diario a dosis de 80 mg, 100 mg o placebo durante 52 semanas con los objetivos primario de alcanzar resolución de la MASH sin empeoramiento de la fibrosis y la mejoría de la fibrosis de al menos un estadio sin empeoramiento del puntaje de actividad de NAFLD. Al término de las 52 semanas, la resolución de la MASH sin empeoramiento de fibrosis se alcanzó en 25.9% de los pacientes del grupo de resmetirom 80 mg, 29.9% en el grupo resmetirom 100 mg y 9.7% del grupo placebo ($p < 0.001$); mientras que la mejoría de la fibrosis sin empeoramiento del puntaje de actividad de NAFLD se alcanzó en 24.4% de los pacientes del grupo de resmetirom 80 mg, 25.9% en el grupo resmetirom 100 mg y 14.2% del grupo placebo ($p < 0.001$).¹² Por tal motivo, las últimas recomendaciones de la AASLD encomiendan iniciarlo a dosis de 100 mg al día en pacientes que pesen > 100 kg y 80 mg al día si pesan < 100 kg, ajustando la dosis en caso de consumir inhibidores de CYP2C8 (como el clopidogrel). Respecto al seguimiento, se recomienda la medición basal y en intervalos periódicos de la química hepática, las pruebas de funcionamiento tiroideo y el perfil de lípidos, así como valorar la respuesta al tratamiento a los 12 meses a través de la valoración de la rigidez hepática por elastografía o resonancia magnética.¹³

Vitamina E

Se trata de una vitamina liposoluble que elimina los radicales peroxilo, con propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y antiapoptóticas.⁷ En el ensayo clínico aleatorizado controlado "Pioglitazona, Vitamina E o Placebo para Esteatohepatitis no alcohólica" (PIVENS) se aleatorizaron 247 pacientes

con MASH, sin diabetes, a recibir diariamente 30 mg de pioglitazona, 800 UI de vitamina E o placebo durante 96 semanas con el objetivo primario de alcanzar mejoría histológica de las características de esteatohepatitis. El tratamiento con vitamina E, a comparación del placebo, se asoció con una mejoría importante de la esteatohepatitis (43 vs. 19%), además de disminución de transaminasas, reducción de la esteatosis hepática y la inflamación lobular, sin mejoría en el grado de fibrosis.¹⁴ Sin embargo, existe preocupación sobre el riesgo del uso de vitamina E en sangrado, especialmente en accidente cerebrovascular hemorrágico, además de evidencia contradictoria sobre el riesgo de cáncer de próstata.⁵ Por lo que la última guía de la AASLD recomienda discutir estos posibles riesgos antes de iniciar el tratamiento a largo plazo de dosis altas de vitamina E,⁵ mientras que la guía de la EASL no recomienda su uso debido a la falta de beneficio en fibrosis y la ausencia de ensayos fase III que respalden su beneficio.⁷

Tiazolidinedionas

Las tiazolidinedionas son ligandos del receptor gamma activado por el proliferador de peroxisoma (PPAR γ), cuya unión favorece la sensibilización a la insulina y mejoría del metabolismo de la glucosa, aprobados para el tratamiento de diabetes *mellitus* tipo 2.¹⁵ Como se mencionó anteriormente, aunque en el estudio PIVENS el uso de pioglitazona no alcanzó el objetivo primario, sí se asoció con mejoría en la esteatosis, inflamación y balonamiento del hepatocito; además, 27% alcanzó la resolución de la esteatohepatitis.¹⁴ En un ensayo clínico aleatorizado doble ciego que buscó determinar la eficacia a largo plazo de la pioglitazona en pacientes con prediabetes o diabetes y MASH, al seguimiento de 18 meses, 58% alcanzó mejoría histológica sin empeoramiento de fibrosis, mientras que 51% presentó resolución de la MASH, con una tendencia a la mejoría de la fibrosis.¹⁶ En un metaanálisis en red cuyo objetivo era evaluar

diferentes intervenciones farmacológicas para la mejoría de la fibrosis y resolución de MASH, se demostró que la pioglitazona fue mejor que el placebo en lograr la resolución de la MASH, así como en mejoría de la fibrosis.¹⁷ Actualmente la última guía de la AASLD recomienda la pioglitazona a dosis 30-45 mg al día en pacientes con MASH con o sin diabetes.⁵ Sin embargo, la guía de la EASL la considera segura en pacientes con MASH sin cirrosis, pero debido a la falta de mayor evidencia que apoye su eficacia en la mejoría histológica de la inflamación y fibrosis en ensayos fase III no recomienda su uso como intervención específica para la misma.⁷

Agonistas del receptor del péptido similar a glucagón tipo 1 (GLP1RA)

Los GLP1RA son fármacos aprobados para el tratamiento de la diabetes *mellitus* y la obesidad. En nuestro país se encuentran disponibles: semaglutida, liraglutida, exanatida, dulaglutida y la combinación insulina glargina/lixisenatida.¹⁸ El GLP1 es un péptido de vida media corta (~2 minutos), secretado por las células enteroendocrinas tipo L en el íleon y el colon, que incrementa la secreción de insulina y reduce la secreción de glucagón del páncreas de forma dependiente a la glucemia.^{19,20} Dentro de los efectos de los GLP1RA destaca la potenciación de la secreción prandial de insulina, la inhibición del apetito y el favoreciendo la saciedad temprana, mediado a nivel central y periférico tras la reducción de la motilidad gastrointestinal.⁷ En el estudio LEAN, un ensayo clínico fase II aleatorizado, multicéntrico y doble ciego, se buscó evaluar la eficacia de liraglutida (1.8 mg al día) contra placebo en pacientes con obesidad y MASH, con el objetivo primario de la resolución de la esteatohepatitis sin empeoramiento de la fibrosis a las 48 semanas. Se encontró que 39% del grupo de liraglutida y 9% del grupo placebo ($p = 0.019$) tuvieron resolución completa de la esteatohepatitis; mientras que 9% del grupo de liraglutida y 36% del grupo placebo ($p = 0.04$) tuvieron progresión de

la fibrosis.²¹ En el caso del semaglutida, un ensayo clínico fase II doble ciego buscó evaluar su eficacia en MASH. Se aleatorizaron 320 pacientes con MASH y fibrosis F1, F2 o F3 a recibir semaglutida subcutáneo diario a dosis 0.1, 0.2 o 0.4 mg contra placebo, con el objetivo primario de alcanzar resolución de la MASH sin empeoramiento de la fibrosis. Este objetivo se alcanzó en 40, 36 y 59% de los pacientes con semaglutida a dosis 0.1, 0.2 y 0.4 mg, respectivamente, y en 17% del grupo placebo ($p < 0.001$), sin mejoría en la fibrosis.²² Las recomendaciones actuales destacan la seguridad de los GLP1RA en pacientes con MASH, y avalan su uso de acuerdo con las recomendaciones actuales de diabetes *mellitus* y obesidad, debido a la evidencia actual de la mejoría del MASH con beneficios cardiovasculares.⁵⁷

Inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo-2 (iSGLT2)

Los iSGLT2 son fármacos aprobados para el tratamiento de la diabetes, enfermedad renal crónica e insuficiencia cardíaca. La inhibición del SGLT2 en el túbulo contorneado proximal induce glucosuria, además de favorecer la pérdida de peso (2-3%), reducir la presión arterial y tener efectos cardioprotectores.⁷ Actualmente no existe evidencia de su uso con la mejoría histológica. Sin embargo, diversos estudios apuntan a una tendencia de reducir la esteatosis hepática y favorecer la sensibilización a la insulina,²³ por lo que la recomendación actual es limitar su uso en pacientes con MASLD y otra indicación aprobada específica.

Fármacos sin beneficio histológico en MASH

Algunos fármacos que se han estudiado ampliamente sin demostrar mejoría histológica en la disminución de la inflamación o fibrosis y, por ende, no se encuentran recomendados por las guías actuales, incluyen los siguientes: metformina, ácido ursodesoxicólico (UDCA), inhibidores de la dipeptil peptidasa-4 (DPP4i), estatinas y silymarin (cardo mariano).⁵⁷

Tratamiento quirúrgico

La cirugía bariátrica es el conjunto de procedimientos quirúrgicos utilizados para tratar la obesidad. Los procedimientos más frecuentes incluyen únicamente el componente gástrico (como banda gástrica, la manga gástrica o la gastroplastía con banda vertical) o técnicas que desvíen el contenido gástrico hacia el intestino (como el *bypass* gástrico Roux-en-Y, la desviación biliopancreática o el *bypass* gástrico con una anastomosis).⁷ Las indicaciones para cirugía bariátrica son: índice de masa corporal (IMC) ≥ 40 kg/m² o IMC ≥ 35 kg/m² ante la presencia de comorbilidades (diabetes *mellitus* tipo 2, prediabetes, hipertensión descontrolada, osteoartritis de rodilla o cadera, incontinencia urinaria).⁵⁷ Diferentes estudios prospectivos han demostrado su beneficio en una pérdida de peso estable, remisión de diabetes *mellitus* tipo 2, mejoría del riesgo cardiovascular, reducción de cáncer,⁷ resolución de la MASH y mejoría de la fibrosis hepática.⁵

En 2015 se publicó un estudio prospectivo en donde se brindó seguimiento durante un año a 109 pacientes obesos con MASH confirmado por biopsia a quienes se les realizó cirugía bariátrica (cohorte bariátrica de Lille). El objetivo primario fue la desaparición de la MASH, que ocurrió en 85% de los pacientes y reducción de la fibrosis en 33.8% de los pacientes.²⁴ Posteriormente, en 2020 se publicaron los resultados del seguimiento prospectivo durante 5 años de 64 pacientes de la misma cohorte bariátrica de Lille, en donde la MASH desapareció en 84% de los pacientes y la fibrosis disminuyó en 70.2% de los pacientes, siendo esta progresiva durante los 5 años de seguimiento.²⁵

Recientemente el estudio SPLENDOR buscó investigar la relación a largo plazo entre la cirugía bariátrica y la incidencia de eventos adversos hepáticos mayores y eventos adversos cardiovasculares mayores en pacientes con obesidad y MASH con fibrosis sin cirrosis confirmado por biopsia. Se evaluaron 1,158 pacientes, reportando una incidencia acumulada a 10 años de eventos

adversos hepáticos mayores de 2.3% en el grupo de cirugía bariátrica y 9.6% en el grupo no quirúrgico, así como una incidencia acumulada a 10 años de eventos adversos cardiovasculares mayores de 8.5% en el grupo de cirugía bariátrica y 15.7% en el grupo no quirúrgico.²⁶

Por lo que actualmente las guías internacionales recomiendan considerar a la cirugía bariátrica en pacientes con MASLD sin cirrosis, que tengan indicación para la misma, debido a los beneficios probados a largo plazo.^{5,7} (Tabla 1.)

Conclusiones

La MASLD es una enfermedad estrechamente asociada al síndrome metabólico. El rápido crecimiento de la pandemia de obesidad asociada a una alimentación pobre ha favorecido su incidencia. Actualmente el único fármaco disponible recomendado para la MASH con fibrosis es el resmetirom, el cual no se encuentra disponible en nuestro país y, en caso de estarlo en un futuro cercano, su costo de entrada al mercado podría limitar su acceso a la población en general. Por lo que la base del tratamiento de la MASLD, en todas sus etapas, sigue siendo la pérdida de peso sostenida, de al menos 5%, asociada a una dieta balanceada y el ejercicio. La dieta debe reducir el consumo de alimentos ultraprocesados, fructosa y las bebidas azucaradas, buscando imitar a la dieta mediterránea. Mientras que el ejercicio se debe recomendar a todos los pacientes, adaptándolo a sus necesidades, siendo de intensidad moderada-intensa al menos 150 minutos a la semana.

Con relación a los demás fármacos adyuvantes, la evidencia sobre el uso de vitamina E es controversial e invita a reflexionar sobre sus beneficios y posibles efectos adversos antes de usarla de manera generalizada. Sin embargo, la evidencia actual sobre nuevos fármacos, como los GLP1RA e iSGLT2, en la pérdida de peso y beneficios cardiovasculares podría darles un rol más importante en el manejo de esta enfermedad. Finalmente, la evidencia más reciente apoya la recomendación

de la cirugía bariátrica en aquellos pacientes que presentan obesidad y que cumplan las indicaciones, como una herramienta segura a largo plazo para mejoría del MASH.

Referencias bibliográficas

1. Powell EE. A new treatment and updated clinical practice guidelines for MASLD. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2024. <https://doi.org/10.1038/s41575-024-01014-y>
2. Ruiz-Manriquez J, Olivas-Martinez A, Chávez-García LC, et al. Prevalence of Metabolic-associated Fatty Liver Disease in Mexico and Development of a Screening Tool: The MAFLD-S Score. *Gastro Hep Advances* 2022; 1 (3): 352-358. <https://doi.org/10.1016/j.gastha.2021.12.011>
3. Gonzalez-Chagolla A, Olivas-Martinez A, Ruiz-Manriquez J, et al. Cirrhosis etiology trends in developing countries: Transition from infectious to metabolic conditions. Report from a multicentric cohort in central Mexico. *The Lancet Regional Health-Americas* 2021; 7, 100151. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2021.100151>
4. Castro-Narro G, Rinella M. The new hepatic steatosis nomenclature. No more NAFLD! *Revista de Gastroenterología de México* 2024; 89 (2): 312-313. <https://doi.org/10.1016/j.rg-mxn.2024.02.002>
5. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2023; 77 (5): 1797-1835. <https://doi.org/10.1097/hep.0000000000000323>
6. Koutoukidis DA, Koshiaris C, Henry JA, et al. The effect of the magnitude of weight loss on non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Metabolism* 2020; 115: 154455. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154455>
7. Tacke F, Horn P, Wong VW, et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *Journal Of Hepatology* 2024; 81 (3): 492-542. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.04.031>
8. Katsiki N, Stoian AP, Rizzo M. Dietary patterns in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): Stay on the straight and narrow path! *Clinica E Investigación En Arteriosclerosis* 2022; 34: S24-S31. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2021.10.001>
9. Secretaría de Salud. *La dieta de la milpa "corazón de la cocina mexicana". Alimentación regional mexicana saludable y culturalmente pertinente*. Gobierno de México. 2024. <https://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/la-dieta-de-la-milpa-298617>
10. Keating SE, Sabag A, Hallsworth K, et al. Exercise in the Management of Metabolic-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD) in Adults: A Position Statement from Exercise and Sport Science Australia. *Sports Medicine* 2023; 53 (12): 2347-2371. <https://doi.org/10.1007/s40279-023-01918-w>

Tabla 1. Intervenciones terapéuticas para la esteatosis hepática metabólica

	Indicaciones	Recomendación / Dosis	Comentarios
Intervenciones no farmacológicas			
Dieta	Todos los pacientes con MASLD	Dieta déficit calórico en pacientes con obesidad y sobrepeso Limitar carbohidratos y grasas saturadas, incrementando consumo de fibra, similar a dieta mediterránea Reducir consumo de bebidas azucaradas	Beneficio en reducción de esteatosis, inflamación y fibrosis Meta de pérdida de peso \geq 5%
Ejercicio		Ejercicio de intensidad moderada > 150 minutos por semana o ejercicio de intensidad vigorosa > 75 minutos por semana	Individualizar de acuerdo con las habilidades y preferencias del paciente
Intervenciones farmacológicas			
Resmetirom	MASH con fibrosis moderada/avanzada (F2/F3)	100 mg VO cada 24 horas (peso > 100 kg) 80 mg VO cada 24 horas (peso < 100 kg)	Mejoría de fibrosis y resolución de MASH en < 30% pacientes Ajustar dosis si se usa junto con inhibidores CYP2C8 (clopidogrel) Ajustar dosis máxima de estatinas No se recomienda en casos de cirrosis o enfermedad hepática activa Valorar respuesta al tratamiento a los 12 meses de inicio del mismo No disponible en México
Vitamina E	MASH sin diabetes ni cirrosis	800 UI VO cada 24 horas	Mejoría de esteatohepatitis, sin mejoría de fibrosis Posible riesgo de enfermedad vascular cerebral hemorrágica y cáncer de próstata No recomendado por EASL
Pioglitazona	MASH con o sin diabetes	Pioglitazona 30-45 mg VO cada 24 horas	Resolución del MASH y mejoría de fibrosis EASL refiere su seguridad en MASH sin cirrosis, pero no la recomienda como terapia específica para la misma
GLP1Ras	Obesidad o diabetes <i>mellitus</i> y MASH	Liraglutida 1.8 mg SC cada 24 horas (DM) Liraglutida 0.6-1.3 mg SC cada 24 horas (obesidad) Semaglutida 0.4 mg SC cada 24 horas Semaglutida 0.25-2.4 mg SC semanal	Mejoría de esteatosis y resolución de esteatohepatitis sin mejoría de fibrosis EASL refiere su seguridad en MASH, pero sólo ante contexto de obesidad o diabetes <i>mellitus</i>
iSGLT2s	Diabetes <i>mellitus</i> y MASH	Empagliflozina 10 mg VO cada 24 horas Dapagliflozina 10 mg VO cada 24 horas	Reducción de esteatosis hepática por imagen sin mejoría de fibrosis
Intervenciones quirúrgicas			
Cirugía bariátrica	IMC \geq 40 kg/m ² o IMC \geq 35 kg/m ² con comorbilidades		Beneficio en pérdida de peso, remisión de diabetes <i>mellitus</i> , mejoría de factores de riesgo metabólicos, resolución de MASH y mejoría de fibrosis Actualmente no recomendado como tratamiento primario de MASH

EASL: Asociación Europea para el Estudio del Hígado; **GLP1RA:** Agonistas del receptor del péptido similar a glucagón tipo 1; **iSGLT2:** Inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2; **MASH:** Esteatohepatitis metabólica; **MASLD:** Esteatosis hepática metabólica.

11. Chen VL, Morgan TR, Rotman Y, et al. Resmetirom therapy for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: October 2024 updates to AASLD Practice Guidance. *Hepatology* 2024. <https://doi.org/10.1097/hep.0000000000001112>
12. Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, et al. A Phase 3, Randomized, Controlled Trial of Resmetirom in NASH with Liver Fibrosis. *New England Journal Of Medicine* 2024; 390 (6): 497-509. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2309000>
13. Suvarna R, Shetty S, Pappachan JM. Efficacy and safety of Resmetirom, a selective thyroid hormone receptor- β agonist, in the treatment of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD): a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports* 2024; 14 (1). <https://doi.org/10.1038/s41598-024-70242-8>
14. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, Vitamin E, or Placebo for Nonalcoholic Steatohepatitis. *New England Journal Of Medicine* 2010; 362 (18): 1675-1685. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0907929>
15. Tyagi S, Gupta P, Saini A, et al. The peroxisome proliferator-activated receptor: A family of nuclear receptors role in various diseases. *Journal Of Advanced Pharmaceutical Technology Amp Research* 2011; 2 (4): 236. <https://doi.org/10.4103/2231-4040.90879>
16. Cusi K, Orsak B, Bril F, et al. Long-Term Pioglitazone Treatment for Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus. *Annals Of Internal Medicine* 2016; 165 (5): 305. <https://doi.org/10.7326/m15-1774>
17. Majzoub AM, Nayfeh T, Barnard A, et al. Systematic review with network meta-analysis: comparative efficacy of pharmacologic therapies for fibrosis improvement and resolution of NASH. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2021; 54 (7): 880-889. <https://doi.org/10.1111/apt.16583>
18. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. *Sobre el uso indiscriminado de medicamentos conocidos como agonistas del receptor GLP1 (semaglutida y liraglutida)*. Gobierno de México. 2024. https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/918431/Comunicado_de_Riesgo_agonistas_del_receptor_GLP-1_28052024.pdf
19. Cases A. Agonistas del receptor de péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) en el manejo del paciente con diabetes mellitus tipo 2. Una aproximación para el nefrólogo. *Nefrología* 2022; 43 (4): 399-412. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2022.07.008>
20. Trujillo JM, Nuffer W, Ellis SL. GLP-1 receptor agonists: a review of head-to-head clinical studies. *Therapeutic Advances In Endocrinology And Metabolism* 2014; 6 (1): 19-28. <https://doi.org/10.1177/2042018814559725>
21. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *The Lancet* 2015; 387 (10019): 679-690. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)00803-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)00803-x)
22. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, et al. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *New England Journal Of Medicine* 2020; 384 (12): 1113-1124. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2028395>
23. Cusi K. Time to Include Nonalcoholic Steatohepatitis in the Management of Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2020; 43 (2): 275-279. <https://doi.org/10.2337/dci19-0064>
24. Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, et al. Bariatric Surgery Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients. *Gastroenterology* 2015; 149 (2): 379-388. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.014>
25. Lassailly G, Caiazzo R, Ntandja-Wandji L, et al. Bariatric Surgery Provides Long-term Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis and Regression of Fibrosis. *Gastroenterology* 2020; 159 (4): 1290-1301.e5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.06.006>
26. Aminian A, Al-Kurd A, Wilson R, et al. Association of Bariatric Surgery With Major Adverse Liver and Cardiovascular Outcomes in Patients With Biopsy-Proven Nonalcoholic Steatohepatitis. *JAMA* 2021; 326 (20): 2031. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.19569>



Capítulo 10

**¿Cómo valorar el consumo
de riesgo de alcohol?**

10. ¿Cómo valorar el consumo de riesgo de alcohol?

Dr. Jonathan Aguirre Valadez

Médico Internista, Gastroenterólogo y Hepatólogo

Médico Adscrito al Servicio de Gastroenterología y Hepatología del Hospital Ángeles Pedregal

Miembro del Comité de Trasplantes del Hospital Ángeles Pedregal

Miembro Activo de la Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado (ALEH)

Introducción

El consumo excesivo de alcohol es uno de los factores de riesgo prevenibles que producen daño físico y social a nivel global. Se asocia con 5.3% de muertes en el mundo y sigue siendo la causa principal de cirrosis hepática.

Las tasa de consumo del alcohol en el mundo se ha incrementado; en los últimos años los trastornos del consumo de alcohol (AUD: *Alcohol Use Disorder*) han aumentado 50% tanto en hombres como en mujeres, afectando principalmente a jóvenes de entre 15-44 años de edad. De los pacientes con trastornos del consumo de alcohol, 35% desarrollarán daño hepático por alcohol a largo plazo.

El abuso de alcohol aumenta la mortalidad cardiovascular en 3.2 veces y la mortalidad por cáncer en 5.1 veces. La enfermedad hepática asociada al alcohol (EHA) representa una de las consecuencias más mortales del consumo de alcohol. Además, el alcohol puede interactuar con la resistencia a la insulina, diabetes *mellitus* tipo 2, sobrepeso y obesidad, entre otros factores de riesgo metabólico, aumentando el desarrollo y la progresión de la enfermedad hepática crónica en individuos que son susceptibles.

La pandemia de COVID-19 también ha tenido un impacto negativo en los patrones de consumo de alcohol a nivel mundial, lo que se espera que aumente la carga de la EHA en el futuro cercano.

La evidencia previa que sugiere un efecto benéfico y protector del consumo de pequeñas cantidades de alcohol, está basada en estudios limitados, ya sea

por pequeñas muestras de sujetos, poco control sobre variables y el no elegir de manera adecuada a la población para el cálculo de riesgos relativos.

¿Qué es una “bebida”?

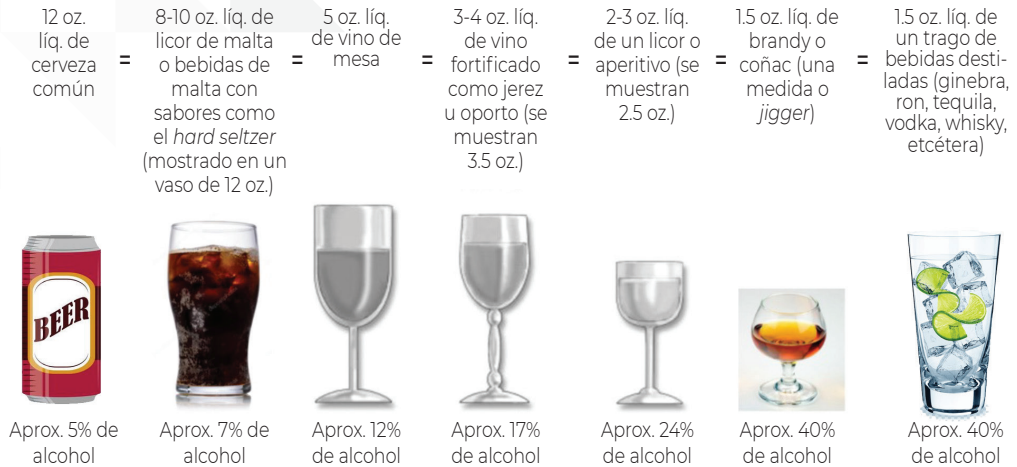
Una “bebida estándar” o “equivalente de bebida alcohólica” se define en Estados Unidos como cualquier bebida que contenga 14 gramos, o aproximadamente 0.6 onzas líquidas de etanol puro. Como se muestra en la figura 1, esta cantidad se encuentra en 12 onzas de cerveza normal con 5% de alcohol por volumen o alc/vol, en 5 onzas de vino de mesa con 12% de alc/vol o en 1.5 onzas de cerveza de 80 grados, además de las bebidas espirituosas destiladas con 40% de alc/vol.

Cada bebida que se muestra en la figura 1 representa una bebida estándar, definida en Estados Unidos como cualquier bebida que contiene 0.6 onzas líquidas o 14 gramos de alcohol puro. El porcentaje de alcohol puro, expresado aquí como alcohol por volumen (alc/vol), varía dentro de cada tipo de bebida.

¿Qué cantidad de alcohol es nociva?

Dado que los efectos nocivos sobre la salud producidos por el consumo de alcohol son dosis dependiente, se han realizado esfuerzos para establecer la cantidad de alcohol suficiente para producir algún tipo de daño y estandarizar las mediciones del mismo. El consumo de riesgo es un patrón de consumo de alcohol que aumenta el riesgo de consecuencias adversas para el bebedor o para los demás. Los patrones de consumo de riesgo son

Figura 1. ¿Qué es una bebida estándar?



Oz. Líq.: Onzas líquidas.

importantes para la salud pública a pesar de que el individuo aún no haya experimentado algún tipo de trastorno.

Para hacer la medición de exposición al alcohol, se ha tratado de establecer una cuestión objetiva llamada “bebida estándar”; sin embargo, no existen consensos claros respecto a qué cantidad debe ser considerada como una “bebida estándar”, es por ello que algunas instituciones internacionales han establecido sus diferentes definiciones a este respecto.

De acuerdo con algunas instituciones internacionales, entre ellas el Centro Nacional de Estadística en Salud de EUA, existen tres tipos de consumo de alcohol: **1.** El consumo leve de alcohol está establecido por la ingesta de $< 0 = 3$ bebidas por semana; **2.** El consumo moderado a la ingesta de 4-7 bebidas por semana para mujeres y 4-14 bebidas por semana para hombres, y **3.** El consumo grave o intenso > 7 bebidas por semana para mujeres y > 14 por semana para hombres; registrado en promedio durante el último año.

Las guías alimentarias de Estados Unidos recomiendan que, en el caso de los adultos sanos que eligen beber, los riesgos relacionados con el alcohol se pueden minimizar, aunque no eliminar, limitando el consumo en mujeres a una bebida o menos al día, y para hombres dos bebidas o menos al día.

Los siguientes patrones se consideran como consumo excesivo de alcohol, lo cual aumenta notablemente la probabilidad de padecer trastornos de salud u otros daños relacionados por el consumo de alcohol: para las mujeres, 4 o más bebidas al día u 8 o más por semana; mientras que para los hombres, 5 o más bebidas al día o 15 o más por semana.

El umbral de consumo excesivo de alcohol en las mujeres es más bajo porque después del consumo, el alcohol se distribuye de manera uniforme en el agua corporal y, libra por libra, las mujeres tienen proporcionalmente menos agua en sus cuerpos que los hombres. Esto significa que después de que una mujer y un hombre del mismo peso beban la misma cantidad de alcohol, la concentración

de alcohol en sangre de la mujer tenderá a ser más alta, lo que la pone en mayor riesgo de sufrir daños.

Para hombres y mujeres, el riesgo de sufrir daños relacionados con el alcohol depende de una combinación de cuánto, qué tan rápido y con qué frecuencia beben. Se considera demasiado, o demasiado rápido, cuando una mujer bebe cuatro tragos o más (o un hombre bebe cinco o más) en aproximadamente 2 horas; esto generalmente eleva el nivel de alcohol en sangre a 0.08% y cumple con la definición de consumo excesivo de alcohol.

Consumo excesivo de alcohol (Binge drinking)

El Instituto Nacional sobre el Abuso de Alcohol y Alcoholismo (NIAAA, por sus siglas en inglés) define el consumo excesivo de alcohol como un patrón de ingesta de etanol que lleva la concentración de alcohol en sangre al 0.08% (o 0.08 gramos de alcohol por decilitro) o más. Para un adulto, este patrón corresponde a consumir cinco o más bebidas estándar (hombres), o cuatro o más bebidas estándar (mujeres), en aproximadamente 2 horas. El consumo excesivo de alcohol es causa de más de la mitad de las enfermedades relacionadas con el alcohol, además de ocasionar un aumento en el riesgo de caídas, quemaduras, accidentes automovilísticos, pérdidas de memoria, interacciones con medicamentos, agresiones, ahogamientos y muertes por sobredosis.

El consumo frecuente de alcohol en exceso también aumenta el riesgo de sufrir daños agudos y consecuencias crónicas, como interacciones con medicamentos, aumentos dependientes de la dosis en enfermedades hepáticas, enfermedades cardíacas y cánceres (*véase más adelante*).

Consumo de alcohol en altas cantidades (High-intensity drinking)

El consumo de alcohol en alta intensidad se refiere a la ingesta de dos o más veces los umbrales específicos de género para el consumo excesivo de alcohol. Esto significa 10 o más bebidas estándar

(o su equivalente en bebidas alcohólicas) para los hombres y ocho o más para las mujeres.

Es posible que haya visto diferentes términos que describen diversos patrones de consumo de alcohol. Estos términos son útiles en la investigación y para ayudar a las personas a evaluar y tomar decisiones informadas sobre sus propios patrones de consumo de alcohol. Por ejemplo, el abuso de alcohol, que incluye el consumo en exceso, aumenta con el tiempo el riesgo de padecer trastorno por consumo de alcohol. Es importante señalar que los daños pueden estar asociados con cualquier cantidad de consumo de alcohol y, a medida que aumenta la cantidad de alcohol consumida, aumenta el nivel de daño.

Abuso de alcohol

El abuso de alcohol se refiere a beber de una manera, situación, cantidad o frecuencia que podría causar daño a la persona que bebe o a quienes la rodean. El abuso de alcohol incluye el consumo excesivo de alcohol.

Trastorno por consumo de alcohol (AUD: Alcohol use disorder)

El trastorno por consumo de alcohol es una condición médica que se caracteriza por una capacidad deteriorada para detener o controlar la ingesta de alcohol a pesar de las consecuencias sociales, ocupacionales o de salud adversas. Abarca las condiciones de abuso de alcohol, dependencia del alcohol, adicción al alcohol y alcoholismo. El trastorno por consumo de alcohol puede ser leve, moderado o grave. Los cambios duraderos en el cerebro causados por el abuso de alcohol perpetúan el trastorno por consumo de alcohol y hacen que las personas sean vulnerables a las recaídas.

Indicadores de niveles del consumo de alcohol

1. La prevalencia de bebedores actuales (aquellos que han consumido alcohol en los últimos 12 meses)

o en abstemios en una región o país, así como la prevalencia de AUD.

2. Consumo de alcohol *per cápita*.

3. Consumo diario de alcohol (número de bebidas estandarizadas consumidas por día); el consumo diario de alcohol se asocia con el desarrollo de cirrosis hepática a diferencia del consumo no diario (RR 1.71 para hombres y 1.56 para mujeres) y con el incremento de mortalidad por todas las causas.

4. Consumo excesivo de alcohol.

Efecto del consumo de alcohol sobre la salud

Los trastornos asociados al consumo de alcohol se definen por los criterios del DSM-5 como las consecuencias deshabilitantes asociadas al consumo de alcohol.

El consumo de alcohol está asociado a un amplio rango de efectos adversos e implicaciones médicas que afectan prácticamente a todos los sistemas del cuerpo (tabla 1). El consumo de alcohol se ha

Tabla 1. Enfermedades o alteraciones asociadas a diferentes consumos de alcohol: leve, moderado o grave (intenso)

Consumo de alcohol leve < o = 3 bebidas por semana	Consumo de alcohol moderado 4-7 bebidas por semana para mujeres 4-14 bebidas por semana para hombres	Consumo de alcohol grave o intenso > o = 7 bebidas por semana para mujeres > 14 bebidas por semana para hombres
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	Enfermedad por reflujo gastroesofágico	Reducción de la sustancia gris y blanca cerebral
Enfermedad hepática por alcohol	Enfermedad hepática por alcohol	Convulsiones asociadas al consumo de alcohol
Hiperplasia prostática benigna	Hiperplasia prostática benigna	Enfermedad por reflujo gastroesofágico
VIH y tuberculosis	Enfermedad vascular cerebral en hombres	Enfermedad hepática por alcohol
Apnea obstructiva del sueño	VIH y tuberculosis	Pancreatitis
Cáncer: oral, esofágico, gástrico, mama, próstata y piel	Osteoporosis	Hiperplasia prostática benigna
	Gota	Enfermedad vascular cerebral en ambos sexos
	Apnea obstructiva del sueño	Falla cardíaca
	Cáncer: oral, esofágico, gástrico, carcinoma hepatocelular, mama, próstata y piel	Diabetes <i>mellitus</i> 2
		VIH y tuberculosis
		Osteoporosis
		Gota
		Apnea obstructiva del sueño
		Cáncer: oral, esofágico, gástrico, carcinoma hepatocelular, páncreas, colorrectal, mama, próstata, piel, vejiga en población japonesa

Referencia: Meza V, Arnold J, Díaz LA, et al. Alcohol Consumption: Medical implications, the Liver and Beyond. *Alcohol and Alcoholism* 2022; 57: 283-291.

asociado con el desarrollo de varios tipos de cánceres, que puede ser explicado por el efecto genotóxico del acetaldehído (producto del metabolismo del alcohol); producción de especies reactivas de oxígeno, cambios en la metilación del ADN, deficiencias nutricionales, alteración del funcionamiento de vigilancia inmune e incremento de las concentraciones de estrógenos.

Alteraciones hepáticas secundarias al consumo de alcohol-enfermedad hepática asociada al alcohol (EHA)

La EHA está representada por un espectro de consecuencias que son responsables de casi la mitad de muertes por enfermedades del hígado a nivel mundial. La EHA tiene un amplio espectro, que va desde la esteatosis aislada, que se desarrolla en 90-95% de los grandes bebedores, hasta formas más avanzadas, como la esteatohepatitis asociada al alcohol (20-40% de los grandes bebedores) con o sin fibrosis, cirrosis (8-20%) y, en última instancia, descompensación y desarrollo de carcinoma hepatocelular. Durante la historia natural de esta condición, algunos pacientes experimentarán un episodio de hepatitis aguda asociada al alcohol (esteatohepatitis alcohólica), lo que presagia un peor pronóstico con una mortalidad a los 3 meses que alcanza 30-40%.

Aunque la mayoría de las personas que consumen regularmente grandes cantidades de alcohol desarrollan algún grado de EHA, sólo una pequeña proporción progresa a cirrosis o cáncer de hígado. Una combinación de factores conductuales (cantidad de consumo, patrón, tipo), ambientales (otras afecciones comórbidas como obesidad, síndrome metabólico, hepatitis viral, tabaquismo) y genéticos. El consumo de alcohol sigue siendo la principal causa de cirrosis a nivel mundial y es responsable de casi 50-60% de los casos de cirrosis.

Varios estudios han encontrado correlación entre el consumo excesivo de alcohol y el incremento de desarrollo de cirrosis hepática; además del tiempo

de consumo, por ejemplo, el riesgo de presentar cirrosis hepática se incrementa en mujeres con el consumo de una bebida al día (12 veces más); sin embargo, en hombres este riesgo se incrementa cuando existe el consumo de 5-6 bebidas al día (4 veces más), con una relación dosis respuesta. No obstante, cuando existe abstinencia se presenta mejoría de la función hepática; además, puede reducirse la hipertensión portal y la mortalidad, incluso cuando ya existe un daño hepático establecido.

El consumo de alcohol continúa siendo uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de carcinoma hepatocelular a la par de la infección crónica por virus de hepatitis C (claramente en descenso). Se ha reportado un incremento de padecer carcinoma hepatocelular en 4% por cada consumo de 10 gramos de alcohol diario.

¿Cómo valorar el consumo-riesgo de alcohol? ¿Cuál es la utilidad clínica de la métrica del “día de consumo excesivo de alcohol”?

Saber qué se considera un día de consumo excesivo de alcohol (4 o más bebidas para las mujeres y 5 o más para los hombres) puede ser clínicamente útil de dos maneras. En primer lugar, se incluyen breves herramientas de detección recomendadas por la Oficina del Censo de los Estados Unidos. El Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos, como el AUDIT-C y la pregunta única de detección de alcohol del NIAAA: “¿Cuántas veces durante el último año ha consumido (4 para mujeres o 5 para hombres) o más bebidas en un día?”, establece que una respuesta de una o más bebidas requiere mayor evaluación y seguimiento, al preguntar sobre los días de consumo excesivo de alcohol.

En segundo lugar, al ofrecer consejos a los pacientes que beben mucho, puede ayudarlos a motivarse para que reduzcan el consumo o dejen de beber al decirles que no tener días de consumo excesivo puede traer mejoras notables en cómo

se sienten y funcionan. También es útil conocer el volumen semanal típico, porque cuanto más frecuentes sean los días de consumo excesivo de alcohol y cuanto mayor sea el volumen semanal, mayor será el riesgo de tener AUD.

En conclusión, para evaluar qué cantidad de alcohol es demasiada para un paciente, es necesario analizar sus circunstancias individuales y evaluar los riesgos y los efectos sobre la salud. En un extremo del espectro, cualquier consumo de alcohol es demasiado para algunos pacientes, como se señaló anteriormente. En el otro extremo, patrones como el consumo excesivo y compulsivo de alcohol son claramente de alto riesgo y deberían evitarse. En la zona intermedia, para las personas que eligen beber, la investigación actual indica que cuanto menos lo hagan, es mejor.

Manual AUDIT-C

El Manual AUDIT-C (disponible en: https://www.paho.org/sites/default/files/AUDIT_spa.pdf) presenta el “Test de identificación de los trastornos debidos al consumo de alcohol” (figura 2), el cual describe cómo utilizarlo para identificar a las personas con un patrón de consumo perjudicial o de riesgo de alcohol. El Manual AUDIT-C fue desarrollado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como un método simple de *screening* del consumo excesivo de alcohol y como un apoyo en la evaluación breve. Puede ayudar en la identificación del consumo excesivo de alcohol como causa de la enfermedad presente. También proporciona un marco de trabajo en la intervención para ayudar a los bebedores con consumo perjudicial o de riesgo a reducir o cesar el consumo de alcohol y, con ello,

Figura 2. Cuestionario AUDIT-C

Cuestionario de prueba de detección de alcohol AUDIT-C (Spanish)

Debido que ingerir alcohol puede afectar su salud e interferir con ciertos medicamentos y tratamientos, es importante que le hagamos algunas preguntas sobre su uso del alcohol. Si se siente incómodo al llenar este formulario, hágase saber a su proveedor de atención médica.

Una bebida estándar equivale a:

- 1.5 oz de licor (por ejemplo, un trago de whisky)
- 12 oz cerveza
- 5 oz de vino

Patient name: _____

Date of birth: _____





AUDIT – C

1. ¿Con qué frecuencia consume alguna bebida alcohólica?	Nunca	Una o menos veces al mes	De 2 a 4 veces al mes	De 2 a 3 veces a la semana	4 o más veces a la semana
2. ¿Cuántas consumiciones de bebidas alcohólicas suele realizar en un día de consumo normal?	1 ó 2	3 ó 4	5 ó 6	7, 8, o 9	10 o más
3. ¿Con qué frecuencia toma 6 o más bebidas alcohólicas en un solo día?	Nunca	Menos de una vez al mes	Mensualmente	Semanalmente	A diario o casi a diario

Scoring:
 A total of 5+ indicates increasing or higher risk drinking.
 An overall total score of 5 or above is AUDIT-C positive.



puedan evitar las consecuencias perjudiciales de su consumo. Se recomiendan unas puntuaciones totales iguales o mayores a 8 como indicadores de consumo de riesgo y consumo perjudicial, así como de una posible dependencia de alcohol (una puntuación de corte 10 proporciona una mayor especificidad a expensas de una menor sensibilidad).

Biomarcadores del consumo de alcohol

Cuando se ha identificado algún paciente con conductas de riesgo asociadas al consumo de alcohol y establecer medidas contra el AUD o EHA es de gran relevancia corroborar la abstinencia al consumo de alcohol. Los interrogatorios y entrevistas a la familia o cuidadores son de gran ayuda; sin embargo, existe tendencia a la infra o sobreestimación de los datos informados, por lo que se ha apostado por la medición de marcadores indirectos del consumo de alcohol, que poseen baja especificidad pero pueden encontrarse disponibles en los escenarios clínicos; estos pueden ser los niveles de la gamma-glutamil transpeptidasa; los niveles de la aparato amino-transferasa (ASAT) o la transferrina deficiente en carbohidratos. Existen otros marcadores directos como los niveles de acetaldehído, ácido acético, los niveles de etil glucoronido y útil sulfato en la orina, con una especificidad > 90%.

Medidas de manejo del consumo de alcohol

Las pautas dietéticas dejan claro que las cantidades ligeras a moderadas de consumo de alcohol no constituyen un promedio, sino la cantidad consumida en un solo día. Las investigaciones indican que: **1.** Para quienes beben, cuanto menos, mejor; **2.** Aquellos con antecedentes familiares importantes de cáncer o trastorno de salud por consumo de alcohol pueden minimizar el riesgo absteniéndose, y **3.** Aquellos quienes no beben alcohol no deberían empezar a hacerlo, "por cualquier motivo".

La OMS recomienda un conjunto de políticas rentables para reducir los daños relacionados con

el alcohol, llamadas "Mejores compras". Estas políticas tienen como objetivo ayudar a los gobiernos a reducir las enfermedades no transmisibles y las muertes relacionadas con el alcohol.

Las mejores compras según la OMS son:

- **Aumento de impuestos.** Aumento de los impuestos especiales sobre las bebidas alcohólicas.
- **Restricción del acceso.** Limitar la disponibilidad física del alcohol (establecer y hacer cumplir restricciones a la disponibilidad física de venta de alcohol al por menor a través de horarios de venta reducido).
- **Prohibición de la publicidad.** Prohibir la publicidad, la promoción y el patrocinio del alcohol.
- **Otras intervenciones.** Establecer una edad mínima de compra, limitar la conducción bajo los efectos del alcohol, proporcionar información y abordar el consumo nocivo de alcohol.

Las "mejores compras" se basan en evidencia científica y pretenden ser rentables. La OMS cree que estas políticas son las medidas públicas más eficaces que los gobiernos pueden adoptar para reducir el daño causado por el alcohol.

Recientemente, la OMS también publicó el plan de acción mundial sobre el alcohol 2022-2030 para implementar eficazmente la estrategia mundial para reducir el uso nocivo del alcohol como una prioridad de salud pública:

- 1. Implementación de estrategias e intervenciones de alto impacto. 1.1:** Para 2030, al menos una reducción relativa de 20% (en comparación con 2010) en el uso nocivo del alcohol. **1.2:** Para 2030, 70% de los países han introducido, promulgado o mantenido la implementación de opciones e intervenciones políticas de alto impacto.
- 2. Promoción, concientización y compromiso. 2.1:** Para 2030, 75% de los países habrán desarrollado y promulgado políticas nacionales escritas sobre el alcohol. **2.2:** Para 2030, 50% de los países habrán elaborado informes nacionales periódicos sobre el consumo de alcohol y los daños relacionados con el alcohol.

3. Asociación, diálogo y coordinación. 3.1: Para 2030, 50% de los países cuentan con un mecanismo nacional de coordinación multisectorial establecido para la implementación y el fortalecimiento de respuestas nacionales multisectoriales en materia de políticas sobre el alcohol. **3.2:** Para 2030, 50% de los países participan en la labor del mecanismo mundial de coordinación multisectorial para la aplicación y el fortalecimiento de respuestas nacionales multisectoriales en materia de políticas sobre el alcohol y redes regionales de homólogos nacionales de la OMS para el diálogo y la coordinación internacionales sobre la reducción del uso nocivo del alcohol.

4. Apoyo técnico y creación de capacidad. 4.1: Para 2030, 50% de los países habrán fortalecido su capacidad para aplicar estrategias e intervenciones eficaces encaminadas a reducir el consumo nocivo de alcohol a nivel nacional. **4.2:** Para 2030, 50% de los países habrán fortalecido su capacidad para aplicar estrategias e intervenciones eficaces encaminadas a reducir el consumo nocivo de alcohol a nivel nacional.

5. Capacidad de los servicios de salud para proporcionar intervenciones de prevención y tratamiento de las afecciones de salud debidas al consumo de alcohol, de conformidad con los principios de la cobertura sanitaria universal. 5.1: Para 2030, 75% de los países han generado y notificado periódicamente datos nacionales sobre el consumo de alcohol, los daños relacionados con el alcohol y la aplicación de medidas de control del alcohol. **5.2:** Para 2030, 50% de los países han generado y notificado periódicamente datos nacionales sobre el consumo de alcohol, los daños relacionados con el alcohol y la aplicación de medidas de control del alcohol, así como informado periódicamente sobre el seguimiento de los avances logrados en la consecución de la cobertura sanitaria universal para los trastornos por consumo de alcohol y las principales afecciones de salud debidas al consumo de alcohol.

6. Movilización de recursos. Al menos 50% de los países han dedicado recursos a reducir el consumo nocivo de alcohol mediante la aplicación de políticas sobre el alcohol y el aumento de la cobertura y la calidad de las intervenciones de prevención y tratamiento de los trastornos debidos al consumo de alcohol y las condiciones de salud asociadas.

Conclusiones

- Existe un claro aumento del consumo de alcohol a nivel mundial, principalmente entre las personas económicamente activas, con impacto relevante en todos los ámbitos de la salud.
- Establecer los patrones de consumo de alcohol y la cantidad del mismo es relevante; sin embargo, existen evidencias que señalan que cantidades pequeñas de alcohol impactan en diferentes sistemas del organismo.
- El Manual AUDIT-C es una herramienta de fácil uso para establecer conductas de riesgo asociadas al consumo de alcohol.
- Dada la información presentada, actualmente no existe alguna cantidad segura de consumo de alcohol; esa será la mejor recomendación para nuestros pacientes: **“Si puede evitar consumir alcohol, será mejor para su salud”**.

Lecturas recomendadas

1. World Health Organization. Global Status Report on Alcohol and Health. Geneva, Switzerland: WHO; 2018.
2. Devarbhavi H, Asrani SK, Arab JP, et al. Global burden of liver disease: 2023 update. *J Hepatol* 2023; 79: 516-537.
3. Grant BF, Chous SP, Saha TD, et al. Prevalence of 12 month alcohol use, high risk drinking, and DSM IV alcohol use disorder in the United States, 2002-2002 to 2012-2013: results from the National Epidemiological Survey on Alcohol and Related Conditions. *JAMA Psychiatry* 2017; 74: 911-923.
4. Deutsch-Link S, Curtis B, Single A. Covid-19 and alcohol associated liver disease. *Dig Liv Dis* 2022; 54: 1459-1468.
5. Llamosas-Falcón L, Tran A, Jiang H, et al. Liver holidays? A meta-analysis of drinking the same amount of alcohol daily or non-daily and the risk for cirrhosis. *Drug Alcohol Rev* 2023; 42: 119-124.
6. Meza V, Arnold J, Díaz LA, et al. Alcohol Consumption: Medical implications, the Liver and Beyond. *Alcohol and Alcoholism* 2022; 57: 283-291.

7. https://www.paho.org/sites/default/files/AUDIT_spa.pdf

8. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/259232/WHO-NMH-NVI-17.9-eng.pdf>

9. U.S. Department of Agriculture and U.S. Department of Health and Human Services. *Dietary Guidelines for Americans, 2020-2025*. 9th ed; 2020. [DietaryGuidelines.gov](https://www.dietaryguidelines.gov)

10. GBD 2016 Alcohol collaborators. Alcohol use and burden for 195 and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2018; 392: 1015-1035.

11. <https://www.niaaa.nih.gov/alcohols-effects-health/alcohol-drinking-patterns>



Capítulo 11

**Hepatitis asociada al consumo de alcohol:
Diagnóstico, estratificación y tratamiento**

11. Hepatitis asociada al consumo de alcohol: Diagnóstico, estratificación y tratamiento

Dra. María de Fátima Higuera de la Tijera

Jefa de Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga";

Profesora Titular de la Especialidad en Gastroenterología y

Profesora Adjunta del Curso de Alta Especialidad en Hepatología Clínica y Trasplante Hepático, Facultad de Medicina,

UNAM. Investigadora Nacional Nivel 2, Sistema Nacional de Investigadores, CONAHCYT

Dr. Eraldo Jacinto Morales Mairena

Dra. Claudia Leticia Dorantes Nava

Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

Introducción

La hepatitis asociada al alcohol (HAA) se caracteriza por inflamación hepática aguda que en su forma grave condiciona falla hepática aguda sobre crónica (ACLF, por sus siglas en inglés: *Acute on Chronic Liver Failure*) y se relaciona con el consumo excesivo y prolongado de alcohol. El diagnóstico de HAA se basa actualmente en los criterios propuestos por el consorcio de hepatitis alcohólica del Instituto Nacional sobre el Abuso del Alcohol y el Alcoholismo (NIAAA).^{1,3} Aunque la prevalencia de la HAA no es bien conocida, la incidencia mundial probablemente esté aumentando, especialmente entre los adultos jóvenes entre los 20-30 años de edad.⁴

Definición

La HAA representa una condición potencialmente grave que con frecuencia se comporta como ACLF; se caracteriza por presencia de inflamación sistémica y predisposición al desarrollo de infecciones y sepsis, falla renal, encefalopatía y disfunción multiorgánica, con mortalidad elevada de 20-50% en los siguientes tres meses.⁵ La HAA se caracteriza por el desarrollo súbito de ictericia (bilirrubina sérica > 3 mg/dL), elevación de aspartato aminotransferasa (AST) y alanino aminotrasferasa (ALT) generalmente en cifras < 400 UI/L y relación AST/ALT > 1.5.^{6,7}

Los criterios diagnósticos de la HAA se muestran en la figura 1.

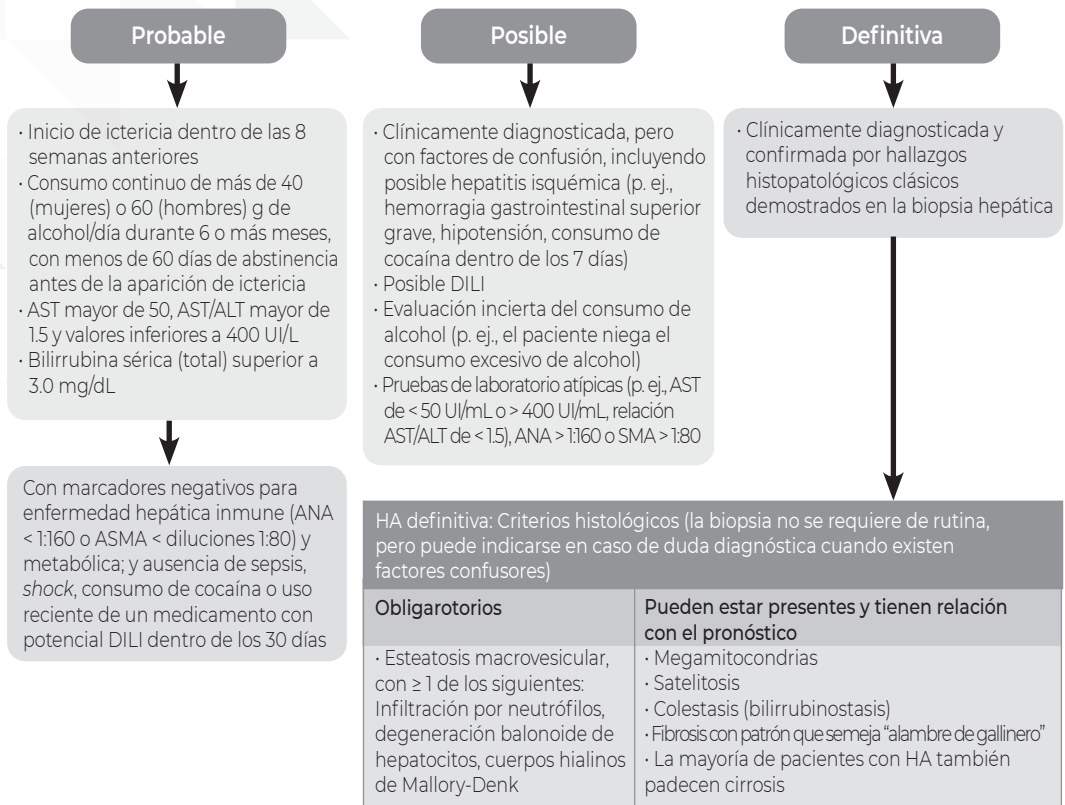
Pronóstico en la hepatitis asociada al alcohol

Diferenciar entre aquellos pacientes con HAA leve/moderada y aquellos con HAA grave es fundamental ya que los segundos, si bien tienen un peor pronóstico respecto a la supervivencia, podrían beneficiarse del tratamiento con corticosteroides (CS) a corto plazo o 28 días.⁸⁻¹¹ (Tabla 1.)

HAA leve/moderada: La historia natural de la HAA moderada no se conoce bien. Es una enfermedad frecuente con una incidencia probablemente subestimada en comparación con la forma grave. La mortalidad de la HAA moderada va de 3-7% a corto y mediano plazo, y de 13-20% al cabo de 1 año, principalmente debido a complicaciones relacionadas con el hígado, incluidas infecciones graves. La abstinencia a largo plazo es el principal objetivo del tratamiento. No se dispone de alguna otra terapia específica.¹²

HAA grave: Se manifiesta en forma de ACLF. Aquellos pacientes con función discriminante de Maddrey (FDM) ≥ 32 o *Model for End stage Liver Disease* (MELD) ≥ 21 pueden tener un beneficio a corto plazo (28 días) tras la administración de CS. En no respondedores a CS debe valorarse

Figura 1. Criterios diagnósticos de la AAH



trasplante hepático de acuerdo con los criterios específicos y experiencia de cada centro. Tiene elevada mortalidad, hasta 50% de estos pacientes pueden fallecer en el primer mes si no reciben tratamiento específico en forma oportuna.⁸⁻¹¹

Recientemente se ha demostrado que el estado funcional del paciente con HAA tiene también un impacto importante. De acuerdo con el estado funcional de Karnofsky (KPS: bueno ≥ 50 y malo < 50), un estudio demostró que la supervivencia fue de 76% en pacientes con buen KPS, en comparación con el 42.3% en pacientes con mal KPS ($p = 0.001$) a los 10 meses. La tasa de recompensación

fue mayor en el grupo con buen KPS que en el grupo con mal KPS (68% frente a 44%; $p = 0.04$). Una mayor proporción de pacientes en el grupo con buen KPS (78.9%) vs. el grupo con mal KPS (42.8%; $p = 0.03$) respondió a los CS. La supervivencia fue menor entre los no respondedores en el grupo con mal KPS (0 vs. 75%; $p = 0.01$). La proporción de pacientes que desarrollaron infecciones (36% frente a 28%; $p = 0.051$), encefalopatía hepática (EH) [36% frente a 12%; $p = 0.01$] y lesión renal aguda (LRA) [60 vs. 16%; $p < 0.001$] fue mayor en pacientes con mal KPS que en aquellos con buen KPS.¹³

Tabla 1. Principales modelos pronósticos en HAA

Score	Componentes	¿Cuándo emplearlo?	Interpretación	Limitaciones
FDM	· TP (paciente y control) · BT	Inicio	> 32 Elevada mortalidad temprana Considerar CS	Estático, no estima mortalidad a largo plazo, poco específico
MELD	· INR · BT · Creatinina · Sodio	Inicio	MELD o MELD-Na \geq 21 Elevada mortalidad temprana Considerar CS	Sobreestimación de mortalidad debido a factores externos que pueden influir en la creatinina
ABIC	· Edad · BT · INR · Creatinina	Temprano en el curso clínico si toma CS	Score > 9 Alta mortalidad Score 6.71-9 Mortalidad intermedia Score < 6.71 Bajo riesgo de mortalidad	Sólo estudiado en aquellos pacientes que ya toman CS, útil sólo para establecer el pronóstico
Lille	· BT día 0 · BT día 7 · TP seg · Creatinina	Modelo dinámico, toma en cuenta variables de inicio y cifra de bilirrubina total al día 7	Lille > 0.45 Sin respuesta a CS, mortalidad > 75%	Evalúa respuesta a CS

HAA: Hepatitis asociada al alcohol; ABIC: Age-Bilirrubin-INR-Creatinine; BT: Bilirrubina total; CS: Corticosteroides; FDM: Función discriminante de Maddrey; INR: Cociente internacional normalizado; MELD: Model for End stage Liver Disease; TP: Tiempo de protrombina

Tratamiento no farmacológico: abstinencia y nutrición

La medida no farmacológica más importante en pacientes con HAA es la abstinencia, ya que ha sido la única medida que impacta positivamente en la supervivencia a 6 meses.¹⁴ La supervivencia a diez años de los pacientes con enfermedad hepática asociada al alcohol es de 88% entre los abstinentes y de 73% entre los que vuelven a recaer en el consumo de alcohol.¹⁵

Por otro lado, asegurar un aporte nutricional adecuado es muy importante, ya que la prevalencia de desnutrición calórico-proteica en pacientes con hepatopatía alcohólica ha sido reportada entre 20-60% en pacientes ambulatorios con cirrosis alcohólica y hasta de 100% en pacientes hospitalizados con HAA. Los mecanismos de las

deficiencias nutricionales en pacientes con enfermedad hepática son multifactoriales.¹⁶ Se recomienda que la ingesta calórica sea de 20-40 kcal/kg/día y que la ingesta proteica sea de 1.0-1.5 g/kg/día, especialmente en pacientes con diagnóstico de HAA severa.¹⁴

Una revisión sistemática y metaanálisis de ensayos controlados aleatorios que compararon la terapia nutricional con placebo o ninguna intervención en pacientes con cirrosis de cualquier etiología o hepatitis alcohólica, encontró que la terapia nutricional se asoció con un beneficio estadísticamente significativo en múltiples resultados clínicos, incluida la aparición de encefalopatía hepática, infección y mortalidad. Sin embargo, todos los estudios tenían un alto riesgo de sesgo. Por tanto, todavía se necesitan datos de alta calidad

para confirmar estos hallazgos y poder guiar la selección del tipo y la duración de la terapia de apoyo nutricional.¹⁷

Tratamiento farmacológico y evaluación de respuesta

Los CS se recomiendan como terapia específica de la HAA grave (FDM \geq 32 y MELD \geq 21); desafortunadamente su beneficio es limitado pues sólo han demostrado eficacia a corto plazo (28 días) para mejorar la supervivencia.¹⁸ El beneficio de los CS se logra en pacientes dentro de la ventana de MELD entre 21-51, con un mayor beneficio con un MELD entre 25-39; sin embargo, en este estudio no se logran determinar criterios de futilidad.¹⁹ Cabe señalar que en una cohorte de 324 pacientes con HAA grave no existió diferencia entre la mortalidad a 30 días de acuerdo con la administración de prednisona, prednisona o metilprednisona.²⁰

El modelo de Lille es útil para evaluar la respuesta a los 7 días de iniciado el tratamiento con CS. Un paciente se considera respondedor si el resultado es < 0.45 y esto indica que existe un beneficio neto de continuar la terapia con CS hasta 28 días.²¹ Adicionalmente, un puntaje de Lille < 0.16 se considera una respuesta completa a CS con una supervivencia media mayor a 91% a 28 días; un puntaje de Lille entre 0.16 y < 0.56 se considera respuesta parcial con una supervivencia media de 79% (así este grupo puede también beneficiarse de continuar los CS hasta 28 días); y un puntaje de Lille > 0.56 se considera fracaso a los CS con una elevada mortalidad media de 53%,²² estos pacientes requieren ser evaluados para ofrecer otras alternativas de tratamiento, como la N-acetilcisteína,²³ metadoxina^{24,25} y factor estimulante de colonias de granulocitos,²⁶ o de acuerdo con los criterios específicos y experiencia de cada centro valorar la posibilidad de trasplante hepático.²⁷

Una importante limitante para la prescripción de CS resultan ser las diversas contraindicaciones para su empleo, dentro de las que destacan contraindicaciones absolutas como infección por virus

de hepatitis B activo o tuberculosis activa y contraindicaciones relativas como lesión renal aguda, sangrado de tubo digestivo o hepatocarcinoma, entre otras.²¹ El desarrollo de infecciones bacterianas ha sido también una preocupación asociada al uso de CS. Sin embargo, un metaanálisis demostró que la administración de antibióticos profilácticos se asoció con un menor riesgo de infección a los 30 y a 90 días, y una menor tasa de EH. Sin embargo, los antibióticos profilácticos no mejoraron la supervivencia a 90 días, la mortalidad relacionada con la sepsis, el síndrome hepatorenal (SHR) o la LRA.²⁸

Trasplante hepático y herramientas para selección específica de candidatos de bajo riesgo de recaída en consumo de alcohol

El trasplante hepático temprano se considera en la actualidad la única terapia que puede salvar la vida en pacientes con HAA grave sin respuesta a CS.²⁹ Tradicionalmente para llevar a cabo el trasplante hepático en pacientes con enfermedad hepática descompensada asociada al consumo del alcohol se debe cumplir un mínimo de 6 meses de abstinencia. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con HAA grave sin respuesta a CS no vivirá lo suficiente para cumplir con este criterio. En la actualidad existe evidencia de que este parámetro no muestra significancia en la recaída en el consumo de alcohol en pacientes trasplantados por HAA grave.³⁰⁻³⁴

Derivado de la cohorte multicéntrica del Consorcio Estadounidense de Trasplante Temprano de Hígado para la Hepatitis Alcohólica (ACCELERATE-AH) se ha propuesto el puntaje de uso sostenido de alcohol postrasplante hepático (SALT [Sustained Alcohol use post LT] score) que va del 0 hasta 11 posibles puntos que se obtienen de la sumatoria de los siguientes criterios: > 10 tragos/día en la hospitalización inicial (+ 4 puntos), múltiples intentos previos de rehabilitación (+ 4 puntos), problemas legales previos relacionados con el alcohol

(+ 2 puntos), abuso previo de sustancias ilícitas (+ 1 punto). La C estadística fue 0.76 (IC a 95%: 0.68-0.83). El puntaje SALT \geq 5 tuvo un valor predictivo positivo de 25% (IC a 95%: 10-47%) y un valor predictivo negativo de 95% (IC a 95%: 89-98%) para el consumo sostenido de alcohol después del trasplante. En la validación cruzada interna, la C estadística media fue de 0.74.³⁴

Cualquier uso de alcohol después del trasplante es motivo de preocupación, ya que se asocia con la variabilidad de los niveles de inmunosupresión, la falta de adherencia a la medicación y el rechazo celular agudo. De la cohorte ACCELERATE-AH, casi una cuarta parte (23%) notificó una reanudación temprana del alcohol, mientras que 8% tuvo un consumo intenso que comprometió la función del injerto y la supervivencia. Algunos autores muestran preocupación de que estos datos puedan representar un subregistro, ya que la cohorte era retrospectiva y carecía de una vigilancia formal del alcohol. Se ha demostrado que los programas de rehabilitación del alcohol son útiles para reducir el retorno al consumo excesivo de alcohol y para fomentar los mecanismos de afrontamiento.²⁹

Ya que no existe una forma totalmente certera de predecir quién tiene mayor riesgo de recaer en el consumo de alcohol, en la actualidad se debe considerar el trasplante hepático en pacientes con HAA grave que no tienen una respuesta positiva a los corticosteroides según un modelo de Lille $>$ 0.45, porque se ha demostrado que esta estrategia salva vidas. Sin embargo, es razonable implementar esta estrategia considerando la experiencia de cada centro y evaluando individualmente caso por caso.³⁵ Como en muchos países, en México no existe una política activa que regule el trasplante hepático en pacientes con HAA; por tanto, no existe suficiente experiencia en la realización de trasplante hepático en este grupo de pacientes.³⁶

Conclusiones

La HAA es una forma inflamatoria aguda, con afectación hepática y sistémica que en su forma leve/

moderada requiere medidas que favorezcan la abstinencia del alcohol y el soporte nutricional. La forma grave de la HAA es una forma de ACLF con elevada mortalidad y debe diagnosticarse mediante los criterios clínicos de una probable HAA propuestos por el consorcio hepatitis alcohólica del NIAAA. El diagnóstico definitivo requiere de la biopsia hepática con hallazgos típicos, no siempre es obligada, pero sí debe considerarse en presencia de potenciales factores confusores o atípicos. La HAA grave debe ser identificada a través de la FDM \geq 32 o del MELD \geq 21, donde los CS pueden mejorar la supervivencia a 28 días y el uso profiláctico de antibióticos puede reducir el desarrollo de infecciones bacterianas y EH. El modelo de Lille identifica a pacientes con falla a los CS quienes de ser posible deberían ser evaluados en centros de trasplante hepático y de no ser esto posible al menos deben ser considerados para terapias coadyuvantes, recordando siempre que las medidas de soporte vital, nutricional y abstinencia son fundamentales.

Referencias bibliográficas

1. Jepsen P, Younossi ZM. The global burden of cirrhosis: A review of disability-adjusted life-years lost and unmet needs. *Journal of hepatology* 2021; 75 (Suppl 1): S3-S13. <https://doi-org.pbid.unam.mx/2443/10.1016/j.jhep.2020.11.042>
2. Paula H, Asrani SK, Boetticher NC, et al. Alcoholic liver disease-related mortality in the United States: 1980-2003. *The American journal of gastroenterology* 2010; 105 (8): 1782-1787. <https://doi-org.pbid.unam.mx/2443/10.1038/ajg.2010.46>
3. Stein E, Cruz-Lemini M, Altamirano J, et al. Heavy daily alcohol intake at the population level predicts the weight of alcohol in cirrhosis burden worldwide. *Journal of hepatology* 2016; 65 (5): 998-1005. <https://doi-org.pbid.unam.mx/2443/10.1016/j.jhep.2016.06.018>
4. Singal AK, Arsalan A, Dunn W, et al. Alcohol-associated liver disease in the United States is associated with severe forms of disease among young, females and Hispanics. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2021; 54 (4): 451-461. <https://doi-org.pbid.unam.mx/2443/10.1111/apt.16461>
5. Michelena J, Altamirano J, Abraldes JG, et al. Systemic inflammatory response and serum lipopolysaccharide levels predict multiple organ failure and death in alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2015; 62 (3): 762-772. <https://doi-org.pbid.unam.mx/2443/10.1002/hep.27779>

6. Crabb DW, Bataller R, Chalasani NP, et al. Standard Definitions and Common Data Elements for Clinical Trials in Patients With Alcoholic Hepatitis: Recommendation From the NIAAA Alcoholic Hepatitis Consortia. *Gastroenterology* 2016; 150 (4): 785-790. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1053/j.gastro.2016.02.042>
7. Velarde-Ruiz Velasco JA, Higuera-de la Tijera MF, Castro-Narro GE, et al. The Mexican consensus on alcoholic hepatitis. Consenso Mexicano de hepatitis alcohólica. *Revista de gastroenterología de México* 2020; 85 (3): 332-353. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.rgmx.2020.04.002>
8. Bataller R, Arab JP, Shah VH. Alcohol-Associated Hepatitis. *The New England journal of medicine* 2022; 387 (26): 2436-2448. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1056/NEJMra2207599>
9. Hosseini N, Shor J, Szabo G. Alcoholic Hepatitis: A Review. *Alcohol and alcoholism* 2019; 54 (4): 408-416. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1093/alcalc/agg036>
10. Mitra A, Myers L, Ahn J. Assessing the Severity and Prognosis of Alcoholic Hepatitis. *Clinics in liver disease* 2021; 25 (3): 585-593. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.cld.2021.03.004>
11. Singal AK, Bataller R, Ahn J, et al. ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease. *The American journal of gastroenterology* 2018; 113 (2): 175-194. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1038/ajg.2017.469>
12. Clemente-Sánchez A, Oliveira-Mello A, Bataller R. Moderate Alcoholic Hepatitis. *Clinics in liver disease* 2021; 25 (3): 537-555. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.cld.2021.03.001>
13. Kulkarni AV, Venishetty S, Kumar K, et al. Impact of Karnofsky performance status on outcomes of patients with severe alcohol-associated hepatitis: a propensity-matched analysis. *Internal medicine journal* 2024; 10.1111/imj.16562. Advance online publication. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1111/imj.16562>
14. Mitchell MC, Friedman LS, McClain CJ. Medical Management of Severe Alcoholic Hepatitis: Expert Review from the Clinical Practice Updates Committee of the AGA Institute. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2017; 15 (1): 5-12. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.cgh.2016.08.047>
15. Singal AK, Mathurin P. Diagnosis and Treatment of Alcohol-Associated Liver Disease: A Review. *JAMA* 2021; 326 (2): 165-176. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1001/jama.2021.7683>
16. Singal AK, Charlton MR. Nutrition in alcoholic liver disease. *Clinics in liver disease* 2012; 16 (4): 805-826. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.cld.2012.08.009>
17. Styskel B, Natarajan Y, Kanwal F. Nutrition in Alcoholic Liver Disease: An Update. *Clinics in liver disease* 2019; 23 (1): 99-114. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.cld.2018.09.012>
18. Thursz MR, Richardson P, et al. Prednisolone or pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *The New England journal of medicine* 2015; 372 (17): 1619-1628. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1056/NEJMoal412278>
19. Arab JP, Díaz LA, Baeza N, et al. Identification of optimal therapeutic window for steroid use in severe alcohol-associated hepatitis: A worldwide study. *Journal of hepatology* 2021; 75 (5): 1026-1033. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.jhep.2021.06.019>
20. Islam AH, Díaz LA, Idalosoaga F, et al. Comparative effectiveness of different corticosteroid regimens in severe alcohol-associated hepatitis. *Hepatology communications* 2024; 8 (11): e0573. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1097/HCG.0000000000000573>
21. Singh S, Osna NA, Kharbanda KK. Treatment options for alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease: A review. *World journal of gastroenterology* 2017; 23 (36): 6549-6570. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.3748/wjg.v23.i36.6549>
22. Mathurin P, O'Grady J, Carithers RL, et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. *Gut* 2011; 60 (2): 255-260. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1136/gut.2010.224097>
23. Nguyen-Khac E, Thevenot T, Piquet MA, et al. Glucocorticoids plus N-acetylcysteine in severe alcoholic hepatitis. *The New England journal of medicine* 2011; 365 (19): 1781-1789. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1056/NEJMoal101214>
24. Higuera-de la Tijera F, Servín-Caamaño AI, Cruz-Herrera J, et al. Treatment with metadoxine and its impact on early mortality in patients with severe alcoholic hepatitis. *Annals of hepatology* 2014; 13 (3): 343-352.
25. Higuera-de la Tijera F, Servín-Caamaño AI, Serralde-Zúñiga AE, et al. Metadoxine improves the three- and six-month survival rates in patients with severe alcoholic hepatitis. *World journal of gastroenterology* 2015; 21 (16): 4975-4985. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.3748/wjg.v21.i16.4975>
26. Rathi S, Hussaini T, Yoshida EM. Granulocyte colony stimulating factor: A potential therapeutic rescue in severe alcoholic hepatitis and decompensated cirrhosis. *Annals of hepatology* 2021; 20: 100211. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.aohep.2020.04.011>
27. Mathurin P, Moreno C, Samuel D, et al. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *The New England journal of medicine* 2011; 365 (19): 1790-1800. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1056/NEJMoal105703>
28. Quek JWE, Loo JH, Jareonlapnopparat A, et al. Prophylactic antibiotics in patients with alcohol-associated hepatitis receiving steroids: A systematic review and meta-analysis. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2024; 44 (9): 2469-2476. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1111/liv.16104>
29. Jakhete N, Abutaleb A, Shetty K. Transplant in acute alcoholic hepatitis: a relative contraindication. *Current opinion in organ transplantation* 2022; 27 (2): 93-97. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1097/MOT.0000000000000974>
30. Deltenre P, Marot A, Moreno C. Outcomes After Early Liver Transplantation for Patients With Severe Alcoholic He-

patitis: Additional Evidence From a Meta-analysis. *Gastroenterology* 2019; 156 (1): 285-286. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1053/j.gastro.2018.09.057>

31. Elfeki MA, Singal AK. Early Liver Transplantation: An Evolving Therapeutic Option for Alcohol-Associated Liver Disease. *Journal of clinical and experimental hepatology* 2022; 12 (1): 3-5. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.jceh.2021.10.144>

32. Lee BP, Mehta N, Platt L, et al. Outcomes of Early Liver Transplantation for Patients With Severe Alcoholic Hepatitis. *Gastroenterology* 2018; 155 (2): 422-430.e1. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1053/j.gastro.2018.04.009>

33. Lee BP, Im CY, et al. Underestimation of Liver Transplantation for Alcoholic Hepatitis in the National Transplant Database. *Liver transplantation: official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2019; 25 (5): 706-711. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1002/lt.25448>

34. Lee BP, Vittinghoff E, Hsu C, et al. Predicting Low Risk for Sustained Alcohol Use After Early Liver Transplant for Acute Alcoholic Hepatitis: The Sustained Alcohol Use Post-Liver Transplant Score. *Hepatology* 2019; 69 (4): 1477-1487. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1002/hep.30478>

35. Im GY, Cameron AM, Lucey MR. Liver transplantation for alcoholic hepatitis. *Journal of hepatology* 2019; 70 (2): 328-334. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.jhep.2018.11.007>

36. Higuera-de-la-Tijera F, Lira-Vera JE, Morales-Gutiérrez O, et al. Alcoholic Liver Disease. *Clinical liver disease* 2022; 19 (2): 63-67. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1002/clid.116>



Capítulo 12

Colangitis biliar primaria

12. Colangitis biliar primaria

Dra. Nayelli Cointa Flores García

Dr. Abraham Ramos Pineda

Servicio de Hepatología y Trasplante Hepático del INCMNSZ

Introducción

La colangitis biliar primaria (CBP) es una enfermedad autoinmune crónica, lentamente progresiva que se caracteriza por colestasis intrahepática. Puede conducir a cirrosis e insuficiencia hepática si no se tiene un diagnóstico y tratamiento temprano apropiado. Es la más común de las patologías hepáticas autoinmunes y afecta principalmente a mujeres entre 40-70 años. El hallazgo laboratorial clásico es la elevación persistente de enzimas de colestasis (fosfatasa alcalina y gamma-glutamil transpeptidasa), así como la detección de anticuerpos antimitocondriales o anticuerpos antinucleares específicos para CBP (anti-sp100 o anti-gp210). El hallazgo histopatológico consiste en colangitis destructiva no supurativa, infiltración linfocítica alrededor de los ductos biliares y destrucción del epitelio biliar de pequeño y mediano calibre.¹

Epidemiología

La CBP tiene una incidencia global de 1.76/100 mil personas por año, y una prevalencia de 14.6/100 mil personas. Ocurre predominantemente en mujeres con un índice mujer:hombre de 9:1, que ha cambiado a 4:1 en los últimos 20 años. Los hombres con CBP suelen presentar etapas más avanzadas de hepatopatía al diagnóstico, mayor incidencia de carcinoma hepatocelular y peor pronóstico. Estados Unidos y Europa tienen una mayor incidencia y prevalencia que países de Asia-Pacífico, aunque de forma global se ha observado un incremento de la prevalencia. Lo anterior probablemente se debe a un aumento en la supervivencia, diagnóstico clínico más temprano y tratamiento con ácido ursodeoxicólico.²

Fisiopatología

En la descripción de diversos elementos de la fisiopatología, es importante recordar que el mecanismo clave para el origen de la enfermedad no se ha clarificado aún. Las células del epitelio biliar (CEB) son las principales células afectadas en las enfermedades colestásicas crónicas. De forma fisiológica, estas células producen 40% del contenido de bilis por la producción de bicarbonato por medio del intercambiador de aniones (AE2). En la CBP se ha observado un papel tanto pasivo como activo de las CEB en la fisiopatología de la enfermedad, aunque en muchos elementos de fisiopatología es difícil determinar qué proceso es causa o consecuencia.³ Por lo anterior se describirán distintos procesos en la fisiopatología de la enfermedad, sin que necesariamente sean secuenciales.

Al existir apoptosis de CEB, la reducción de la actividad de AE2 permitirá una mayor sensibilidad a apoptosis inducida por ácidos biliares.⁴ La presencia de citocinas pro-inflamatorias secretadas durante el proceso de senescencia de las CEB, provocará una sobreexpresión y localización inapropiada del complejo mitocondrial piruvato deshidrogenasa componente E2 (CPD-E2) al aumentar la expresión de microRNA-506.⁵ Lo anterior generará exposición antigénica y respuesta inmunológica humoral contra este componente mitocondrial. Posteriormente, células presentadoras de antígeno profesionales procesan vesículas apoptóticas que contienen CPD-E2, provocando la pérdida de inmuno-tolerancia. Además, la producción de las citocinas pro-inflamatorias también participará en la inducción y el reclutamiento de linfocitos CD4+.⁶

También se ha analizado el efecto pro-inflamatorio de los ácidos biliares por distintas vías. Normalmente 95% de los ácidos biliares se secreta hacia la vía biliar extrahepática por el co-transportador sodio-taurocolato (NTCP). Sin embargo, al existir una reducción del eflujo de ácidos biliares, aumenta la producción de citocinas inflamatorias por hepatocitos. El exceso de ácidos biliares puede inducir la liberación de DNA mitocondrial, iniciando una respuesta inmune innata por el receptor similar a Toll 9 (TLR-9).⁷

La disfunción de las células T es un mecanismo crucial en la CBP. Las células CD4+ subtipo Th1 son responsables de la invasión por células CD8+ de las CEB en CBP en fase temprana. Posteriormente se encuentran tres mecanismos principales por los cuales los linfocitos producen daño de las CEB: **1.** Fas/Fas-ligando; **2.** Vía del receptor de células T/Complejo mayor de histocompatibilidad, y **3.** Vía de Fas y receptor Fas. Múltiples citocinas proinflamatorias (tabla 1) están involucradas en la actividad de los linfocitos en la CBP (IL-12, IL-23, IL-17, IL-6 y otras).⁸ Una consecuencia crucial del aumento de estas citocinas es la activación de las células dendríticas que a su vez activarán a los linfocitos T hacia un fenotipo Th1 y Th17, promoviendo la producción de anticuerpos antimitocondriales (que reconocen el antígeno CPD-E2) por parte de los linfocitos B. Al formarse complejos antígeno-anticuerpo, se produce nuevamente daño celular, promoviendo un circuito de retroalimentación positiva de activación inmunológica.⁹

También se ha encontrado correlación entre distintos factores ambientales y la aparición de la enfermedad: tabaquismo, infecciones urinarias, tintes estéticos. Se ha propuesto también el mecanismo del mimetismo molecular, al existir homología entre el CPD-E2 del humano y de *Escherichia coli*, con la subsecuente producción de anticuerpos antimitocondriales. Además de la disminución de la diversidad del microbioma intestinal en pacientes con CBP, se han detectado niveles aumentados de *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas*, *Veillonella* y *Clostridium*.¹⁰

En conclusión existe una interacción de diversos mecanismos (citotoxicidad de ácidos biliares, respuesta inmune, etcétera) con la consecuencia final de necrosis de hepatocitos y apoptosis de CEB. La inmuno-fisiopatología involucra diversos mecanismos de respuesta innata y adaptativa. La destrucción e inmunogenicidad de componentes de las mitocondrias de CEB son el origen de reacciones inmunes. Todos los elementos antes descritos también dependen de múltiples factores genéticos que modifican la respuesta inmune, de los cuales aún no se tiene información suficiente.³

Presentación clínica y complicaciones

Se debe sospechar CBP en personas con alteración persistente del perfil hepático con patrón colestásico y/o síntomas incluyendo prurito o fatiga. El prurito afecta de 20-80% de los pacientes con CBP y la fatiga es el síntoma más común y debilitante de esta enfermedad, afectando a más de

Tabla 1. Citocinas proinflamatorias en la actividad de los linfocitos en la CBP

Citocina inflamatoria	Efecto inmunológico/patológico
IL-12	Diferenciación de linfocitos Th0 hacia Th1, crecimiento y función de células T
IL-23	Diferenciación de linfocitos T hacia fenotipo Th17, incremento de síntesis de IL-6, IL-17 y TGF-Beta
IL-17	Activación de células estrelladas
IL-6	Diferenciación de linfocitos T hacia fenotipo Th17

50% de los pacientes. Por otra parte, las personas con CBP tienen 3.3 veces mayor riesgo de desarrollar osteoporosis en comparación con quienes no tienen esta enfermedad.¹

La elevación de fosfatasa alcalina (FA) es típica en pacientes con CBP y se asocia con ductopenia y progresión de la enfermedad. Otra característica bioquímica es la elevación de inmunoglobulina M (IgM). Los pacientes con CBP también pueden tener elevación de las aminotransferasas (aspartato aminotransferasa [AST] y alanino aminotransferasa [ALT]), lo que refleja de cierto modo el grado de inflamación y necrosis del parénquima hepático. Es importante recordar que la colestasis tiene efecto en los lípidos, por lo que las personas con CBP pueden tener hipercolesterolemia y desarrollar xantomas y xantelasma.¹¹

Asimismo, hay hiperbilirrubinemia a medida que la CBP progresa y cuando aparece trombocitopenia, hipoalbuminemia y elevación del INR, podría significar que la enfermedad ha progresado a cirrosis hepática (CH).

Las complicaciones asociadas con CBP ocurren principalmente en pacientes con cirrosis, pero puede haber hemorragia variceal en pacientes sin cirrosis; esto es debido a que, a diferencia de otras hepatopatías, en quienes tienen CBP, se puede desarrollar hipertensión portal en fases previas a la cirrosis; la hiperplasia nodular regenerativa con obliteración de las vénulas portales puede conducir a hipertensión portal en algunos de estos pacientes, por lo que quienes tienen complicaciones derivadas de ello en ausencia de cirrosis pueden requerir manejo médico y/o endoscópico de las várices esofágicas.

Abordaje diagnóstico

El diagnóstico de CBP se hace cuando un paciente cumple al menos dos de los siguientes criterios: evidencia bioquímica de colestasis crónica, anticuerpos antimitocondriales (AMA) positivos en suero y características histológicas compatibles con CBP. Los AMA son característicos de la CBP, se detectan en más de 90% de los pacientes usando inmunofluorescencia.

Es esencial una historia clínica completa y evaluación física, estudios serológicos y ultrasonido abdominal para descartar obstrucción biliar. Los niveles elevados de FA y AMA positivos son suficientes para el diagnóstico de CBP sin necesidad de biopsia hepática.

Los anticuerpos anti-gp210 o anti-sp100 son equivalentes a los AMA positivos para el diagnóstico de CBP, pero no están disponibles de manera amplia. Asimismo, una biopsia hepática consistente con colangitis biliar primaria confirma el diagnóstico en los pacientes con AMA negativos.¹

Alteraciones histológicas. La CPB se caracteriza por inflamación crónica, no supurativa, que rodea y destruye los conductos biliares septales e interlobulillares denominado: lesiones ductales floridas. Las principales características histológicas incluyen, como se mencionó, la destrucción de los conductos biliares de forma granulomatosa. Aunque los granulomas (no caseificantes) son un hallazgo característico de la CBP, no siempre están presentes, particularmente en las fases iniciales de la enfermedad.

El daño progresivo de los conductos biliares conduce a ductopenia, inflamación y deposición de colágeno, y se puede estratificar en cuatro etapas (1-4) de la CBP (según la clasificación de Ludwig y Scheuer), en la que la etapa 4 indica la presencia de cirrosis.¹²

Tratamiento

El ácido ursodeoxicólico es el único tratamiento de primera línea aprobado para pacientes con CBP, a dosis de 13-15 mg/kg de peso. Este ácido biliar hidrofílico terciario ha demostrado mejoría en las tasas de mortalidad y/o trasplante hepático en ensayos clínicos y en cohortes grandes a nivel mundial con seguimiento de > 15 años con beneficio independiente del género, edad, etapa de la enfermedad y respuesta bioquímica.¹⁰

Hasta 40% de los pacientes con CBP tienen una respuesta inadecuada al tratamiento y 3-5% de los pacientes tienen eventos adversos inaceptables.

Por otra parte, el ácido obeticólico es un agonista selectivo del receptor X farnesoide (FXR), una opción de tratamiento aprobada de segunda línea; sin embargo, menos de 50% de los pacientes presentan una respuesta bioquímica y el prurito puede exacerbarse.

Aunque no tienen uso oficial aprobado, los fibratos como segunda línea de tratamiento han mostrado potencial para mejorar la respuesta bioquímica y disminuir el prurito en pacientes con CBP.¹

Los resultados del estudio ELATIVE, un ensayo clínico fase 3 que evaluó la eficacia y seguridad de elafibranor en pacientes con CBP, mostraron que este fármaco es también una opción efectiva de segunda línea.¹³

Conclusiones

La CBP es la enfermedad hepática autoinmune más frecuente. Los pacientes con diagnóstico temprano y tratamiento adecuado suelen tener una supervivencia comparable a la de la población general. Sin embargo, en los casos avanzados, la enfermedad puede progresar hasta la necesidad de un trasplante hepático. El control adecuado de los factores de riesgo y la implementación de tratamientos adecuados pueden mejorar de manera significativa el pronóstico y la calidad de vida de estos pacientes.

El diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno con ácido ursodeoxicólico siguen siendo la base del manejo de la colangitis biliar primaria, pero existen nuevas opciones terapéuticas de segunda línea. La identificación de nuevas opciones terapéuticas y el manejo adecuado de las

complicaciones asociadas están mejorando cada vez más el pronóstico de los pacientes con esta enfermedad autoinmune.

Referencias bibliográficas

1. Atsushi Tanaka XM. Primary biliary cholangitis. *Lancet* 2024; 1053-1066.
2. Colapietro FBA. Contemporary epidemiology of primary biliary cholangitis. *Clinical Liver Disease* 2022; 555-570.
3. Yanling Zhao SW. Primary biliary cholangitis: molecular pathogenesis perspectives and therapeutic potential of natural products. *Frontiers in Immunology* 2023; 1-11.
4. Salas JT, BJ. Ae2a,b-deficient mice develop antimitochondrial antibodies and other features resembling primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 2008; 134: 1482-1493.
5. Erice O, MG PB. MicroRNA-506 promotes primary biliary cholangitis-like features in cholangiocytes and immune activation. *Hepatology* 2018; 67: 1420-1440.
6. Kita H, IM. Cellular immune response in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2004; 28: 12-17.
7. Cai SY, OX. Bile acids initiate cholestatic liver injury by triggering a hepatocyte-specific inflammatory response. *JCI Insight* 2017; 2:e90780.
8. Yang CY, MX. IL-12/Th1 and IL-23/Th17 biliary microenvironment in primary biliary cirrhosis: implications for therapy. *Hepatology* 2014; 59: 1944-1953.
9. Arsenijevic A, SB. Galectin-3 in inflammasome activation and primary biliary cholangitis development. *International Journal of Molecular Sciences* 2020.
10. Gulamhusein AF, HG. Primary biliary cholangitis: pathogenesis and therapeutic opportunities. *Nature Reviews in Gastroenterology and Hepatology* 2020; 17: 93-110.
11. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2017; 67 (1): 145-172.
12. Hirschfield G. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2017; 67.
13. Kowdley K, et al. Efficacy and Safety of Elafibranor in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med* 2024; 390 (9): 795-805.



Capítulo 13

**Enfermedades hepáticas autoinmunes:
¿Cuáles son y en quién sospecharlas?**

13. Enfermedades hepáticas autoinmunes: ¿Cuáles son y en quién sospecharlas?

Dra. María Teresa Rizo Robles

Hospital San Ángel Inn Universidad, Ciudad de México

Las enfermedades hepáticas autoinmunes (EHA) son aquellas donde el sistema inmunitario ataca por error las células del hígado (hepatocito o el colangiocito), lo que provoca inflamación y daño hepático secundario. No se sabe exactamente porque el sistema inmunitario actúa de esta manera, pero se considera que hay interacción entre factores genéticos, ambientales y defectos en la regulación de la respuesta inmune.

Las EHA de acuerdo con sus características clínicas, bioquímicas, serológicas e histológicas, se agrupan en tres entidades:

1. Hepatitis autoinmune (HAI).
2. Colangitis biliar primaria (CBP).
3. Colangitis esclerosante primaria (CEP).

Existen otras formas menos definidas que comparten criterios, considerándose variantes atípicas, las cuales se denominan síndromes de sobreposición y son los siguientes:

- HAI/CBP.
- HAI/CEP.
- CBP/CEP.

Si bien estas enfermedades son poco frecuentes, se han reportado cambios significativos en la epidemiología, con un aumento de la incidencia y prevalencia de HAI y CEP en Europa, y un aumento de la prevalencia de CBP en Europa, América del Norte y la región de Asia y el Pacífico. Las tasas de incidencia global contemporáneas de la enfermedad por 100 mil varían de 0.4-2.39 para HAI, de 0.84-2.75 para CBP y de 0.1-4.39 para CEP.¹

Las EHA pueden coexistir con otras enfermedades autoinmunes extrahepáticas, como lupus

eritematoso sistémico, artritis reumatoide, esclerosis sistémica, siendo la enfermedad tiroidea autoinmune y el síndrome de Sjögren las afecciones más frecuentes reportadas.²

A continuación, se mencionarán aspectos relevantes de cada una de ellas.

Hepatitis autoinmune

La HAI es una enfermedad crónica caracterizada por destrucción inmunomediada de los hepatocitos que lleva a inflamación, fibrosis con progresión a cirrosis. Se presume que el origen de la enfermedad es una pérdida de tolerancia inmunológica frente a los hepatocitos inducidos por factores ambientales en personas con predisposición genética, posiblemente a través de mimetismo molecular.

La HAI afecta con mayor frecuencia a las mujeres, con una proporción hombre/mujer de 1:4. Se puede presentar en cualquier época de la vida, pero tiene dos picos de incidencia máxima: durante la adolescencia y en la cuarta década de la vida. Afecta a todas las razas y tiene presencia en todo el mundo.

El fenotipo clínico de la enfermedad puede ser extremadamente heterogéneo, desde enfermedad asintomática hasta hepatitis fulminante. La presentación de la HAI se expresa generalmente en tres patrones: hepatitis aguda, patrón insidioso y asintomática.

El inicio agudo de la HAI, cursa con elevación importante de transaminasas, con o sin ictericia y una vez descartadas todas las demás causas de lesión hepática aguda, el diagnóstico generalmente se establece con elevación de inmunoglobulinas

IgG, presencia de autoanticuerpos típicos y una histología hepática característica. Una minoría de pacientes presentan hepatitis aguda grave/subfulminante; en estos casos hasta en 30% los autoanticuerpos pueden ser negativos o a títulos bajos.

El patrón insidioso se caracteriza por síntomas inespecíficos, como cansancio, artralgias, malestar general y alteración en la bioquímica hepática predominando elevación persistente y fluctuante de transaminasas; en estadios avanzados de la enfermedad se pueden encontrar datos de insuficiencia hepática.

En la forma asintomática, el paciente no presenta signos o síntomas relacionados con el hígado y el diagnóstico se establece durante la evaluación de pruebas de función hepática alteradas de manera incidental.³

De acuerdo con el patrón de autoanticuerpos detectados, la HAI se puede clasificar en dos tipos:

- **HAI tipo 1.** Es la más frecuente (90%) y se caracteriza por la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) y/o anticuerpos antimúsculo liso (SMA). Se presenta en cualquier edad con brotes en la adolescencia y adultez entre la cuarta y sexta décadas de la vida. Se asocia con HLA DR3 y HLA DR4, con buena respuesta al tratamiento pero recaída al suspenderlo. Con menor frecuencia se detectan anticuerpos contra el antígeno hepático soluble (SLA/LP), con un curso más agresivo.⁴
- **HAI tipo 2.** Corresponde al 10% de los casos, en los que hay presencia de anticuerpos antimicrosoma de hígado y riñón (LKM-1), y/o el anticuerpo anticitosol hepático (LC1). Suele afectar a niñas preadolescentes y mujeres jóvenes. Se caracteriza por un curso agresivo y frecuentemente se presenta como hepatitis aguda grave. Es frecuente la recaída, falla a tratamiento y asociación con otras enfermedades autoinmunes.⁵

De acuerdo con lo anterior, la HAI debe considerarse como diagnóstico diferencial en pacientes adultos, sobre todo del género femenino que presentan insuficiencia hepática aguda, enfermedades

hepáticas crónicas o cirrosis. Un diagnóstico adecuado y oportuno permite iniciar de forma temprana la inmunosupresión, previniendo así la progresión de la lesión hepática.

Colangitis biliar primaria

La colangitis biliar primaria (CBP) es una enfermedad hepática crónica que se caracteriza por lesión inmunomediada de los conductos biliares de pequeño calibre (conductos biliares interlobulillares), causando colangitis linfocítica destructiva con ductopenia y colestasis progresiva que conducirá la presencia de cirrosis biliar. Se considera que una combinación de factores genéticos y ambientales, sobre todo infecciones con riesgo inmunogénico, pueden desencadenar esta enfermedad. La CBP afecta predominantemente al género femenino con una relación mujer/hombre de 9:1, aunque existen reportes actuales en los cuales está aumentando la frecuencia en el género masculino. La edad promedió de afección es entre la cuarta y sexta décadas de la vida, no se presenta en la infancia. La CBP se ha descrito en todos los grupos étnicos y existe una predisposición familiar. Aproximadamente 5% de los casos ocurre entre hermanos, y también entre madres e hijas.⁶ Esta enfermedad cursa característicamente con la presencia de anticuerpos antimitocondriales (AMA) específicos dirigidos a antígenos mitocondriales bien definidos, producidos por la pérdida de tolerancia a la subunidad E2 del complejo de piruvato deshidrogenasa mitocondrial (PDC-E2), que resulta en una lesión biliar dirigida; estos anticuerpos son únicos para CBP.

Los pacientes con CBP y sus familiares tienen una mayor incidencia de otras enfermedades autoinmunes, sobre todo, pero no exclusivamente, enfermedad tiroidea, síndrome de Sjögren, esclerodermia y enfermedad celiaca.

La CBP tiene un amplio espectro de manifestaciones clínicas, que van desde colestasis bioquímica asintomática, detectada en forma casual por alteración de las pruebas de función hepática,

principalmente elevación de la fosfatasa alcalina (FA) hasta prurito colestásico y cirrosis biliar terminal. En un grupo reducido de pacientes, sólo se detecta AMA + y no manifiestan síntomas ni cambios bioquímicos de colestasis y se considera una forma silente o preclínica de la enfermedad.

La CBP tiene una progresión lenta, aproximadamente 20 años, que lleva al desarrollo de cirrosis, con sintomatología típica que incluye prurito, fatiga, ictericia y en etapas avanzadas complicaciones de cirrosis y alteraciones bioquímicas con aumento de la fosfatasa alcalina, gamma-glutamilttransferasa, colesterol y bilirrubina. Es importante mencionar que el prurito, síntoma cardinal de esta enfermedad, afecta inicialmente a las extremidades, pero puede generalizarse, ser intenso y potencialmente debilitante con afectación de la calidad de vida de los pacientes.⁷

La patogenia del prurito en la CBP es multifactorial. Los ácidos biliares (AB) desempeñan un papel en la mediación del prurito colestásico, actúan como pruritogénicos que pueden difundirse desde la circulación sistémica a la piel, activando los receptores TGR5 de membrana plasmática de las neuronas sensoriales asociadas con el prurito. Se han propuesto mecanismos adicionales del prurito, que involucran la vía del ácido lisofosfatídico y la autotaxina. El ácido lisofosfatídico se forma a partir de la lisofosfatidilcolina por acción de la enzima autotaxina. Los niveles de autotaxina se correlacionan con la intensidad del prurito en la colestasis en comparación con pacientes sin prurito.⁸

La fatiga es otro síntoma común y debilitante de la CBP, la cual afecta a más de 50% de los pacientes, misma que no está asociada con la gravedad ni etapa avanzada de la enfermedad y también afecta la calidad de vida de los pacientes.

Se debe sospechar CBP en pacientes mujeres que presentan un patrón colestásico persistente de la bioquímica hepática o cuando presenten síntomas como prurito o fatiga, confirmar el diagnóstico e iniciar tratamiento específico y sintomático para modificar la historia natural de esta enfermedad.

Colangitis esclerosante primaria

La colangitis esclerosante primaria (CEP) es una enfermedad hepática crónica que se caracteriza por lesión inmunomediada de los conductos biliares intrahepáticos y/o extrahepáticos que condiciona inflamación y fibrosis con destrucción de los conductos biliares y formación de estenosis de los conductos afectados más fibrosis hepática progresiva, que puede culminar en cirrosis, hipertensión portal, descompensación hepática, así como colangiocarcinoma.

La prevalencia e incidencia de la CEP varía en las diversas series de diferentes regiones del mundo. Afecta principalmente a adultos entre la cuarta y quinta décadas de la vida y es menos frecuente en niños. Se presenta tanto en hombres como en mujeres, con una proporción de hombres a mujeres de 2:1 y está estrechamente relacionada con la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), siendo esta asociación una característica distintiva de la enfermedad. Se estima que 50-80% de los pacientes con CEP tienen en forma concomitante una EII, siendo más común la colitis ulcerosa (CU) que la enfermedad de Crohn (EC). El riesgo de displasia colorrectal es mayor entre pacientes con CEP y EII en comparación con aquellos con EII sin CEP.⁹

A pesar de que la CEP se considera una enfermedad inmunomediada, en la que la célula epitelial biliar es la célula atacada, no se han identificado autoanticuerpos específicos de esta enfermedad.

La CEP se clasifica en subtipos según los hallazgos colangiográficos e histológicos:

- **CEP clásica.** Con estenosis multifocal intra y extrahepática y cambios histológicos típicos de colangitis no supurativa, fibrosis periductal, reacción ductular y ductopenia.
- **CEP intrahepática.** Estenosis multifocal intrahepática, con dilatación ductal segmentada y los cambios histológicos típicos ya mencionados.
- **CEP extrahepática.** Sólo estenosis extrahepática y dilatación ductular proximal con cambios inespecíficos en estadios iniciales de la enfermedad.

- **CEP de ducto pequeño.** La vía biliar es normal, pero con cambios histológicos típicos.

En relación con la sintomatología de la CEP, puede ser asintomática en etapas iniciales de la enfermedad y sólo detectarse por hallazgo incidental de una bioquímica hepática anormal con elevación con patrón colestásico (FA y GGT), sobre todo en pacientes con EII recién diagnosticada o preexistente. En los casos con enfermedad más avanzada, los pacientes pueden cursar con dolor en el cuadrante superior derecho, prurito, fatiga, ictericia, fiebre, colangitis recurrente y pérdida de peso.

Los pacientes con CEP tienen riesgo elevado a desarrollar colangiocarcinoma (CCA). Hasta el momento no hay evidencia clara de que el riesgo de desarrollar CCA esté relacionado con la duración de la enfermedad. La incidencia de CCA es mayor en pacientes con estenosis dominante, sobre todo cuando está localizada en la región perihiliar y muy baja en la CEP de conductos pequeños.¹⁰

En pacientes con EII, se debe buscar intencionadamente la presencia de CEP, sobre todo cuando existen alteraciones sugestivas de colestasis en la bioquímica hepática; asimismo, a los pacientes con CEP la búsqueda de EII se debe de hacer rutinariamente.

Síndromes de sobreposición

El término síndrome de sobreposición se utiliza para describir formas variantes de enfermedad hepática autoinmune, las cuales se presentan con características combinadas de colestasis (CBP o CEP) en combinación con HAI, que no se ajustan con los criterios diagnósticos establecidos; en otras palabras, es la coexistencia de dos enfermedades hepáticas autoinmunes en el mismo paciente.

Estos síndromes ocurren en 3-17% de pacientes con enfermedad hepática autoinmune. La asociación más frecuente es HAI/CBP, a la cual le sigue HAI/CEP y CBP/CEP ha sido escasamente reportada en la literatura.

Las características de las enfermedades coexistentes pueden presentarse de forma simultánea o de manera consecutiva, por lo que resulta controversial aún si estos síndromes deben considerarse entidades distintas o variantes de las enfermedades primarias.

El componente de enfermedad predominante determina la naturaleza y el comportamiento del síndrome de sobreposición.²

Los pacientes con alteraciones de la bioquímica hepática, perfil inmunológico e histología con cambios inflamatorios o colestásicos fuera del fenotipo clásico y los que no responden a los esquemas de tratamiento convencionales, son los principales candidatos para evaluar la presencia de un síndrome de sobreposición. La biopsia hepática es fundamental para establecer el diagnóstico de estos síndromes.

Conclusiones

- Las EHA son aquellas donde el sistema inmunitario ataca por error a las células del hígado (hepatocito o colangiocito), lo que provoca inflamación y fibrosis que puede progresar a cirrosis hepática con sus complicaciones si no se detecta a tiempo.
- Las EHA frecuentemente coexisten con otras enfermedades autoinmunes, siendo la enfermedad tiroidea autoinmune y el síndrome de Sjögren las afecciones más encontradas.
- Las EHA son HAI, CBP y CEP.
- La HAI debe sospecharse en pacientes, sobre todo mujeres, que cursan con hepatitis aguda, hepatitis crónicas o cirrosis y en quienes se han descartado las causas más comunes.
- Se debe sospechar colangitis biliar primaria principalmente en mujeres con prurito que cursan con patrón colestásico persistente en la bioquímica hepática.
- La CEP se debe buscar intencionadamente en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y ante la presencia de estenosis de la vía biliar en que no se identifique la etiología.

Referencias bibliográficas

1. 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: 1356-1378.
2. Czaja J. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis: Current Status and Future Directions. *Gut Liver* 2016; 10: 177-203.
3. Hirschfield GM, Dyson JK, Alexander GJ, et al. The British Society of Gastroenterology/UKPBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines. *Gut* 2018; 67: 1568-1594.
4. Karlsen TH, Folseraas T, Thorburn D, et al. Primary sclerosing cholangitis-a comprehensive review. *J Hepatol* 2017; 67: 1298-1323.
5. Mack CL, Adams D, Assis DN, et al. 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* 2019; 72 (2): 671-722.
6. Tanaka A, Ma X, Takahashi A, et al. Primary biliary cholangitis. *Lancet* 2024; 404: 1053-1066.
7. Trivedi HD, Lizaola B, Tapper EB, et al. Management of Pruritus in Primary Biliary Cholangitis: A Narrative Review. *Am J Med* 2017; 130: 744.e1-744.e7.
8. Trivedi PJ, Hirschfield GM. Recent advances in clinical practice: epidemiology of autoimmune liver diseases. *Gut* 2021; 70: 1989-2003.
9. Wang CR, Tsai HW. Autoimmune liver diseases in systemic rheumatic diseases. *World J Gastroenterol* 2022; 28 (23): 2527-2635.
10. Yadav V, Irfan R, Safdar S, et al. Advances in Understanding and Managing Autoimmune Hepatitis: A Narrative Review. *Cureus* 2023; 15 (8): e43973.



Capítulo 14

**Fundamentos del diagnóstico y tratamiento de
las enfermedades hepáticas autoinmunes**

14. Fundamentos del diagnóstico y tratamiento de las enfermedades hepáticas autoinmunes

Dr. Javier Manuel Meza Cardona

Adscrito al Servicio de Gastroenterología, Hospital Español

Dra. Clara Isabel Madinaveitia Sánchez

Dr. Daniel Enrique Flores Pérez

Residentes de Gastroenterología, Hospital Español

Introducción

El presente capítulo sobre el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades hepáticas autoinmunes aborda un conjunto de trastornos crónicos caracterizados por inflamación hepática mediada por el sistema inmunológico. Estas enfermedades incluyen la hepatitis autoinmune (HAI), la colangitis biliar primaria (CBP) y la colangitis esclerosante primaria (CEP). Aunque poseen características clínicas y patológicas distintas, comparten mecanismos fisiopatológicos relacionados con la pérdida de tolerancia inmunológica y un curso progresivo hacia fibrosis y cirrosis.¹

La incidencia de estas enfermedades es rara; en México tenemos un estudio retrospectivo del 2008 al 2013 donde se encontró en biopsias hepáticas 67 pacientes con enfermedades hepáticas autoinmunes, siendo la más frecuente HAI en 56.7%, posteriormente la CBP con 25.4%, seguida del síndrome de sobreposición en 16.4% y al último la CEP con una incidencia de 1.5%.^{1,2}

Hepatitis autoinmune (HAI)

Fisiopatología y epidemiología

La HAI es una enfermedad inflamatoria crónica causada por una respuesta inmunitaria aberrante contra los hepatocitos. Su fisiopatología incluye predisposición genética asociada a los alelos HLA-DRB103 y HLA-DRB104, factores desencadenantes como infecciones virales y toxinas, así como la activación de linfocitos T que provocan inflamación

portal, infiltración linfoplasmocitaria y necrosis de interfase. La inflamación se perpetúa mediante citoquinas como TNF- α , IFN- γ e IL-17, mientras que el sistema NF- κ B amplifica la respuesta proinflamatoria.^{3,4} Epidemiológicamente, su incidencia es de 1.3-2.1 casos por cada 100 mil habitantes, predominando en mujeres jóvenes, y en México representa 56.7% de las enfermedades hepáticas autoinmunes diagnosticadas.^{2,3}

Diagnóstico

Los pacientes con HAI pueden presentar síntomas inespecíficos como fatiga e ictericia, o signos de enfermedad hepática avanzada, como ascitis y encefalopatía. El diagnóstico se basa en una combinación de hallazgos clínicos, serológicos e histológicos, siguiendo los criterios simplificados del *Autoimmune Hepatitis Group* (IAIHG, 2008). Entre los criterios, se incluyen la presencia de autoanticuerpos (ANA, SMA o LKM-1) con títulos \geq 1:80 en adultos o \geq 1:40 en niños, otorgando 2 puntos; títulos más bajos reciben 1 punto. También se evalúa la inmunoglobulina G (IgG) sérica, considerando una elevación mayor a dos veces el límite superior normal como 2 puntos, mientras que una elevación superior a 1.1 veces suma 1 punto. La histología hepática es fundamental y otorga 2 puntos si muestra inflamación portal prominente con predominio linfoplasmocítico, mientras que hallazgos compatibles pero menos específicos reciben 1 punto. Es esencial excluir otras causas, como hepatitis

viral y enfermedades metabólicas o tóxicas, lo que aporta 2 puntos. Para confirmar el diagnóstico y evaluar el grado de fibrosis, se requiere una biopsia hepática.⁵⁶

Tratamiento

El tratamiento de la HAI incluye terapia de inducción con glucocorticoides como la prednisona (0.5-1 mg/kg/día, reduciendo gradualmente hasta alcanzar dosis de mantenimiento de 5-10 mg/día) o budesonida (9 mg/día en tres tomas, preferida en pacientes sin cirrosis) y azatioprina iniciada a 1-2 mg/kg/día. En la terapia de mantenimiento, se puede utilizar azatioprina en monoterapia si se logra la remisión o micofenolato mofetil (MMF) en casos de intolerancia. Es necesario realizar monitoreos periódicos de transaminasas, IgG y hemograma cada 3 meses, además de biopsias hepáticas para confirmar remisión histológica antes de suspender el tratamiento.⁷⁻¹²

Colangitis biliar primaria (CBP)

Fisiopatología y epidemiología

La CBP es una enfermedad colestásica mediada por la destrucción progresiva de los conductos biliares intrahepáticos. Su fisiopatología incluye predisposición genética asociada a HLA-DRB1, IL12A e IL12RB2, factores ambientales como infecciones urinarias recurrentes y exposición a xenobióticos, así como alteraciones de la microbiota intestinal que presentan una menor diversidad bacteriana. La pérdida de tolerancia a la proteína PDC-E2 activa linfocitos T CD4+ y CD8+, lo que conduce a colangitis destructiva y acumulación de ácidos biliares tóxicos, perpetuando la inflamación y fibrosis. Epidemiológicamente, tiene una incidencia de 40.2 casos por cada 100 mil personas en Norteamérica y Europa, afectando principalmente a mujeres entre 40-70 años.^{3,13}

Diagnóstico

El diagnóstico incluye al menos dos de tres criterios principales: AMA positivos, elevación persistente de

fosfatasa alcalina (ALP) y gamma glutamil transpeptidasa (GGT), así como hallazgos histológicos de colangitis destructiva no supurativa. Estudios adicionales pueden incluir niveles elevados de IgM, anti-gp210 positivo en casos AMA-negativos y ecografía para descartar obstrucción biliar. La biopsia hepática es obligatoria en casos sospechosos de sobreposición.^{3,14}

Tratamiento y monitoreo

El tratamiento farmacológico incluye el uso de ácido ursodesoxicólico (UDCA) a dosis de 13-15 mg/kg/día, dividido en dos tomas. También se puede emplear ácido obeticólico (OCA), comenzando con una dosis inicial de 5 mg/día, que puede incrementarse a 10 mg/día en pacientes que no respondan adecuadamente al tratamiento inicial. Es importante realizar un monitoreo periódico, evaluando los niveles de ALP y bilirrubina cada 3 meses durante el primer año, así como la densidad ósea cada 2 años en pacientes con colestasis crónica. Además, modelos como los criterios de París I y II, el *GLOBE Score* y el *UK-PBC Risk Score* son herramientas útiles para estratificar a los pacientes según su respuesta al tratamiento inicial y predecir complicaciones hepáticas, permitiendo un manejo más individualizado (tabla 1).^{15,16}

El fenofibrato combinado con UDCA ha demostrado mejorar los resultados en pacientes con CBP que presentan una respuesta incompleta al UDCA. Este tratamiento conjunto resultó en una mejora significativa de la ALP y en un aumento de la supervivencia libre de trasplante y descompensación hepática. En cuanto a los resultados bioquímicos de Toronto, comparado con sólo 7% de los pacientes que recibieron únicamente UDCA. Sin embargo, 22% de los pacientes discontinuaron el uso de fenofibrato debido a efectos adversos como dolor abdominal y mialgias, mientras que los pacientes con cirrosis experimentaron un aumento acelerado de bilirrubina, lo que subraya la necesidad de

un monitoreo cercano en esta población. A pesar de los resultados prometedores, el estudio destacó la importancia de realizar investigaciones adicionales para validar la ALP como un criterio de respuesta para terapias con fibratos y evaluar la seguridad del fenofibrato en pacientes con enfermedad hepática avanzada. Finalmente, se sugiere que el fenofibrato podría ser más efectivo si se administra en etapas tempranas de la CBP, antes de la progresión a cirrosis, optimizando así los beneficios clínicos para estos pacientes.¹⁷

Colangitis esclerosante primaria (CEP)

Fisiopatología y epidemiología

La CEP se caracteriza por inflamación y fibrosis progresiva de los conductos biliares intrahepáticos y extrahepáticos. Su etiología incluye predisposición genética asociada a HLA-B8 y DR3, factores inmunológicos y ambientales, así como la microbiota intestinal, que desempeña un rol crítico en su fisiopatología, lo que explica su asociación con enfermedades inflamatorias intestinales (EII) en hasta 80% de los casos. La inflamación crónica causa fibrosis periductal y estenosis, resultando en el patrón característico de “collar de cuentas” observado en colangiografía. Epidemiológicamente,

es más prevalente en hombres entre 25-45 años, con una incidencia de 0.91-1.3 casos por cada 100 mil habitantes en Estados Unidos.¹⁸⁻²⁰

Diagnóstico

El diagnóstico de CEP se basa en una combinación de estudios y la identificación de sus fases clínicas. En la evaluación diagnóstica, la colangiografía desempeña un papel central, ya que revela un patrón característico de estenosis y dilataciones multifocales en las vías biliares. Los estudios de bioquímica hepática suelen mostrar elevaciones en los niveles de ALP y GGT. En casos donde se sospecha CEP de conductos pequeños o variantes, puede requerirse una biopsia hepática, que muestra fibrosis periductal con un patrón característico en “piel de cebolla”.²¹

La progresión de la CEP ocurre en cuatro fases clínicas. En la fase subclínica, los pacientes presentan evidencia colangiográfica de CEP, pero no se detectan cambios bioquímicos hepáticos, permaneciendo asintomáticos; los hallazgos suelen ser incidentales. En la fase asintomática, los pacientes desarrollan alteraciones bioquímicas, caracterizadas por elevación de fosfatasa alcalina, bilirrubinas y,

Tabla 1. Herramientas útiles para estratificar a los pacientes según su respuesta al tratamiento inicial y predecir complicaciones hepáticas

Criterios de Barcelona	Disminución de ALP > 40% o normalización después de 12 meses de tratamiento. Los respondedores tienen una supervivencia similar a la población general
Criterios de París I y II	Incorporan límites específicos para ALP, AST y bilirrubina. Una respuesta según París II (ALP $\leq 1.5 \times$ ULN y bilirrubina normal) se asocia con una supervivencia sin eventos clínicos de 100% a 5 años
GLOBE Score y UK-PBC Risk Score	Modelos continuos que consideran parámetros iniciales y tras un año de tratamiento, prediciendo con precisión la supervivencia y las complicaciones hepáticas a largo plazo

de forma variable, transaminasas. La fase sintomática se caracteriza por manifestaciones clínicas de colestasis y daño hepático, incluyendo prurito, ictericia, fatiga y síntomas de colangitis. Finalmente, la cirrosis descompensada representa la fase avanzada, marcada por el empeoramiento de los síntomas y la aparición de complicaciones graves como ascitis, encefalopatía y hemorragia variceal.²¹

Tratamiento y monitoreo

La terapia inicial para la CEP incluye el uso de UDCA a dosis de hasta 15 mg/kg/día, complementado con antibióticos como la vancomicina (125-250 mg dos veces al día) para modular la microbiota. En casos más avanzados o refractarios, se consideran tratamientos biológicos como vedolizumab o ustekinumab, mientras que el trasplante hepático se presenta como la opción definitiva para pacientes con enfermedad terminal. El monitoreo es esencial e incluye elastografía anual para evaluar fibrosis hepática y colangiografía cada 1-2 años para la detección temprana de estenosis.²²⁻²⁴

Perspectivas futuras en el manejo de las enfermedades hepáticas autoinmunes

Las perspectivas futuras se centran en el desarrollo de terapias más específicas, con menos efectos secundarios y dirigidas a mecanismos moleculares clave en la patogénesis de estas enfermedades.

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) desempeña un papel crucial en las enfermedades inflamatorias del hígado, incluida la HAI. En esta condición, las células T que producen TNF α , IFN γ e IL17 contribuyen significativamente al daño hepático. Estudios han demostrado que los linfocitos infiltrantes en el hígado de pacientes con HAI están enriquecidos con células T secretoras de estas citoquinas. Aunque el infliximab se ha utilizado como tratamiento de rescate en casos de HAI refractaria, los resultados iniciales han sido mixtos, con informes de alivio de la inflamación, pero también una

alta incidencia de complicaciones infecciosas que exige precaución en su uso.²

La búsqueda de terapias más seguras y específicas ha llevado a la investigación de nuevos candidatos terapéuticos, como la garcinona E (GE), un compuesto evaluado en el modelo de hepatitis inducida por concanavalina-A (Con-A) en ratones. Este modelo, que imita las características de la HAI humana, activa células T CD4+ y provoca la secreción de citoquinas proinflamatorias como TNF α , IFN γ e IL. Los estudios han mostrado que el pretratamiento con GE reduce significativamente los marcadores séricos (transaminasas, ALP, LDH y GGT) y las lesiones hepáticas histopatológicas inducidas por Con-A. Estos efectos hepatoprotectores parecen deberse a propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y antiapoptóticas de GE, que modulan la señalización HO-1/Nrf2 y suprimen la cascada inflamatoria mediada por NF- κ B, así como la vía de apoptosis inducida por TNF α /JNK. Estos hallazgos posicionan a GE como un candidato prometedor para el tratamiento de la HAI.

En el caso de la CBP, un ensayo clínico multinacional de fase 3 evaluó el elafibránor en pacientes con respuesta inadecuada o efectos secundarios por UDCA. Este agonista del receptor activado por proliferadores de peroxisomas alfa (PPAR α/δ) mostró una respuesta bioquímica en 51% de los pacientes tratados frente a 4% en el grupo placebo, con normalización de la fosfatasa alcalina en 15% de los casos. Sin embargo, los efectos secundarios más frecuentes incluyeron dolor abdominal, diarrea, náuseas y vómitos. Aunque estos resultados son prometedores, destacan la necesidad de equilibrar eficacia y tolerabilidad en el desarrollo de nuevos tratamientos.²³

Para la CEP, los agonistas del receptor X de farnesoide (FXR), como el ácido obeticólico, cilofexor y tropifexor, representan un grupo emergente de agentes terapéuticos. Estos compuestos están diseñados para modular el metabolismo de los ácidos biliares y han mostrado resultados alentadores en ensayos clínicos, aunque su eficacia es

mayor en CBP que en CEP. Además, los análogos del factor de crecimiento de fibroblastos 19 (FGF19) también están siendo evaluados, mostrando un potencial clínico prometedor, pero con resultados que aún necesitan optimización para la CEP.²⁴⁻²⁶

Conclusiones

Las enfermedades hepáticas autoinmunes (HAI, CBP y CEP) comparten mecanismos inmunológicos relacionados con la pérdida de tolerancia inmunológica y tienen una baja incidencia, siendo la HAI la más prevalente en México. Su diagnóstico se basa en criterios específicos para cada enfermedad, como la presencia de autoanticuerpos, hallazgos histológicos y estudios de imagen. Los tratamientos incluyen opciones farmacológicas como glucocorticoides y ácido ursodesoxicólico (UDCA), así como terapias avanzadas para casos refractarios. Nuevas terapias, como la gacirona E y los agonistas de FXR, están mostrando resultados prometedores para mejorar el manejo de estas enfermedades. Además, se destaca la importancia de iniciar el tratamiento en etapas tempranas y realizar un monitoreo regular para optimizar la respuesta y prevenir complicaciones graves.

Referencias bibliográficas

1. Valdivia-Correa B, Chablé-Montero F, Uribe, et al. Epidemiology of chronic autoimmune liver disease: A histopathological study in a third-level hospital in Mexico City. *Revista de Investigación Médica del Sur de México* 2016; 23 (1): 43-48.
2. Mercado LA, Gil-López F, Chirila RM, et al. Autoimmune Hepatitis: A Diagnostic and Therapeutic Overview. *Diagnostics (Basel)* 2024; 14 (4): 382. Doi: 10.3390/diagnostics14040382. PMID: 38396421; PMCID: PMC10887775.
3. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. *Enfermedades Digestivas y Hepáticas: Fisiopatología, Diagnóstico y Tratamiento*. 11a ed. Elsevier. 2021.
4. Mieli-Vergani G, Vergani D, Czaja AJ, et al. Autoimmune hepatitis. *Nature Reviews Disease Primers* 2018; 4: 18017. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.17>
5. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines. *Hepatology* 2020; 72 (2): 671-735.
6. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL

Clinical Practice Guidelines: Autoimmune Hepatitis. *Journal of Hepatology* 2015; 63 (5): 971-1004.

7. Cropley A, Weltman M. The use of immunosuppression in autoimmune hepatitis: A current literature review. *Clinical and Molecular Hepatology* 2017; 23 (1): 22-26. <https://doi.org/10.3350/cmh.2016.0089>
8. Reau NS, Lammert CS. Autoimmune hepatitis: Current and future therapies. *Hepatology communications* 2024; 8 (6): e0458. <https://doi.org/10.1097/HCG.0000000000000458>
9. Muratori L, Lohse AW, Lenzi M. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *BMJ (Clinical research ed.)* 2023; 380: e070201. <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-070201>
10. Snijders RJALM, Stoeltinga AEC, Gevers TJG, et al. Dutch Autoimmune Hepatitis Working Group. An open-label randomised-controlled trial of azathioprine vs. mycophenolate mofetil for the induction of remission in treatment-naïve autoimmune hepatitis. *Journal of hepatology* 2024; 80 (4): 576-585. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.11.032>
11. Plagiannakos CG, Hirschfield GM, Lytvak E, et al. Canadian Network for Autoimmune Liver Disease (CaNAL) Treatment response and clinical event-free survival in autoimmune hepatitis: A Canadian multicentre cohort study. *Journal of hepatology* 2024; 81 (2): 227-237. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.03.021>
12. Díaz-González Á, Hernández-Guerra M, et al. ColHai Registry Budesonide as first-line treatment in patients with autoimmune hepatitis seems inferior to standard prednisolone administration. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 2023; 77 (4): 1095-1105. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000018>
13. Tanaka A, Ma X, Takahashi A, et al. Primary biliary cholangitis: Review of clinical management and innovative therapies. *Lancet* 2024; 404 (10301): 1056-1068. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01303-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01303-5)
14. Lleo A, Wang GQ, Gershwin ME, et al. Primary biliary cholangitis. *The Lancet* 2020; 396 (10266): 1915-1926. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32340-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32340-8)
15. Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, et al. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 2019; 69 (1): 394-419. <https://doi.org/10.1002/hep.30145>
16. Levy C, Manns M, Hirschfield G. New Treatment Paradigms in Primary Biliary Cholangitis. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2023; 21 (8): 2076-2087. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2023.02.005>
17. Cheung AC, Lapointe-Shaw L, et al. Combined ursodeoxycholic acid (UDCA) and fenofibrate in primary biliary cholangitis patients with incomplete UDCA response may improve outcomes. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2016; 43 (2): 283-293. <https://doi.org/10.1111/apt.13465>
18. Karlsen TH, Folseraas T, Thorburn D, et al. Primary sclerosing cholangitis-A comprehensive review. *Journal of Hepatology* 2017; 67 (6): 1298-1323. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.07.022>

19. Bowlus CL, Arrivé L, Bergquist A, et al. AASLD practice guidance on primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2022. <https://doi.org/10.1002/hep.32771>
20. 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 (6): 1356-1378. <https://doi.org/10.1136/gut-jnl-2018-317993>
21. Ponsioen CY, Vrouenraets SM, Prawirodirdjo W, et al. Natural history of primary sclerosing cholangitis and prognostic value of cholangiography in a Dutch population. *Gut* 2002; 51 (4): 562-566. <https://doi.org/10.1136/gut.51.4.562>
22. Cançado GGL, Hirschfield GM. Management of primary sclerosing cholangitis: Current state-of-the-art. *Hepatology communications* 2024; 8 (12): e0590. <https://doi.org/10.1097/HCG.0000000000000590>
23. Kowdley KV, Bowlus CL, Levy C, et al. ELATIVE Study Investigators Group Efficacy and Safety of Elafibranor in Primary Biliary Cholangitis. *The New England journal of medicine* 2024; 390 (9): 795-805. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2306185>
24. Fiorucci S, Urbani C, Di Giorgio C, et al. Bile Acids-Based Therapies for Primary Sclerosing Cholangitis: Current Landscape and Future Developments. *Cells* 2024; 13 (19): 1650. <https://doi.org/10.3390/cells13191650>
25. Mazzetti M, Marconi G, Mancinelli M, et al. The Management of Cholestatic Liver Diseases: Current Therapies and Emerging New Possibilities. *Journal of clinical medicine* 2021; 10 (8): 1763. <https://doi.org/10.3390/jcm10081763>
26. Hasegawa S, Yoneda M, Kurita, et al. Cholestatic Liver Disease: Current Treatment Strategies and New Therapeutic Agents. *Drugs* 2021; 81 (10): 1181-1192. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-0154>



Capítulo 15

**Daño hepático inducido por
fármacos y herbolaria**

15. Daño hepático inducido por fármacos y herbolaria

Dr. José Antonio Velarde Ruiz Velasco

Departamento de Clínicas Médicas del Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara
Servicio de Gastroenterología, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde"

Dra. Diana Karen Tapia Calderón

Dr. Juan Manuel Aldana Ledesma

Servicio de Gastroenterología, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde"

Definiciones

Toxicidad hepática por fármacos (DILI) y herbolaria (HILI)¹⁻³

DILI intrínseco o directo. Hepatotoxicidad con potencial de afectar a cualquier individuo en grado variable, es una reacción estereotípica y dosis dependiente (p. ej.: acetaminofén).

DILI idiosincrático. Reacción hepática adversa inesperada según la acción farmacológica del medicamento administrado, afecta sólo a individuos susceptibles, menos dosis dependiente y con mayor variabilidad en el periodo de latencia, presentación y curso.

DILI indirecto. DILI causado por la acción del fármaco más que por sus propiedades tóxicas o idiosincráticas, causado por una acción indirecta del agente sobre el hígado o el sistema inmune (p. ej.: hepatitis inmunomediada).

DILI crónico. DILI con presentación aguda donde existe evidencia de persistencia del daño hepático por > 1 año después de la presentación.

HILI. Daño hepático inducido por el uso de suplementos dietarios/herbolarios (HDS).

Latencia. Tiempo desde el inicio del medicamento o HDS al inicio del DILI.

Valor de R. Es el cociente de la actividad de alanino aminotransferasa (ALT)/fosfatasa alcalina (FA), se calcula dividiendo la ALT sérica entre el límite superior de la normalidad (LSN) de la ALT y la FA sérica entre el límite superior

de la normalidad de la FA y se utiliza para identificar el patrón de alteración de la bioquímica hepática calculado con las enzimas hepáticas iniciales.

Patrón hepatocelular. Sólo la ALT está elevada ≥ 5 veces por encima del LSN o el valor de R es ≥ 5 .

Patrón colestásico. Sólo la FA está elevada ≥ 2 veces por encima del LSN o el valor de R es ≤ 2 .

Patrón mixto. Si el valor de R es > 2 y < 5 .

Síndrome de DRESS (reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos). Reacción de hipersensibilidad a fármacos que involucra múltiples órganos con manifestaciones sistémicas.

Hepatitis autoinmune inducida por fármacos. DILI agudo con marcadores histológicos y serológicos de hepatitis autoinmune.

Lavado o resolución. Tiempo del inicio del DILI hasta la normalización (o retorno al nivel basal) de las enzimas hepáticas y/o bilirrubina.

Reexposición o *rechallenge*. Nueva administración del medicamento o HDS en un paciente con DILI previo con el mismo agente.

Ley de Hy. Observación realizada por H. Zymmerman que sugiere alrededor de 10% de riesgo de mortalidad en el DILI cuando se cumplen los siguientes tres criterios: **1.** ALT o AST sérica $> 3 \times$ LSN; **2.** Bilirrubina total elevada a $> 2 \times$ LSN, sin datos iniciales de colestasis (elevación de FA sérica), y **3.** Exclusión de otras causas como hepatitis virales (A, B y C) u otra enfermedad hepática preexistente o aguda.

Aspectos epidemiológicos

Múltiples publicaciones hacen referencia a la verdadera epidemiología de la toxicidad hepática por fármacos. La lesión hepática identificada por la elevación de las enzimas hepáticas, temporalmente relacionada al inicio o suspensión de un fármaco sospechado, se ha denominado lesión hepática inducida por drogas o DILI (por sus siglas en inglés).⁴ Casi mil fármacos y diversos químicos se han reportado como hepatotóxicos durante el siglo pasado y la mayoría de los registros globales enlistan sólo algunas drogas como la causa de DILI. En un registro reciente del *Drug Induced Liver Injury Network*, de casi 900 pacientes y 190 agentes, los primeros cinco fueron causantes de 27% y los primeros 10 de más de una tercera parte de todos los casos, indicando que la mayoría de las drogas que causan lesión hepática inducida por drogas lo hacen en relativamente pequeños números.⁵

Un estudio reciente realizado por Higuera de la Tijera y cols. reportó 110 casos de DILI, de los cuales 84 (76.4%) fueron mujeres, con una media de edad de 42.6 ± 14.1 años. La mayoría de los casos tuvo un valor de *R* con patrón colestásico (39%). La frecuencia de eventos adversos fue relativamente alta con 35 pacientes (32%) con desarrollo de insuficiencia hepática aguda y una mortalidad de 10%. Los productos de herbolaria fueron los causantes de DILI en 29% de los casos, seguido de antibióticos

en 16.5%. De estos últimos las quinolonas, la ceftriaxona, la amoxicilina y el ácido clavulánico fueron los más frecuentes.⁶

Se han descrito factores de riesgo no genéticos que pueden predisponer a un individuo de presentar DILI y pueden ser propios del huésped, ambientales o relacionados con el fármaco (tabla 1). Los asociados al huésped abarcan la edad, género, desnutrición, embarazo, comorbilidades incluyendo la obesidad, diabetes *mellitus* y enfermedad hepática y las indicaciones del fármaco. Los medicamentos causantes de DILI en niños y adultos difieren con base en las indicaciones de los fármacos. La edad puede conferir susceptibilidad a tener DILI de forma droga-específica. Por ejemplo, las drogas que actúan en el sistema nervioso central y los antibióticos son los agentes causantes más frecuentes de DILI en niños; en cambio, en los adolescentes y adultos es más frecuente el DILI asociado a la administración de antibióticos como isoniazida, amoxicilina-clavulánico y nitrofurantoína.²

La hepatotoxicidad asociada al uso de HDS o HILI ha ido en aumento en los últimos años, lo que puede implicar una morbimortalidad significativa; son la segunda causa DILI en Estados Unidos. En el ensayo clínico prospectivo DILIN se reportó un incremento en los casos de HILI, casi 10% de los casos de DILI en Estados Unidos son asociados a HDS, de los cuales 60% corresponden a suplementos,

Tabla 1. Factores de riesgo DILI

Huésped	Ambientales	Asociados a fármacos
Edad	Tabaquismo	Dosis diaria
Género	Consumo de alcohol	Perfil metabólico
Embarazo	Infecciones	Efecto de clase y sensibilización cruzada
Malnutrición	Eventos inflamatorios	Interacciones farmacológicas
Obesidad Diabetes <i>mellitus</i> Comorbilidades hepáticas Indicaciones de tratamiento		Polifarmacia

como los alimenticios deportivos, *body building*, para perder peso; los que contienen extractos de té verde (*Camellia sinensis*) parecen tener un mayor riesgo de hepatotoxicidad ya que 6 de los 28 casos de HILI estuvieron asociados a este tipo de HDS.⁷

Factores genéticos asociados a DILI y HILI

Existen genes asociados con el desarrollo de DILI, que se dividen en dos grupos: los asociados al sistema inmune y los genes asociados a la absorción, detoxificación, metabolismo y excreción (ADME) involucrados en generar estrés celular.⁸

Se han estudiado diversos genes candidatos y estudios de asociación a genoma completo, dentro de los cuales su función biológica y variaciones interindividuales predisponen a objetivos de susceptibilidad para DILI. La mayoría de las asociaciones identificadas en estudios de genoma han sido variaciones genéticas en la región HLA del cromosoma 6. Algunos alelos de HLA específicos se han vinculado a mayor riesgo de DILI según el agente causal y su relación genética.⁹ Se han identificado asociaciones específicas para amoxicilina-ácido clavulánico con HLA HLA-A*02:01, DRB1*15:01 y DQB1*06:02, así como para otros fármacos descritos en la tabla 2.^{9,10}

Las variaciones asociadas a ADME no son tan fuertes como las HLA, pero la importancia de estas radica

en su asociación con efectos adversos farmacológicos a nivel molecular y generación de metabolitos reactivos. Se han descrito variaciones ADME con SLCO1B1 y NAT2, dentro de las cuales se han reportado casos asociados a uso de metamazol y también han tenido rol en DILI asociado a uso de antituberculosos y amoxicilina-ácido clavulánico.⁸

La identificación de genes asociados en la práctica clínica y reducción de los casos de DILI es limitada y algunos poseen valor positivo predictivo bajo. Sin embargo, con algunos fármacos como abacavir se indica el examen genético previo a la prescripción por reacciones de hipersensibilidad asociadas a variantes de HLA.⁹ Existe además asociación con variantes no-HLA donde se ha descrito modificaciones del PTPN22, que juega un rol en la activación del sistema inmune.⁸

Rumbo al diagnóstico

El diagnóstico de DILI continúa siendo un diagnóstico de exclusión, basado principalmente en una historia clínica detallada y exámenes de laboratorio, estudios de imagen e incluso la realización en algunos casos de biopsia hepática. Es importante interrogar la temporalidad de la administración de los fármacos o HDS, sobre todo aquellos que se hayan iniciado en los últimos 6 meses, aunque existen algunos componentes con periodos de latencia prolongados como la nitrofurantoína, minociclina y estatinas²

Tabla 2. Asociación genética de fármacos de uso común causantes de DILI

Fármaco	Locus
Amoxicilina-clavulanato	HLA A*02:01 HLA DRB1*15:01-DQB1*06:02
Fenofibrato, terbinafina	HLA A*33:01
Minociclina	HLA B*35:02
Estatinas	rs116561224
Rifampicina	FAM65B, rs10946737
Efavirenz	ERN1, rs199650082

El abordaje diagnóstico puede realizarse de acuerdo con el tipo de alteración de la bioquímica hepática inicial, utilizando el valor de *R* para definir el tipo de alteración predominante (hepatocelular, colestásico o mixto).¹ En caso de un daño con patrón hepatocelular, se deben descartar todas las causas de hepatitis aguda como las hepatitis virales (A,B,C,E), hepatitis autoinmune, isquemia hepática, síndrome de Budd-Chiari, enfermedad de Wilson, hepatitis relacionada con el consumo de alcohol y realizar un estudio de imagen para descartar enfermedad hepática crónica.²

En los casos con alteración de predominio colestásico, es necesario descartar obstrucción de la vía biliar intra y extrahepática, enfermedades litiasicas de la vía biliar o malignidad con los estudios de

imagen, así como enfermedades colestásicas de la vía biliar como la colangitis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria y colangiopatía asociada a enfermedad por IgG4, entre otras.²

Indicaciones de biopsia y utilidad de la histología en DILI

La biopsia hepática no es obligatoria en la evaluación de DILI. La frecuencia con la que una biopsia hepática establece un diagnóstico definitivo es baja, aunque puede ser útil para descartar un diagnóstico alternativo. Se han definido distintos fenotipos con características histológicas que se asocian con diferentes tipos de fármacos; estos fenotipos y sus claves histológicas se describen en la tabla 3.

Tabla 3. Fenotipos y claves histopatológicas en DILI

Fenotipo	Claves histológicas	Fármacos
Hígado graso agudo con acidosis láctica	Esteatosis hepática macrovesicular	Didanosina, fialuridina, valproato
Necrosis hepática aguda	Colapso y necrosis del parénquima hepático	Isoniazida, niacina
Hepatitis similar a autoinmune	Células plasmáticas y hepatitis de interfase	Nitrofurantoína, minociclina
Colestasis blanda	Balonización de hepatocitos con mínima inflamación	Esteroides anabólicos
Hepatitis colestásica	Balonización de hepatocitos con inflamación	Fenitoina, amoxicilina-clavulanato
Fibrosis/cirrosis	Colagenización hepática con mínima inflamación	Metotrexate, amiodarona
Hepatitis inmunoalérgica	Infiltrado eosinofílico	Trimetoprim-sulfametoxazol
Regeneración nodular	Nódulos hepáticos micro o macroscópicos	Azatioprina, oxaliplatino
Hígado graso no alcohólico	Macro y microesteatosis, balonización de hepatocitos e inflamación periportal	Tamoxifeno
Síndrome de obstrucción sinusoidal	Inflamación con obliteración de las venas centrales	Busulfan
Síndrome de conductos biliares evanescentes	Escasez de conductos biliares interlobulares	Sulfonamidas, beta-lactámicos

El Colegio Americano de Gastroenterología ha definido las indicaciones para biopsia en casos de sospecha de DILI, las cuales se describen a continuación:²¹

- Sospecha de hepatitis autoinmune.
- Incremento constante de las transaminasas/bilirrubina o empeoramiento de la función hepática posterior a la suspensión de agente sospechoso.
- Ausencia de disminución de alanino-amino-transferasa (ALT) en al menos 50% a los 30-60 días después de la suspensión del fármaco en casos de DILI hepatocelular o si la fosfatasa alcalina no ha disminuido un 50% a los 180 días en casos de enfermedad colestásica.
- Necesidad de reiniciar el tratamiento.
- Persistencia de alteraciones en la bioquímica hepática posterior a los 180 días, asociadas con síntomas (p. ej., prurito) o signos (p. ej., ictericia y hepatomegalia), para descartar la presencia de enfermedad hepática crónica o DILI crónico.

Evaluación de causalidad

Existen escalas de causalidad para determinar la asociación entre el daño hepático y el fármaco administrado, que permiten orientar el diagnóstico de forma más objetiva y poder aplicarse de forma reproducible en todos los casos sin sustituir el criterio clínico.¹²

Dentro de los modelos de causalidad más utilizados y validados se encuentran el *Roussel-Uclaf Causality Assessment Method* (RUCAM), la *Clinical Diagnostic Scale* (CDS) y la puntuación DDW-J, la cual ha sido publicada únicamente en idioma japonés.¹³

Estas escalas utilizan variables similares con sistemas de puntuación asignados que permiten valorar la probabilidad de DILI según cada caso. Las categorías que toman en cuenta son la temporalidad de administración del fármaco y la injuria hepática, hepatotoxicidad conocida, factores de riesgo, medicamentos concomitantes, la re-exposición o *rechallenge* (por denominación en inglés), que consiste en administrar nuevamente el fármaco sospechoso y evaluar la respuesta bioquímica.^{4,13}

Se ha propuesto que una evaluación de la causalidad con un método estructurado basado en el proceso de la opinión de expertos (sistema de puntaje de causalidad DILIN), enfocada en datos clínicos y laboratoriales detallados podría ser de mayor utilidad que los sistemas de causalidad clásicos como el RUCAM, donde puede haber algunas ambigüedades en cómo evaluar ciertas secciones. En un ensayo clínico realizado por Rockey y cols., el abordaje RUCAM tuvo una mayor frecuencia de resultados con poca probabilidad en la evaluación de causalidad en comparación con el sistema de puntaje de causalidad DILIN.¹⁴

Recientemente se ha propuesto un nuevo modelo conocido como RECAM (*Revised Electronic Causality Assessment Method*), el cual está basado en la puntuación del RUCAM; sin embargo, contiene modificaciones que permiten una valoración más clara y objetiva que el modelo tradicional con un AUROC de 0.89.^{15,16}

LiverTox[®] es una base de datos completa desarrollada bajo los auspicios de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos y el Instituto Nacional de Diabetes, Enfermedades Digestivas y Renales, disponible en línea (<http://livertox.nlm.nih.gov>), la cual proporciona información actualizada y de fácil acceso sobre el diagnóstico, la causa, la frecuencia y los patrones de lesión hepática atribuible a medicamentos, con datos sobre más de 1,124 compuestos diferentes.¹

Tratamiento

El paso inicial para el tratamiento es el retiro del fármaco causante del daño hepático, lo cual resulta esencial para prevenir la progresión del daño y valorar según la gravedad o presencia de datos de falla hepática la necesidad de monitorización ambulatoria u hospitalización. Se han evaluado diversas opciones terapéuticas, las cuales han mostrado beneficio en el tratamiento. Sin embargo, no hay suficientes datos que sugieran un cambio en el curso natural de la enfermedad.¹⁷ Tras el retiro del fármaco la mayoría de casos resuelven de

forma espontánea. No obstante, pueden aparecer síntomas como prurito, que se puede manejar con antihistamínicos como hidroxizina o difenhidramina, además de considerar el uso de colestiramina. Se puede valorar dentro de las medidas generales el uso de silimarina, aunque todavía su rol en el caso de DILI no está muy claro.²

La N-Acetilcisteína (NAC), conocida como antídoto para hepatotoxicidad por acetaminofén, también ha sido propuesta como alternativa terapéutica ya que ha demostrado en estudios mejor supervivencia, sobre todo en casos de falla hepática aguda en estadios tempranos por DILI idiosincrático no inducido por acetaminofén.¹⁷ Algunos casos de DILI han mostrado mejoría de niveles de transaminasas y del INR tras el uso de NAC con un periodo de tiempo de hasta dos semanas.¹⁸

Los corticosteroides han mostrado beneficio en casos de DILI asociado a uso de inhibidores de punto de control inmunitario en casos moderado a severo, con el uso de prednisona 0.5-1 mg/kg/día disminuyendo la dosis de forma escalonada durante al menos 4 semanas. También se han utilizado en casos de daño hepático por otros agentes como inhibidores del factor de necrosis tumoral especialmente en el caso de elevación prolongada de transaminasas o aparición de ictericia.¹²

El uso de ácido ursodesoxicólico no se ha comprobado en ensayos controlados. Sin embargo, ha demostrado beneficio en injuria hepática de tipo colestasis y se ha utilizado además en caso de colestasis crónica posterior a DILI.¹

El uso de L-carnitina ha demostrado revertir encefalopatía hepática y beneficios en el tratamiento de hepatotoxicidad por valproato.¹⁸

El uso de colestiramina por un periodo corto de dos semanas disminuye la hepatotoxicidad inducida por fármacos selectos como la leflunomida.¹

La falla hepática aguda es una emergencia médica que compromete la vida del paciente y es ocasionada mayormente por intoxicación por paracetamol, seguido de drogas antituberculosas. Sin embargo, hasta 8-11% de DILI idiosincrático

puede tener esta presentación clínica. El trasplante hepático tiene beneficio de supervivencia en estos casos de hasta 80% en 5 años y otras alternativas no específicas como la diálisis con albúmina y el intercambio de plasma de alto volumen pueden mejorar los parámetros hepáticos, pero se necesitan más estudios para demostrar beneficios en la supervivencia.¹⁸

Conclusiones

DILI y HILI representan una gran complejidad diagnóstica. La falta de biomarcadores específicos y la heterogeneidad en las presentaciones clínicas hacen que el diagnóstico sea un desafío. Herramientas como la escala RUCAM son útiles, pero se requiere una evaluación cuidadosa para excluir otras causas de daño hepático. DILI resulta de la interacción de factores genéticos, ambientales y características específicas del fármaco, incluyendo metabolitos tóxicos generados principalmente por el sistema CYP450. Estos desencadenan estrés oxidativo, daño mitocondrial y respuestas inmunitarias, amplificando la lesión celular. La suspensión inmediata del fármaco sospechoso es crucial para prevenir la progresión del daño hepático. La comprensión de los mecanismos subyacentes, así como el desarrollo de biomarcadores específicos, son áreas clave para mejorar el diagnóstico, manejo y pronóstico de DILI.

Referencias bibliográficas

1. Andrade RJ, Aithal GP, Björnsson ES, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol* 2019; 70 (6): 1222-1261.
2. Chalasani NP, Maddur H, Russo MW, et al. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury. *Am J Gastroenterol* 2021; 116 (5): 878-898.
3. Hoofnagle JH, Björnsson ES. Drug-Induced Liver Injury-Types and Phenotypes. *N Engl J Med* 2019; 381 (3): 264-273.
4. Hunt CM, Papay JI, Stanulovic V, et al. Drug rechallenge following drug-induced liver injury. *Hepatology* 2017; 66 (2): 646-654.
5. Lewis JH. The Art and Science of Diagnosing and Managing Drug-induced Liver Injury in 2015 and Beyond. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13 (12): 2173-2189.e8.
6. Higuera-de la Tijera F, Servín-Caamaño A. Gastroenterología

de México Sesión de trabajos libres orales. *Rev Gastroenterol México* 2018; 83 (Supl 2): 9-13.

7. Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, et al. Causes, Clinical Features, and Outcomes From a Prospective Study of Drug-Induced Liver Injury in the United States. *Gastroenterology* 2008; 135 (6): 1924-1934.

8. Stolz A. Newly identified genetic variants associated with idiosyncratic drug-induced liver injury. *Curr Opin Gastroenterol* 2022; 38 (3): 230-238.

9. Stephens C, Andrade RJ. Genetic Predisposition to Drug-Induced Liver Injury. *Clin Liver Dis* 2020; 24 (1): 11-23.

10. Garcia-Cortes M, Robles-Diaz M, Stephens C, et al. Drug induced liver injury: an update. *Arch Toxicol* 2020; 94 (10): 3381-3407.

11. Hayashi PH, Fontana RJ. Clinical Features, Diagnosis, and Natural History of Drug-Induced Liver Injury. *Semin Liver Dis* 2014; 34 (2): 134-144.

12. Björnsson HK, Björnsson ES. Drug-induced liver injury: Pathogenesis, epidemiology, clinical features, and practical management. *Eur J Intern Med* 2022; 97: 26-31.

13. Tillmann HL, Suzuki A, Barnhart HX, et al. Tools for causality assessment in drug-induced liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2019; 35 (3): 183-190.

14. Rockey DC, Seeff LB, Rochon J, et al. Causality Assessment in Drug-Induced Liver Injury Using a Structured Expert Opinion Process: Comparison to the Roussel-Uclaf Causality Assessment Method. *Hepatology* 2010; 51 (6): 2117-2126.

15. Hayashi PH, Lucena MI, Fontana RJ. RECAM: A New and Improved, Computerized Causality Assessment Tool for DILI Diagnosis. *Am J Gastroenterol* 2022; 117 (9): 1387-1389.

16. Hayashi PH, Lucena MI, Fontana RJ, et al. A revised electronic version of RUCAM for the diagnosis of DILI. *Hepatology* 2022; 76 (1): 18-31.

17. Björnsson ES. Clinical management of patients with drug-induced liver injury (DILI). *United Eur Gastroenterol J* 2021; 9 (7): 781-786.

18. Devarbhavi H, Aithal G, Treeprasertsuk S, et al. Drug-induced liver injury: Asia Pacific Association of Study of Liver consensus guidelines. *Hepatol Int* 2021; 15 (2): 258-282.



Capítulo 16

Abordaje de los tumores hepáticos

16. Abordaje de los tumores hepáticos

Dr. Mauricio Castillo Barradas

Dra. Ma. Cristina Bernardino del Río

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

Introducción

Los tumores hepáticos representan un dilema común, muchos de ellos son identificados por estudios de imagen solicitados debido a algún síntoma inespecífico como dolor, signos clínicos o por hallazgos analíticos.¹⁻⁴ Los tumores pueden originarse de los hepatocitos, del epitelio de los conductos biliares, del tejido mesenquimatoso o por propagación de tumores primarios de órganos adyacentes o remotos.^{1,5} En este capítulo abordaremos los más comunes de ellos.

Tumores benignos

Hemangioma hepático (HH)

Generalidades. Es el tumor hepático benigno más común; con una prevalencia en la población general de 0.4-20%, predomina en mujeres de entre 30-50 años, generalmente son únicos, la mayoría menores de 4 cm considerándose gigantes con un diámetro > 6-10 cm.⁶ Pueden presentar diversos grados de fibrosis, calcificaciones o necrosis. Generalmente asintomáticos, pero pueden cursar con dolor abdominal, malestar en el cuadrante superior derecho, sensación de plenitud gástrica, náusea, vómito, anorexia o saciedad precoz. La rotura espontánea es excepcional. El síndrome de Kasabach-Merritt (SKM) hace referencia a cualquier lesión vascular, en este caso HH, asociada a trombocitopenia e hipofibrinogenemia, coagulopatía de consumo y púrpura (se relaciona con mayor frecuencia a HH > 5 cm).^{3,7,8}

Diagnóstico y tratamiento. Las pruebas de función hepática habitualmente son normales, excepto en los casos de trombosis, hemorragia o compresión de la vía biliar. El diagnóstico muchas

veces se realiza de manera casual al realizar estudios de imagen (cuadro 1) por algún otro motivo. En cuanto al tratamiento se prefiere sea conservador. Es muy poco frecuente que esté indicada la extirpación quirúrgica, en presencia de un SKM (requiere embolización percutánea), así como un tratamiento médico con corticosteroides o vincristina. Excepcionalmente, en tumores irreseccables amplios, grandes o con complicaciones, puede estar indicado el trasplante hepático. El hemoperitoneo secundario a la rotura puede tratarse mediante embolización de la arteria hepática, ya que controla la hemorragia aguda y los síntomas.^{3,7,8}

Recomendaciones para el diagnóstico y seguimiento del HH:

- **Imagen típica por ultrasonido (US) en paciente asintomático.** US c/6-12 meses, por 2 años. Si no hay cambios clínicos ni morfológicos, interrumpir seguimiento.
- **Imagen atípica en paciente asintomático.** Vigilancia clínica y seguimiento por US c/3 meses o valoración con tomografía (TC) o resonancia magnética (RM).
- **Imagen típica o atípica en paciente oncológico o con hepatopatía crónica.** Valoración con TC o RM con contraste preferentemente hepatoespecífico (p. ej.: ácido gadoxético).
- En pacientes con HH el embarazo y los anticonceptivos orales no están contraindicados.

Hiperplasia nodular focal (HNF)

Generalidades. Es el segundo tumor benigno más frecuente del hígado. Son lesiones lobuladas, bien circunscritas que habitualmente tienen cicatriz central (50%). El tamaño promedio es de 3-5 cm

(aunque pueden ser mayores).^{1,3,8} Por lo general son únicos (70-80%) y asintomáticos, ocasionalmente hay síntomas inespecíficos. Predomina en mujeres en una relación 9:1 con una media de edad entre 35-50 años. Se asocian a la presencia de HH en 20% y en menor medida a adenomas.³ Puede asociarse a otros trastornos como la telangiectasia hemorrágica hereditaria. El uso de anticonceptivos no induce su formación, pero puede inducir su crecimiento.

Diagnóstico. De manera casual, al realizar algún estudio de imagen (cuadro 1) por algún otro motivo. Las pruebas de función hepática suelen ser normales, síntomas inespecíficos.

Tratamiento y seguimiento. No es necesario un seguimiento, a menos que haya una hepatopatía vascular subyacente; durante el embarazo se sugiere US para valorar crecimiento, de demostrarse el mismo se recomienda realizar TC o RM.³ Aunque es una recomendación condicional y con bajo grado de evidencia, se sugiere un control por ultrasonido anual por 2-3 años, sobre todo en mujeres que deseen seguir utilizando anticonceptivos orales.^{3,9}

Adenoma hepático (AH)

Generalidades. Tumor epitelial benigno raro.⁷ Generalmente son únicos (70-80%) con un tamaño entre unos milímetros a 30 cm, a veces pedunculados. Son más frecuentes en mujeres entre 35-40 años, en una proporción mujer-hombre de 10:1.¹⁰ Con una marcada relación con la toma de anticonceptivos a largo plazo (aumento de 30-40 veces en la incidencia), observando una regresión tumoral ocasional al retirar estos fármacos.¹¹ También asociados al uso de esteroides androgénicos anabolizantes como tratamiento de anemia aplásica o la hemoglobinuria paroxística nocturna, así como en los culturistas. Otras asociaciones raras son: ovario poliquístico, síndrome de Klinefelter, diabetes de inicio en la madurez de tipo 3 (MODY3), betatalasemia, hemocromatosis, síndrome de McCune Albright y enfermedad de almacenamiento de glucógeno de tipo I, III y IV (estas ameritan seguimiento por

US anual entre los 0-10 años y c/2 años a partir de los 10 años). Existe aumento de la prevalencia asociada a síndrome metabólico.³

Diagnóstico. Mayormente asintomáticos, pero pueden presentar síntomas inespecíficos; asimismo, no tienen un patrón específico por estudios de imagen (cuadro 1), ameritando biopsia cuando dichos estudios no son concluyentes, misma que se considera necesaria para tomar decisiones de tratamiento.^{3,8} Existe rotura espontánea entre el 8-12% de los casos y de forma poco frecuente presentan riesgo de malignización; dicho riesgo va de la mano con el fenotipo y tamaño del adenoma.

Tratamiento. En hombres se recomienda la resección sea cual sea su tamaño, por mayor riesgo de malignización. En mujeres se recomienda resección en lesiones \geq 5 cm o seguimiento por TC o RM c/6-12 meses. La duración del monitoreo se basa en el patrón de crecimiento de la lesión, en lesiones menores se recomienda evaluación anual. En el embarazo se sugiere realización de pruebas de función hepática y US, si existe alteración bioquímica o crecimiento de la lesión se sugiere RM. Un adenoma con hemorragia e inestabilidad hemodinámica debe ser objeto de embolización y la presencia de una lesión viable residual en un examen de imagen de seguimiento constituye una indicación para la resección.³

El tratamiento quirúrgico se recomienda en pacientes que persistan con lesiones mayores a 5 cm aún a pesar de suspensión de anticonceptivos. La quimioembolización transarterial es el manejo inicial para aquellos pacientes con hemorragia intralesional.^{12,13}

Tumores malignos Hepatocarcinoma (HCC)

Generalidades. Es el tumor primario maligno más frecuente del hígado, a nivel global es el sexto cáncer más frecuente y la quinta causa de muerte por cáncer,¹⁴ siendo la cirrosis la causa más frecuente y de esta sus principales causas son: hepatitis virales (hepatitis B y C), hepatopatía por alcohol y la esteatosis hepática metabólica/esteatohepatitis metabólica

(MASLD/MASH, por sus siglas en inglés),¹⁴⁻¹⁶ aunque en el caso de la infección por virus de hepatitis B y MASLD/MASH se puede desarrollar sin cirrosis previa.

Diagnóstico. En el contexto de pacientes con cirrosis hepática el escrutinio de elección es mediante US y determinación de alfafetoproteína (AFP), c/6 meses. La TC y RM tienen una sensibilidad entre 55-91% y especificidad entre 77-96% en la detección de HCC. Tanto la guía americana como la europea refieren que una lesión ocupante de espacio hepático > 2 cm con un típico patrón vascular (basados en la clasificación LIRADS [tabla 1]) por TC o RM puede ser considerado como HCC; sin embargo, para aquellas lesiones entre 1-2 cm el diagnóstico de HCC sin biopsia requiere confirmación del típico patrón vascular mediante ambas modalidades (cuadro 1).¹⁴ Para las lesiones menores de 1 cm que no muestran el patrón típico por TC o RM se prefiere seguimiento con US c/3 meses por 2 años; en caso de no aumento de tamaño o cambio en las características el seguimiento podrá ser c/6 meses. Si bien no es diagnóstica, la determinación de AFP mayor a 200 ng/mL es bastante orientadora.

Tratamiento. Depende de varios factores (tamaño, número de lesiones, invasión vascular o a otros órganos, funcionalidad del paciente y función

hepática-escala de *Child Pugh*) y, de acuerdo con ello, se toma la decisión terapéutica siguiendo como referencia la clasificación de Barcelona modificada para HCC.¹⁴⁻¹⁶

Metástasis hepáticas (MH)

Son las lesiones malignas más frecuentes del hígado, aproximadamente 35-40% de los tumores de cuerpo tienen esta diseminación, siendo el segundo lugar más común de depósito de células malignas después de los nódulos linfáticos. Bioquímicamente el antígeno carcinoembrionario (ACE) puede estar elevado en las MH de cáncer colorrectal (CRC) hasta en 90% y el Ca-125 en MH de páncreas y ovario. Las características radiológicas pueden ser muy variables (cuadro 1).

Las MH de melanoma, tumores de células de los islotes pancreáticos, carcinoma de tiroides, tumores carcinoides, neuroendócrinos y carcinoma de células renales pueden ser hipervasculares. Las MH del estómago, páncreas, mama, pulmón y colon son hipovasculares.

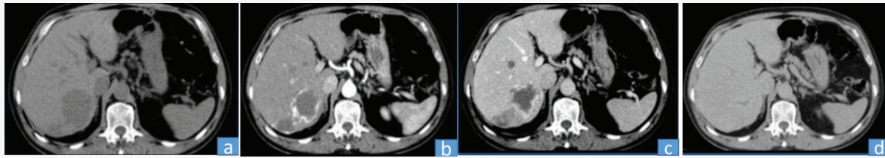
Generalmente son buscadas intencionalmente en estudios de extensión para estadificación de otros tumores, o como hallazgo incidental al realizar estudios de imagen por síntomas inespecíficos (dolor, pérdida de peso, ictericia, entre otros) o por alteración de la bioquímica hepática.

Tabla 1. Clasificación de LIRADS (*Liver Imaging Reporting and Data System*-sistema de datos y reporte de imágenes del hígado) para estudios de imagen (TC y RM)

LR-NC	No categorizable
LR-1	Definitivamente benigno
LR-2	Probablemente benigno
LR-3	Riesgo intermedio de ser maligno
LR-4	Probablemente HCC
LR-5	Definitivamente HCC
LR-TIV	Tumor invade vena
LR-M	Maligno probable o definitivamente, no necesariamente HCC

Cuadro 1. Tumores hepáticos más comunes (benignos y malignos)

Tumores benignos			
Tumor	Ultrasonido	Tomografía-fases	Resonancia
Hemangioma	Lesión hiperecogénica, bien definida, heterogénea. Puede haber septos US Doppler: se observa un anillo periférico c/vasos intranodulares y con centro "avascular"	Simple: hipodenso y bien definido Arterial: reforzamiento periférico, isodensa con la aorta Portal: persiste realce periférico, en mayor medida que en la fase arterial (llenado centrípeto). En lesiones pequeñas puede presentarse un llenado completo de la lesión Tardía: persiste reforzamiento centrípeto o isodensa al parénquima	T1: hipointensa T2: hiperintensa Refuerza con gadolinio en forma semejante a la TAC Gammagrama: lesión hipoperfundida en forma temprana e hiperperfundida en forma tardía



Imágenes de TC: a: fase simple, b: fase arterial, c: fase portal, d: fase tardía

Tumor	Ultrasonido	Tomografía-fases	Resonancia
Hiperplasia nodular focal	Imagen bien delimitada hiper o isoecoica; 20% tiene una banda hiperecoica central (cicatriz central) US Doppler: aumento del flujo en forma radial	Simple: lesión hipo o isodensa bien delimitada, homogénea Arterial: realce homogéneo con la arteria central excepto la cicatriz Portal: continúa hiperdensa Tardía: cicatriz central hiperdensa y resto isodenso	T1: iso o hipointenso T2: hiperintenso

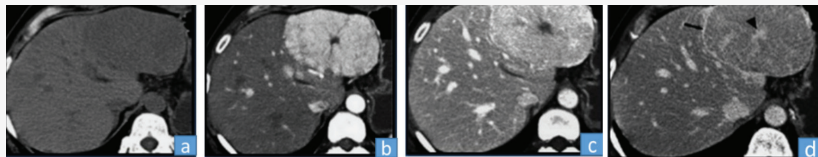
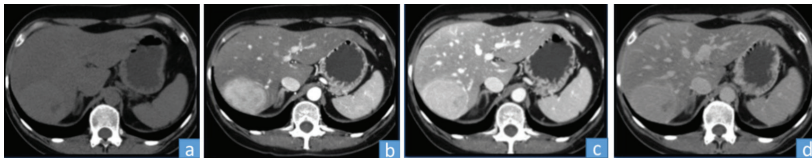


Imagen de TC de HNF en fase: a: simple, b: arterial, c: portal, d: equilibrio en donde la punta de flecha señala la cicatriz central hiperdensa

(Continúa en la página siguiente)

(Continúa de la página anterior)

Tumor	Ultrasonido	Tomografía-fases	Resonancia
Adenoma	Tiene cápsula NO hay un patrón específico (lesión heterogénea) Pueden existir áreas de necrosis	Simple: lesión isodensa o ligeramente hipodensa respecto del parénquima hepático. Heterogénea Arterial: hiperdensa con realce periférico importante Portal: hiper o isodensa Tardía: iso o hipodensa	T1: hipointenso T2: hiperintenso En arteriografía: imagen en rueda de carreta



Imágenes de TC de un AH en fase: a: simple, b: arterial, c: portal, d: equilibrio o tardía

Tumores malignos

Tumor	Ultrasonido	Tomografía-fases	Resonancia
Hepatocarcinoma	Lesión heterogénea, de ecogenicidad variable ya que puede tener áreas de hemorragia o necrosis Mal delimitada, hipervascularizada a la aplicación de <i>doppler color</i>	Simple: lesión hipodensa (10% mostrará calcificaciones) Arterial: realce heterogéneo (en lesiones menores a 1.5 cm puede ser un realce homogéneo) Portal: lesión hipo o isodensa al parénquima hepático (lavado rápido del contraste) Tardía: lesión hipodensa. Se puede observar realce de la pseudocápsula que presentan algunos tumores	T1: hipointensos T2: hiperintensos

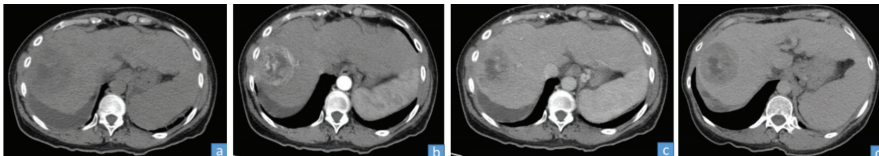


Imagen de TC trifásica mostrando un HCC en: a: fase simple, b: fase arterial, c: fase portal, d: fase de equilibrio

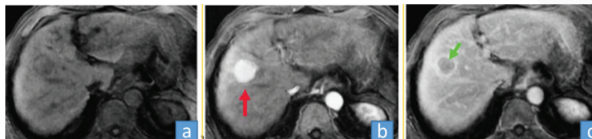


Imagen de RM en T1: a: simple, b: fase arterial (la flecha roja muestra un marcado realce de la lesión), c: fase portal con realce periférico de la pseudocápsula

(Continúa en la página siguiente)

(Continúa de la página anterior)

Tumor	Ultrasonido	Tomografía-fases	Resonancia
Metástasis hepáticas	Existen diversos patrones ecográficos dependiendo del primario: Ecogénico (lesiones muy vascularizadas): tracto gastrointestinal, HCC, tumores vasculares, neuroendócrinos Hipoecogénico: (lesiones sólidas pobremente vascularizadas): mama, pulmón, linfoma Patrón en diana: pulmón, colon Quístico: ovario, páncreas, mucinoso de colon, sarcomas (necrosis de la lesión) Calcificado: adenocarcinomas mucinosos, tumores pancreáticos endócrinos, leiomiomas, osteogénico, ovario pulmón, riñón y tiroides Difuso: mama, pulmón, melanoma	Simple: suelen ser iso o hipodensas (hiperdensas en caso de hemorragia o calcificación intralesional) Arterial: realce homogéneo temprano del borde de la lesión con centro hipodenso (imagen en diana) o focos nodulares por reacción desmoplástica/inflamatoria del parénquima adyacente), metástasis homogéneamente hipercaptantes (suelen ser menores de 1.5 cm), metástasis heterogéneas por fibrosis y necrosis central (> 3 cm) o con mínima captación periférica (lesiones hipovasculares) Portal y tardía: hipodensas (lavado rápido predominante en lesiones hipervasculares). En menor grado se observan lesiones que se hacen isodensas con el resto de parénquima o persistencia de una mínima captación periférica	Generalmente son ligeramente hipointensas en T1 e hiperintensas en T2 Pueden mostrar diversos patrones de acuerdo con el tumor primario y a la presencia de necrosis o hemorragia

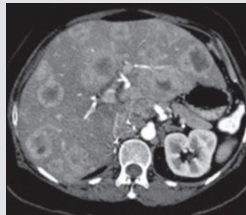


Imagen de TC en fase arterial que muestra múltiples imágenes de lesiones sólidas con un marcado realce periférico (imagen de "diana o blanco") correspondiente a MH, en este caso con primario en colon

Su diagnóstico es por estudios de imagen, siendo la RM más sensible y específica que la TC para la detección de lesiones pequeñas (cuadro 1).^{1,2,5,8,17,18} El tratamiento depende del tumor primario.

Conclusiones

La presencia de lesiones ocupantes de espacio

hepático deberá ser abordada de acuerdo con los antecedentes del paciente, combinando estudios de imagen, así como de laboratorio y, en caso necesario, la biopsia hepática, refiriendo al paciente a un centro especializado para su adecuada valoración, seguimiento y tratamiento según la lesión de sospecha.

Referencias bibliográficas

1. Venkatesh SK, Chandan S, Lewis RR. Liver Masses: A Clinical, Radiologic, and Pathologic Perspective. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2014; 12: 1414-1429.
2. Mondragón RJ. *Tumores Hepáticos*. 1ª Edición 2010. México: Prado.
3. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of benign liver tumours. *Journal of Hepatology* 2016; 65: 386-398.
4. Conder G. *A-Z of Abdominal Radiology*. 1ª Ed. 2009. Estados Unidos: Cambridge University Press.
5. Pons F, Llovet JM. Recommendations on Clinical Practice Approaching focal liver lesions. *Rev Esp Enferm Dig* 2004; 96 (8): 567-577.
6. Shaked O, Siegelman ES, Olthoff K. Biologic and clinical features of benign solid and cystic lesions of the liver. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 547-562.
7. Rodríguez-Peláez M, Menéndez De Llano R, Varela M. Tumores benignos del hígado. *Gastroenterol Hepatol* 2010; 33 (5): 391-397.
8. Marrero JA, Ahn J, Rajender-Reddy K. ACG Clinical Guideline: The Diagnosis and Management of Focal Liver Lesions. *Am J Gastroenterol* 2014; 109 (9): 1328-1347.
9. Gemer O, Moscovici O, Ben-Horin CL. Oral contraceptives and liver hemangioma: a case-control study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83 (12): 1199-1201.
10. Bonder A, Afdhal N. Evaluación of liver lesions. *Clin Liver Dis* 2012; 16 (2): 271-283.
11. Dokmak S, Belghiti J. Will weight loss become a future treatment of hepatocellular adenoma in obese patients? *Liver Int* 2015; 35 (10): 2228-2232.
12. Milburn J, Black M, Ahmed I. Diagnosis and management of liver masses in pregnancy. *The Obstetrician & Gynaecologist* 2016; 18 (1): 43-51.
13. Agrawal S, Arnason T. Management of Hepatocellular Adenoma: Recent Advances. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2015; 13 (7): 1221-1230.
14. Cisneros-Garza LE, González-Huezo MS, Moctezuma-Velázquez C. II Consenso Mexicano de Carcinoma Hepatocelular. Parte I: Epidemiología y diagnóstico. *Revista de Gastroenterología de México* 2022; 87 (2): 216-234.
15. Suddle A, Reeves H, Hubner R. British Society of Gastroenterology guidelines for the management of hepatocellular carcinoma in adults. *Gut* 2024; 73 (8): 1235-1268.
16. European Association for the Study of the Liver EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology* 2024; 1-60.
17. Abbit PL. *Ultrasound: a pattern approach*. 1995. McGraw-Hill, Inc. 1, pp. 1-42.
18. Motta GA, Alonso E, Chirino RA. Caracterización de lesiones hepáticas focales con tomografía computada multidetector. *Anales de Radiología México* 2012; 1: 46-58.



Capítulo 17

Diagnóstico oportuno y estadificación del carcinoma hepatocelular

17. Diagnóstico oportuno y estadificación del carcinoma hepatocelular

Dra. Vanessa Rosas Camargo

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

Dra. Alma Lizette Rodríguez Herrera

Facultad de Estudios Superiores Iztacala, Universidad Nacional Autónoma de México, Estado de México

Dra. Harumy Chaire Santos Laureano

Universidad de la Sierra Sur, UNSIS, Miahuatlán de Porfirio Díaz, Oaxaca

Introducción

El cáncer de hígado ocupa el sexto lugar en incidencia y tercer lugar en mortalidad a nivel mundial. Se reconoce que la incidencia varía geográficamente; Asia tiene la incidencia más alta (72.5% de todos los casos de cáncer de hígado), en contraste América Latina y el Caribe concentran 4.6% de los casos. En México, el cáncer de hígado se encuentra dentro de los primeros diez lugares de incidencia y mortalidad por cáncer, representa el octavo (8,603 casos nuevos) y cuarto (7,673 muertes) lugar, respectivamente.¹

El carcinoma hepatocelular (CHC) es la neoplasia maligna primaria de hígado más frecuente, representa 80% de todos los casos.² En general, los hombres se ven afectados más frecuentemente que las mujeres, con una mayor incidencia y mortalidad a nivel global.¹

Factores de riesgo para el desarrollo de carcinoma hepatocelular

El factor de riesgo más importante para desarrollar CHC es la cirrosis, la cual está presente en más de 80% de los pacientes con CHC.² El riesgo anual de desarrollar CHC en pacientes con cirrosis, independientemente de la etiología, es 2%.³

Las etiologías más frecuentes son infección crónica por virus de hepatitis B (VHB), infección por virus de hepatitis C (VHC), enfermedad hepática relacionada con el alcohol y la enfermedad del hígado

graso asociado a disfunción metabólica (MAFLD, por sus siglas en inglés para *Metabolic-Associated Fatty Liver Disease*).⁴ La exposición ambiental a aflatoxinas es una causa frecuente de CHC en regiones tropicales y subtropicales, particularmente en Asia y África. Las aflatoxinas son producidas por *Aspergillus flavus* y *Aspergillus parasiticus*, se consideran carcinógenos; crecen en maíz, cacahuates, cereales y otros granos. De todas las aflatoxinas, la aflatoxina B1 (AFB1) se considera la más tóxica.⁵ En México, la contaminación de maíz con AFB1 es común. Estudios recientes han identificado niveles elevados de AFB1 en adultos del sur y este de México, especialmente en Veracruz.⁶

Se han descrito algunas otras etiologías menos frecuentes como enfermedades hepáticas autoinmunes, hemocromatosis, enfermedad de Wilson, deficiencia de alfa-1 antitripsina, uso de esteroides anabólicos, síndromes hereditarios raros asociados a malformaciones vasculares o biliares y/o alteraciones en el metabolismo que desencadenan inflamación crónica (por ejemplo, síndrome de Alagille, ataxia telangiectasia, etcétera).²

En México, la enfermedad hepática relacionada al alcohol y la infección por VHC fueron las principales causas de cirrosis en la década previa.⁷ Sin embargo, en los últimos años nuestro país enfrenta una transición en la etiología de la cirrosis, principalmente debido a un aumento en la incidencia del síndrome metabólico que contribuye al desarrollo

de MAFLD. En un estudio reciente en pacientes mexicanos, se identificó a la MAFLD como la etiología más frecuente de cirrosis (30%), seguido de enfermedad hepática relacionada al alcohol (24%) y la infección por VHC (23%).⁸

Población para vigilancia o tamizaje de carcinoma hepatocelular

El tamizaje se recomienda realizar en personas en riesgo de desarrollar CHC; es decir, aquellas personas con infección crónica por VHB y personas con cirrosis de cualquier etiología (figura 1). La vigilancia debe dirigirse a aquellas personas que serían potencialmente elegibles para un tratamiento curativo que pueda mejorar la supervivencia. Los factores más importantes a considerar para realizar estrategias de vigilancia o tamizaje son la gravedad de la enfermedad hepática (a través del *Child-Turcotte-Pugh*) y enfermedades concomitantes, estas se reservan a personas con cirrosis *Child-Turcotte-Pugh* A o B y expectativa de vida mayor a 2 años. Una excepción son pacientes con cirrosis *Child-Turcotte-Pugh* C en protocolo de trasplante hepático, en este grupo se recomienda realizar tamizaje. Actualmente, se considera que la vigilancia no es costo-efectiva en personas con MAFLD sin cirrosis; sin embargo, se puede considerar en personas con fibrosis avanzada, caso por caso.⁴

Estudios para vigilancia o tamizaje de carcinoma hepatocelular

La AASLD (por sus siglas en inglés para *American Association for the Study of Liver Disease*) recomienda que la vigilancia se realice mediante ultrasonido abdominal y alfa-fetoproteína (AFP) cada 6 meses. Si bien el ultrasonido es operador dependiente y tiene peor desempeño en personas que viven con obesidad, no se recomienda realizar de manera rutinaria tamizaje con tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM).⁴

Existen diferentes biomarcadores que han sido evaluados para la vigilancia o tamizaje de CHC, por

ejemplo, AFP-L3% (por sus siglas en inglés para *Lens culinaris lectin binding subfraction of AFP*),⁹ DCP (por sus siglas en inglés para *Des gamma carboxy prothrombin*) o PIVKA-II (por sus siglas en inglés *Protein induced by vitamin K absence/antagonist-II*);^{10,11} sin embargo, no se recomiendan para tamizaje.

Los estudios de vigilancia posteriores o procedimientos diagnósticos en personas en programas de vigilancia o tamizaje dependen de los hallazgos ultrasonográficos (visualización sonográfica adecuada o no, presencia o ausencia de lesiones hepáticas, tamaño de lesiones hepáticas) y niveles de AFP (véase la figura 1).

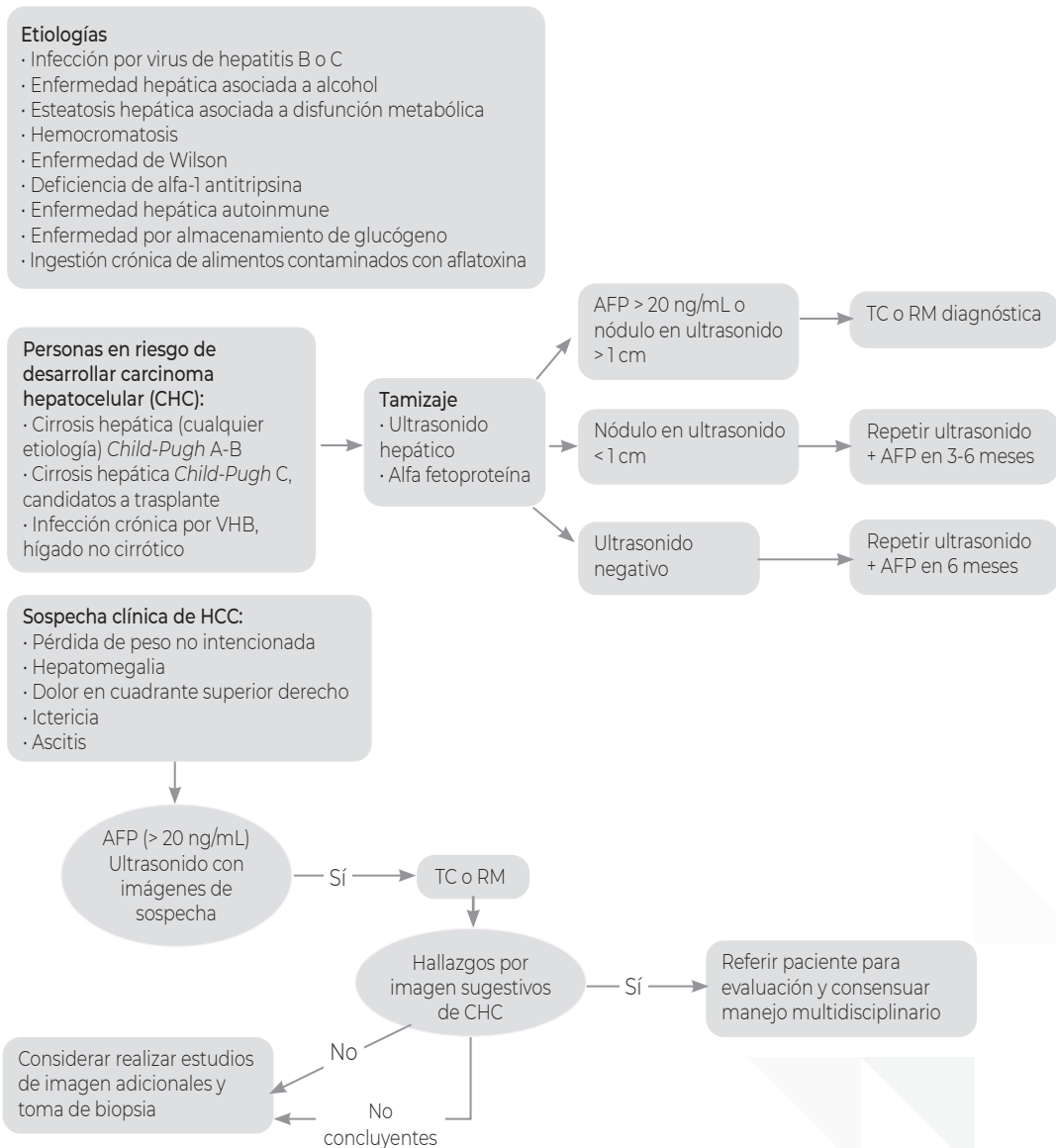
Diagnóstico

El diagnóstico de CHC debe basarse en criterios de imagen no invasivos o patología. Los biomarcadores, como la AFP, no son suficientes para realizar el diagnóstico de CHC.

El diagnóstico de CHC se puede establecer en pacientes en riesgo según criterios específicos de imágenes no invasivas sin necesidad de confirmación histológica. En estos pacientes, el reforzamiento en fase arterial y lavado en fase venosa portal o tardía de la TC multifásica o RM con contraste se consideran características radiológicas distintivas del CHC dada su alta especificidad y valor predictivo positivo en lesiones ≥ 1 cm de tamaño.¹²

Se recomienda utilizar la clasificación LI-RADS (por sus siglas en inglés para *Liver Reporting and Data System*) para reportar los nódulos hepáticos en pacientes en riesgo. Dicha clasificación se basa en las características radiológicas del tumor (tamaño en mm), reforzamiento en fase arterial, lavado en fase tardía y apariencia de la cápsula. La clasificación LI-RADS va de LR-1 (benigno) a LR-5 (diagnóstico de CHC).¹³ Los criterios LI-RADS sólo se han validado en poblaciones en programas de vigilancia de CHC, incluidos pacientes con cirrosis, infección por VHB en hígado no crónico o historia previa de CHC.

Figura 1. Algoritmo para diagnóstico oportuno de carcinoma hepatocelular



Se debe obtener un diagnóstico patológico (biopsia) de CHC para lesiones hepáticas en pacientes sin cirrosis o sin infección por VHB porque los criterios LI-RADS no son aplicables a esta población.

La presentación clínica del CHC depende del estadio de la enfermedad y función hepática. Algunos pacientes pueden ser asintomáticos, especialmente aquellos sin cirrosis. Por otro lado, aquellos con cirrosis pueden presentarse con síntomas por descompensación hepática, por ejemplo, ictericia, ascitis, encefalopatía, sangrado gastrointestinal, dolor, fiebre, pérdida de peso no intencionada, etcétera. Se han descrito algunos síndromes paraneoplásicos como hipoglucemia, eritrocitosis, hipercalcemia, dermatomiositis y otras alteraciones cutáneas.

Estadificación

Todos los pacientes con CHC deben tener una TC multifásica o resonancia magnética con contraste para evaluar la extensión del tumor. Se recomienda que todos los pacientes se realicen una TC de tórax sin contraste para evaluar la presencia de metástasis pulmonares como parte de la estadificación inicial del tumor, especialmente aquellos pacientes con tumores ≥ 2 cm. La gammagrafía ósea se puede considerar en pacientes con AFP $> 1,000$ ng/mL, invasión macrovascular o enfermedad bilobar multifocal para evaluar la presencia de metástasis óseas asintomáticas. No se recomienda la tomografía de emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (PET-CT 18F-FDG) como parte de la estadificación dada la baja sensibilidad.¹⁴

Se recomienda la revisión de los estudios de estadificación y evaluación de cada caso dentro de un equipo multidisciplinario. La información para la estadificación del tumor, incluido el grado de carga tumoral (por ejemplo, nódulo único o múltiples, involucro bilobar, difuso o infiltrativo, invasión macrovascular, metástasis a distancia), el grado de disfunción hepática (*Child-Pugh Turcotte* A, B o C; tomando en cuenta albúmina sérica, bilirrubina

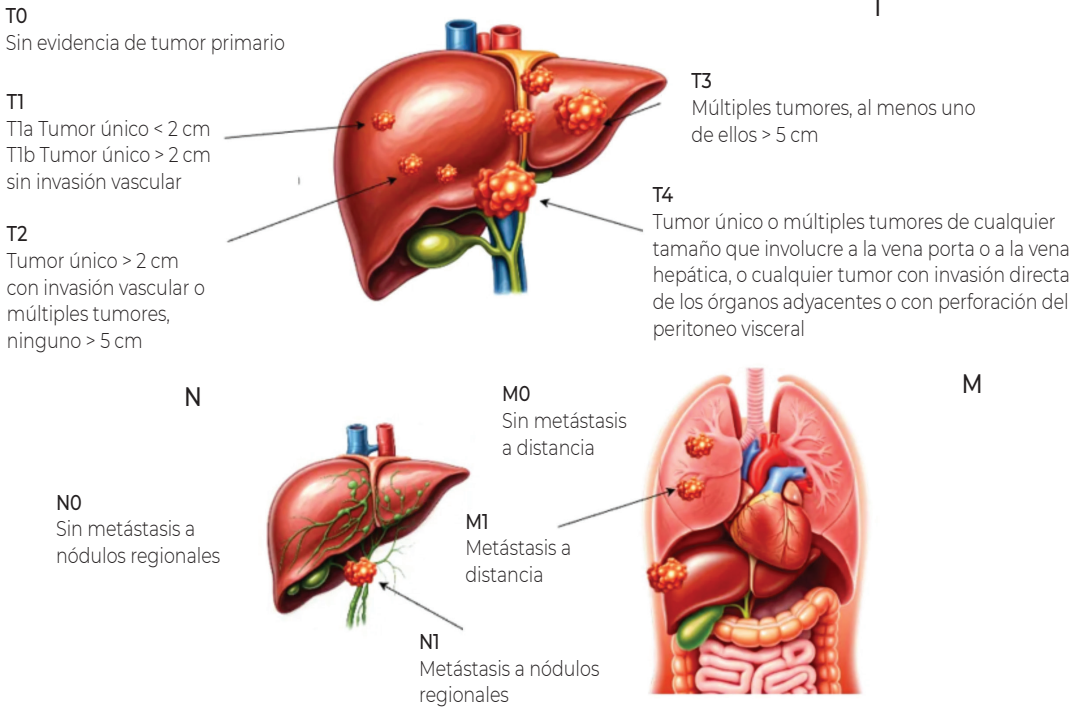
total, INR, ascitis, encefalopatía hepática) y el estado de desempeño físico (ECOG por sus siglas en inglés para *Eastern Cooperative Oncology Group*), debe documentarse para todos los pacientes en el momento del diagnóstico de CHC.

Existen múltiples sistemas de estadificación para el CHC, el sistema TNM (por sus siglas en inglés para *Tumor, Node, Metastasis, TNM Staging for Hepatocellular Cancer 8th ed.*)¹⁴ se basa en el grado de carga tumoral, no es tan útil en CHC, pero da un panorama general de la extensión de la enfermedad (figura 2).

El sistema de estadificación que se usa con mayor frecuencia es el sistema BCLC (por sus siglas en inglés para *Barcelona Liver Clinic Cancer*), ya que además de la carga tumoral toma en cuenta la disfunción hepática y el estado de desempeño físico, es validado en múltiples cohortes y es de fácil aplicación en la práctica clínica.¹⁵ Dicho sistema clasifica el CHC en 5 grupos: 0 (estadio muy temprano: lesión única ≤ 2 cm, función hepática preservada y ECOG 0); A (estadio temprano: lesión única o ≤ 3 lesiones cada uno ≤ 3 cm, función hepática preservada y ECOG 0); B (estadio intermedio: multinodular, función hepática preservada, ECOG 0); C (estadio avanzado: invasión portal y/o extensión extrahepática, función hepática preservada, ECOG 1-2), y D (estadio terminal: cualquier carga tumoral, función hepática en etapa terminal, ECOG 3-4); cada grupo con diferentes opciones de tratamiento y pronóstico variable.

En general, las decisiones terapéuticas son claras para la mayoría de los pacientes; sin embargo, se reconoce que la atención de un paciente con CHC dentro de un equipo multidisciplinario aumenta significativamente la satisfacción del paciente, mejora la atención oportuna y concordante con las recomendaciones e incrementa la supervivencia general, destacando este enfoque como una mejor práctica que debe considerarse estándar en la atención para el tratamiento de pacientes con CHC.¹⁶

Figura 2. Sistema de estadificación del carcinoma hepatocelular, basado en T (tumor), N (ganglios) y M (metástasis)



Clasificación AJCC			
Etapa IA	T1a	N0	M0
Etapa IB	T1b	N0	M0
Etapa II	T2	N0	M0
Etapa IIIA	T3	N0	M0
Etapa IIIB	T4	N0	M0
Etapa IVA	Cualquier T	N1	M0
Etapa IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1

Conclusiones

El carcinoma hepatocelular es una de las principales causas de muerte por cáncer en México. El factor de riesgo más importante para desarrollar carcinoma hepatocelular es la cirrosis independientemente

de la etiología. México enfrenta una transición en la etiología de la cirrosis, siendo actualmente MAFLD la principal causa.

Las estrategias de vigilancia o tamizaje de carcinoma hepatocelular se enfocan en personas en

riesgo; es decir, personas con cirrosis y función hepática preservada (*Child-Pugh Turcotte* A-B), personas con cirrosis y *Child-Pugh Turcotte* C candidatas a trasplante hepático, así como personas con infección crónica por virus de hepatitis B sin cirrosis. Los estudios recomendados son ultrasonido abdominal y alfa-fetoproteína cada 6 meses.

Una vez establecido el diagnóstico de carcinoma hepatocelular es fundamental revisar los estudios de estadificación y evaluar cada caso dentro de un equipo multidisciplinario, tomando en cuenta la extensión o carga tumoral, la función hepática y el estado de desempeño físico.

Referencias bibliográficas

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. *International Agency for Research on Cancer*. 2024. Available from <https://gco.iarc.who.int/today>. Accessed 23 December 2024.
2. Chen IY, Agostini-Vulaj D. Hepatocellular carcinoma overview. PathologyOutlines.com. Retrieved December 23, 2024. From <https://www.pathologyoutlines.com/topic/livertumorHCC.html>
3. Kanwal F, Khaderi S, Singal AG, et al. Risk factors for HCC in contemporary cohorts of patients with cirrhosis. *Hepatology* 2023; 77 (4): 997-1005.
4. Singal AG, Llovet JM, Yarrow M, et al. AASLD practice guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2023; 78 (6): 1922-1965.
5. Mungamuri SK, Mavuduru VA. Role of epigenetic alterations in aflatoxin-induced hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer International* 2020; 1: 41-50.
6. Monge A, Romero M, Groopman JD, et al. Aflatoxin exposure in adults in southern and eastern Mexico in 2018: a descriptive study. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 2023; 253: 114249.
7. Méndez-Sánchez N, Zamarripa-Dorsey F, Panduro A, et al.

Current trends of liver cirrhosis in Mexico: Similarities and differences with other world regions. *World Journal of Clinical Cases* 2018; 6 (15): 922-930.

8. Gonzalez-Chagolla A, Olivas-Martinez A, Ruiz-Manriquez J, et al. Cirrhosis etiology trends in developing countries: Transition from infectious to metabolic conditions. Report from a multicentric cohort in Central Mexico. *The Lancet Regional Health-Americas* 2022; 7: 100151.
9. Leerapun A, Suravarapu SV, Bida JP, et al. The utility of Lens culinaris agglutinin-reactive alpha-fetoprotein in the diagnosis of hepatocellular carcinoma: Evaluation in a United States referral population. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2007; 5 (3): 394-402.
10. Tsai SL, Huang GT, Yang PM, et al. Plasma des-gamma-carboxyprothrombin in the early stage of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1990; 11 (3): 481-488.
11. Marrero JA, Feng Z, Wang Y, et al. Alpha-fetoprotein, des-gamma carboxyprothrombin, and lectin-bound alpha-fetoprotein in early hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2009; 137 (1): 110-118.
12. Matsui O, Kobayashi S, Sanada J, et al. Hepatocellular nodules in liver cirrhosis: Hemodynamic evaluation (angiography-assisted CT) with special reference to multi-step hepatocarcinogenesis. *Abdominal Imaging* 2011; 36 (3): 264-272.
13. Mitchell DG, Bruix J, Sherman M, et al. LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System): Summary, discussion, and consensus of the LI-RADS Management Working Group and future directions. *Hepatology* 2015; 61 (3): 1056-1065.
14. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *NCCN clinical practice guidelines in oncology: Hepatocellular carcinoma* (Version 4.2024-January 10, 2025). 2024. <https://www.nccn.org>
15. Reig M, Forner A, Rimola J, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *Journal of Hepatology* 2022; 76 (3): 681-693.
16. Asrani SK, Chhabra MS, Kuo A, et al. Quality measures in HCC care by the Practice Metrics Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2022; 75 (4): 1289-1299.



Capítulo 18

**Colangiocarcinoma: Cómo lo diagnóstico
y tratamiento actual**

18. Colangiocarcinoma: Cómo lo diagnóstico y tratamiento actual

Dr. Alejandro Noguez Ramos

Médico Oncólogo, Oncólogo Gastrointestinal, Jefe de Investigación, Centro Médico ABC

Andrea López Hernández

Estudiante de Medicina, Universidad Anáhuac

Dra. Adriana Martínez Camacho

Residente de Oncología Médica, Centro Médico ABC

Introducción

El colangiocarcinoma es un grupo heterogéneo de neoplasias malignas, en su mayoría de tipo adenocarcinoma, que se originan en el árbol biliar. El árbol biliar incluye los conductos intrahepáticos, perihiliares, distales, la vesícula biliar y algunos autores incluyen el ámpula de Vater.¹ Cada uno de estos subsitios anatómicos tienen un comportamiento clínico, molecular, pronóstico y respuesta a tratamiento diferentes. El tumor de Klatskin se localiza en la encrucijada biliar² y es importante recalcar que no todos estos tumores son colangiocarcinomas.

Debido a que el diagnóstico se hace por descarte, el abordaje de estas entidades suele ser un desafío para el clínico. Usualmente son pacientes, en su mayoría hombres, en la sexta o séptima década de la vida que se presentan con un cuadro insidioso de dolor abdominal, pérdida de peso o ictericia, donde se detecta un tumor en el árbol biliar o en el parénquima hepático. La biopsia del tumor reporta adenocarcinoma, si se tiene un panel extendido de inmunohistoquímica nos reportaría fenotipo pancreatobiliar; sin embargo, en nuestro país estos paneles no se encuentran disponibles en la mayoría de los centros de segundo o tercer nivel. Este cuadro, si bien es compatible con colangiocarcinoma, lo es también con el cáncer metastásico del tracto digestivo. Todos los pacientes con estas características requieren un estudio de imagen de tórax, abdomen y pelvis, endoscopia y colonoscopia.

En los escenarios localizados el tratamiento consta de resección quirúrgica y quimioterapia neoadyuvante o adyuvante. En los escenarios metastásicos se opta por quimioterapia en combinación con inmunoterapia; en los últimos años, las investigaciones han abierto la posibilidad de utilizar terapia blanco molecular, mejorando así los desenlaces de estos pacientes.

Epidemiología

Clásicamente el colangiocarcinoma se ha englobado en la misma epidemiología que el cáncer hepatocelular, lo que representa un desafío para reportar correctamente la incidencia y prevalencia de esta entidad. El colangiocarcinoma representa el 3-5% de todos los cánceres gastrointestinales, y es la segunda neoplasia hepática más común (10-15%).³ La incidencia es de 9.7 y la mortalidad de 8.2 por cada 100 mil habitantes.⁴ En Estados Unidos la incidencia es de 9.2 y la mortalidad de 6.5 por cada 100 mil habitantes. La mediana de edad al diagnóstico es de 67 años, 44% se diagnostican en etapas localizadas, 26% regional y 19% metastásico.⁵

En México hay poca información sobre la epidemiología del colangiocarcinoma. Un estudio retrospectivo en nuestro país mostró localización y edad similares; sin embargo, la etapa al diagnóstico más común, desafortunadamente, es la avanzada (71%).⁶

Factores de riesgo

La mayoría de los pacientes con colangiocarcinoma son esporádicos, lo que quiere decir que no presentan un factor de riesgo identificable. Los factores de riesgo identificables son: colangitis esclerosante primaria (OR 21.52-40.80),⁷ anomalías congénitas del árbol biliar (caroli, fibrosis hepática congénita),⁸ fibrosis quística (RR 17.8),⁹ alcoholismo (OR 2.8),⁷ tabaco (HR 2.15),¹⁰ cirrosis (OR 1.90-27.2),¹¹ litiasis biliar (OR 17.4),¹² infección por *Clonorchis* y *Opisthorchis* (OR 4.8) en lugares endémicos como Tailandia,⁷ así como hígado graso no alcohólico (OR 1.97-2.09).¹³

Biología molecular

En los últimos años se han identificado mutaciones *driver* para el colangiocarcinoma. Son mutaciones que estimulan la proliferación, supervivencia, diseminación o que inhiben la apoptosis de los tumores y que de estar presentes pueden ser atacados con terapia blanco molecular.¹⁴ La mutación en la isocitrato deshidrogenasa (IDH1) tiene una incidencia de 10-20%, y la fusión de FGFR2 de 9-15% en los tumores intrahepáticos, de donde parecen ser exclusivas.¹⁵ La amplificación de HER2 tiene una incidencia de 5-20% y la mutación de BRAF 1-5% y pueden estar presentes en cualquier tipo de colangiocarcinoma.¹⁵

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas dependen de la localización del tumor y/o de las metástasis (en caso de estar presentes). Los síntomas surgen como resultado de la compresión directa; sin embargo, a excepción de la ictericia (71%), los datos clínicos son inespecíficos, como dolor abdominal (49%), pérdida de peso (44%), fatiga (32%), hiporexia (15%) y/o fiebre (12%).^{16,17} En la exploración física se puede encontrar hepatomegalia, vesícula biliar palpable (signo de *Courvoisier*) o datos de hipertensión portal. Estos datos generalmente se presentan cuando la enfermedad está avanzada.¹⁸

Diagnóstico

El diagnóstico de cáncer es histológico por lo que se requiere biopsia o pieza quirúrgica. En el colangiocarcinoma el diagnóstico se hace por descarte, todos los pacientes con estas características requieren un estudio de imagen de tórax, abdomen y pelvis, endoscopia y colonoscopia con el objetivo de descartar una metástasis del tracto gastrointestinal.

Los marcadores tumorales útiles son el antígeno Ca-19-9 y el antígeno carcinoembrionario (ACE). El Ca-19-9 es una glicoproteína que se produce en el árbol biliar y forma parte de la bilis. Se ha encontrado que un valor mayor a 100 U/mL tiene una sensibilidad de 50-53% y especificidad de 92% para el diagnóstico. Sin embargo, se debe tener cuidado con los falsos positivos ya que este puede elevarse por otras causas, como colangitis, coleditiasis, colestasis, entre otras.¹⁸ El ACE es una proteína que se produce en el epitelio digestivo, que tiene una sensibilidad y especificidad de 79% (ambos) para el diagnóstico.¹⁹

Los estudios de imagen útiles son el ultrasonido con una sensibilidad de 89% y una especificidad de 80-90% para el colangiocarcinoma extrahepático.¹⁸ La tomografía computarizada en el colangiocarcinoma intrahepático tiene una sensibilidad de 91-97% y una especificidad de 63-75%, mientras que para colangiocarcinoma perihiliar tiene sensibilidad de 89% y especificidad de 92%.²⁰ La resonancia magnética tiene una sensibilidad y especificidad de 90%.¹⁸ El PET no se realiza de rutina, sólo se podría recomendar en casos donde la intención de la cirugía sea curativa y ayudaría a mejorar la detección de las metástasis, con una sensibilidad de 90% y especificidad de 83%.²¹

Etapificación

El cáncer se clasifica en cuatro etapas: I, II, III y IV. Para la clasificación se recomienda el sistema TNM y hay un sistema para cada sitio anatómico.¹⁵ De forma sucinta, los pacientes con tumores localizados, en su mayoría, son etapa clínica I, los localmente avanzados son etapa II o III y los pacientes con metástasis etapa IV.

Tratamiento

El tratamiento del colangiocarcinoma varía según el sitio anatómico del tumor y el estadio clínico al momento del diagnóstico. Para las etapas localizadas el tratamiento será la resección. En el caso de las etapas localmente avanzadas será la resección más quimioterapia adyuvante o neoadyuvante. Mientras que en las fases irresecables o metastásicas, se utiliza la terapia sistémica.

Consideraciones quirúrgicas en etapas localizadas

La cirugía es el tratamiento de elección para pacientes con tumores resecables y sin enfermedad metastásica. El objetivo es lograr márgenes negativos (R0), lo que implica resección hepática amplia y linfadenectomía.²²

Vesícula biliar. Las manifestaciones clínicas simulan un cuadro de colecistitis crónica, por lo que es común un hallazgo quirúrgico, la cirugía debe de ser realizada por un cirujano experimentado. En caso de no disponer de experiencia, la indicación es tomar biopsia y derivar al médico capacitado. El abordaje quirúrgico para el cáncer de vesícula biliar resecable es colecistectomía radical con resección hepática en bloque (segmentos IVb y V) y linfadenectomía.²³

Colangiocarcinoma intrahepático. Sólo 20-30% de los pacientes presentan enfermedad resecable al diagnóstico,²⁴ una buena resección debe incluir un mínimo de seis ganglios linfáticos.²⁵

Colangiocarcinoma perihiliar. Se recomienda la resección hepática extendida dependiendo de la localización del tumor (incluyendo confluencia biliar con lobectomía caudada, abarca trisegmentectomía derecha o izquierda) con resección de los conductos biliares afectados y reconstrucción biliar mediante anastomosis bilioentérica.²⁶

Colangiocarcinoma distal. La pancreatoduodenectomía (procedimiento de *Whipple*) es el tratamiento de elección para tumores resecables del conducto biliar distal.²⁷

Tratamiento adyuvante

Tras la cirugía, todos los pacientes requieren quimioterapia adyuvante. El esquema preferido es capecitabina, basado en el BILCAP;²⁸ el análisis por protocolo mostró supervivencia global de 53 meses en el grupo que recibió capecitabina vs. 36 meses en el grupo de observación (HR 0.75; IC 95%: 0.58-0.97; $p = 0.028$).

Tratamiento neoadyuvante

La terapia neoadyuvante se aplica principalmente en situaciones de colangiocarcinoma perihiliar o distal localmente avanzada. Sin embargo, la evidencia disponible es escasa, estudios fase 2 o retrospectivos,²⁹ no se considera una estrategia estándar.

Tratamiento de la enfermedad avanzada

En el contexto del colangiocarcinoma metastásico, el tratamiento óptimo de soporte es esencial para mejorar la calidad de vida y supervivencia de los pacientes.³⁰ Por otro lado, el tratamiento paliativo debe acompañar desde el inicio a estos pacientes, debido a que mejora la supervivencia.³¹

Primera línea de tratamiento en enfermedad metastásica

El tratamiento de primera línea para el colangiocarcinoma metastásico es gemcitabina + cisplatino + inmunoterapia. El régimen estándar de primera línea con quimioterapia se determinó con el ensayo clínico ABC-0232 que estableció la combinación de gemcitabina y cisplatino, con una mediana de supervivencia global de 11.7 meses en el grupo de gemcitabina y cisplatino frente a 8.1 meses con gemcitabina sola (HR 0.64; IC 95%: 0.52-0.80; $p < 0.001$).

El beneficio de la adición de inmunoterapia se justificó con dos ensayos clínicos. En el ensayo TOPAZ-1 la adición de durvalumab, inhibidor de PD-L1, a la combinación de gemcitabina y cisplatino mostró un beneficio en la supervivencia global (12.8 meses vs. 11.5 meses; HR 0.80; IC 95%: 0.66-0.97;

$p = 0.021$), estableciendo esta combinación como un nuevo estándar.³³ El estudio KEYNOTE-966 coloca al pembrolizumab como otra opción de inmunoterapia en combinación con gemcitabina y cisplatino, mostrando una mejoría significativa en la mediana de supervivencia global: 12.7 meses con pembrolizumab vs. 10.9 meses en el grupo placebo (HR: 0.83; $p = 0.0034$).³⁴

Segundas líneas de tratamiento

La única segunda línea de tratamiento con recomendación categoría 1 es FOLFOX, basado en el ensayo ABC-06, un estudio fase 3.³⁵ La mediana de supervivencia global fue de 6.2 en el grupo de FOLFOX frente a 5.3 meses en el grupo control (HR ajustado 0.69, $p = 0.031$).

Terapias dirigidas

Entre las terapias dirigidas aprobadas por la FDA para el colangiocarcinoma metastásico se incluyen inhibidores de FGFR2, como pemigatinib, e ivosidenib para aquellos con mutaciones en IDH1.^{36,37} Además, existen aprobaciones para mutaciones/

reordenamientos en genes como NTRK, BRAF V600E y para tumores con alta carga mutacional, inestabilidad microsatélites alta o deficiencia de enzimas de reparación (TMB-H/MSI-H/dMMR).³⁶ En caso de contar con los recursos para realizar estas pruebas o costear los tratamientos, los desenlaces de los pacientes pueden mejorar considerablemente. En la tabla 1 se muestra un resumen de las principales terapias blanco.

Conclusiones

- El colangiocarcinoma es un grupo heterogéneo de neoplasias malignas, en su mayoría de tipo adenocarcinoma, los cuales se originan en el árbol biliar.
- Este tipo de tumores representan 3-5% de todos los cánceres gastrointestinales.
- El diagnóstico del colangiocarcinoma es por descarte. Todos los pacientes requieren un estudio de imagen completo, endoscopia y colonoscopia. Siempre descartar metástasis del tracto digestivo.
- Los marcadores tumorales útiles son el antígeno Ca-19-9 y el ACE.

Tabla 1. Terapias blanco en segunda línea para el colangiocarcinoma avanzado

Terapia	Blanco	Referencia	Fase	SLP	SG	TRO
Ivosidenib	IDH	ClarIDHy Trial <i>Lancet Oncol</i> 2021	3	3.8 m	13.8 m	2%
Futibatinib	FGFR2	FOENIX-CCA2 <i>NEJM</i> 2023	2	9 m	21.7 m	43%
Pemigatinib	FGFR2 fusión o rearreglo	FIGHT 202 <i>Lancet Oncol</i> 2020	2	6.9 m	21.1 m	35.5%
Dabrafenib / Trametinib	BRAF V600E	ROAR Trial <i>Lancet Oncol</i> 2020	2	9 m	14 m	47%
Pertuzumab / Trastuzumab	HER 2	MyPathway <i>Lancet Oncol</i> 2021	2	4 m	10 m	23%
Tucatinib / Trastuzumab	HER 2	SGNTUC-019 ASCO <i>GI</i> 2023	2	5.5 m	53.8% a 12 m	46.7%
TDxt	HER 2	DESTINY-PanTumor02 <i>JCO</i> 2023	2	7.4 m	12.4 m	26%

FGFR2: Receptor del factor de crecimiento de fibroblastos tipo 2; **HER2:** Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; **IDH:** Isocitrato deshidrogenasa; **SLP:** Supervivencia libre de progresión; **SG:** Supervivencia global; **TDxt:** Trastuzumab-deruxtecan; **TRO:** Tasa de respuesta objetiva.

- En los escenarios localizados el tratamiento consta de resección quirúrgica y quimioterapia adyuvante o neoadyuvante.
- En los escenarios metastásicos se opta por quimioterapia en combinación con inmunoterapia.
- En los últimos años las investigaciones han abierto la posibilidad de utilizar terapia blanco molecular mejorando los desenlaces de estos pacientes.

Referencias bibliográficas

1. Param NJ, Bramel ER, Sia D. The molecular pathogenesis and targeted therapies for cholangiocarcinoma. *Surgical Pathology Clinics* 2022; 15 (3): 529-539.
2. Lee Y, Yoo IR, Boo SH, et al. The role of F-18 FDG PET/CT in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2016; 51 (1): 69-78.
3. Turati F, Bertuccio P, Negri E, et al. Epidemiology of cholangiocarcinoma. *Hepatoma Research* 2022; 8 (19).
4. GLOBOCAN. Global Cancer Observatory. *Cancer today* 2022. Retrieved December 11, 2024; <https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/bars?mode=population>
5. SEER, NIH. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology and End Results Program. 2021. Retrieved December 11 2024, from: https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/application.html?site=35&data_type=1&graph_type=2&compareBy=sex&chk_sex_3=3&chk_sex_2=2&rate_type=2&race=1&age_range=1&stage=101&advopt_precision=1&advopt_show_ci-on&hdn_view=0&advopt_show_apc-on&advopt_display=2#resultsRegion0
6. Medina MIM, Melendez FDH. Oncological outcomes in a cohort of patients with biliary tract carcinoma in a Mexican reference center. *Journal of Clinical Oncology* 2017; 35 (15 Suppl): e15618.
7. Khan SA, Tavolari S, Brandi G. Cholangiocarcinoma: Epidemiology and risk factors. *Liver International* 2019; 39 (S1): 19-31.
8. Khan SA, Thomas HC, Davidson BR, et al. Cholangiocarcinoma. *The Lancet* 2005; 366 (9493): 1303-1314.
9. Yamada A, Komaki Y, Komaki F, et al. Risk of gastrointestinal cancers in patients with cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Oncology* 2018; 19 (6): 758-767.
10. McGee EE, Jackson SS, Petrick JL, et al. Smoking, Alcohol, and Biliary tract Cancer risk: A pooling project of 26 prospective studies. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 2019; 111 (12): 1263-1278.
11. Sørensen HT, Friis S, Olsen JH, et al. Risk of liver and other types of cancer in patients with cirrhosis: A nationwide cohort study in Denmark. *Hepatology* 1998; 28 (4): 921-925.
12. Cai H, Kong W, Chen, et al. Cholelithiasis and the risk of intrahepatic cholangiocarcinoma: a meta-analysis of observational studies. *BMC Cancer* 2015; 15 (1).
13. Wongjarupong N, Assavapongpaiboon B, Susantitaphong, et al. Non-alcoholic fatty liver disease as a risk factor for cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterology* 2017; 17 (1).
14. NIH. National Cancer Institute. *NCI Dictionary of Cancer Terms*. Cancer.gov. Retrieved December 11, 2024, from <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/driver-mutation#>
15. NCCN. National Comprehensive Cancer Network. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Biliary tract Cancers*. Version 5.2024 National Comprehensive Cancer Network. (2024, November). Retrieved December 11, 2024, from <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1517>
16. Valle JW, Kelley RK, Nervi B, et al. Biliary tract cancer. *The Lancet* 2021; 397 (10272): 428-444.
17. Farley DR, Weaver AL, Nagorney DM. "Natural History" of Unresected Cholangiocarcinoma: Patient outcome after non curative intervention. *Mayo Clinic Proceedings* 1995; 70 (5): 425-429.
18. Pérez Navarro JV, Tello Barba IM, Anaya-Prado R, et al. Cholangiocarcinoma, una revisión de retos en diagnóstico y manejo. *Cirujano General* 2014; 36 (1): 48-57.
19. Strom BL, Maislin G, West SL, et al. Serum CEA and CA 19-9: Potential future diagnostic or screening tests for gallbladder cancer? *International Journal of Cancer* 1990; 45 (5): 821-824.
20. Olthof S, Othman A, Clasen S, et al. Imaging of cholangiocarcinoma. *Visceral Medicine* 2016; 32 (6): 402-410.
21. Lamarca A, Barriuso J, Chander A, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18FDG-PET) for patients with biliary tract cancer: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Hepatology* 2019; 71 (1): 115-129.
22. Endo I, Gonen M, Yopp AC, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: Rising frequency, improved survival, and determinants of outcome after resection. *Annals of Surgery* 2008; 248 (1): 84-96.
23. Fuks D, Regimbeau JM, Le Treut YP, et al. Incidental gallbladder cancer by the AFC-GBC-2009 Study Group. *World Journal of Surgery* 2011; 35 (8): 1887-1897.
24. Scott A, Wong P, Melstrom LG. Surgery and hepatic artery infusion therapy for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Surgery* 2023; 174 (1): 113-115.
25. Mazzaferro V, Gorgen A, Roayaie S, et al. Liver resection and transplantation for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Journal of Hepatology* 2020; 72 (2): 364-377.
26. Hewitt DB, Brown ZJ, Pawlik TM. Current perspectives on the surgical management of perihilar cholangiocarcinoma. *Cancers* 2022; 14 (9): 2208.
27. Chua TC, Mittal A, Arena J, et al. Resection margin influences survival after pancreatoduodenectomy for distal cholangiocarcinoma. *American Journal of Surgery* 2017; 213 (6): 1072-1076.
28. Primrose JN, Fox RP, Palmer DH, et al. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP):

a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. *The Lancet Oncology* 2019; 20 (5): 663-673.

29. Sutton TL, Billingsley KG, Walker BS, et al. Neoadjuvant chemotherapy is associated with improved survival in patients undergoing hepatic resection for intrahepatic cholangiocarcinoma. *American Journal of Surgery* 2021; 221 (6): 1182-1187.

30. Ji JH, Song HN, Kim RB, et al. Natural history of metastatic biliary tract cancer (BTC) patients with good performance status (PS) who were treated with only best supportive care (BSC). *Japanese Journal of Clinical Oncology* 2015; 45 (3): 256-260.

31. Koch C, Franzke C, Bechstein WO, et al. Poor prognosis of advanced cholangiocarcinoma: Real-world data from a tertiary referral center. *Digestion* 2020; 101 (4): 458-465.

32. Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *The New England Journal of Medicine* 2010; 362 (14): 1273-1281.

33. Oh DY, Ruth He A, Qin S, et al. Durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer. *NEJM Evidence* 2022; 1 (8): EVIDo2200015.

34. Kelley RK, Ueno M, Yoo C, et al. KEYNOTE-966 Investigators. Pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone for patients with advanced biliary tract cancer (KEYNOTE-966): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023; 401 (10391): 1853-1865.

35. Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, et al. Advanced Biliary Cancer Working Group. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *The Lancet Oncology* 2021; 22 (5): 690-701.

36. Gupta A, Kurzrock R, Adashek JJ. Evolution of the targeted therapy landscape for cholangiocarcinoma: Is cholangiocarcinoma the "NSCLC" of GI oncology? *Cancers* 2023; 15 (5).

37. Zhang Y, Esmail A, Mazzaferro V, et al. Newest therapies for cholangiocarcinoma: An updated overview of approved treatments with transplant oncology vision. *Cancers* 2022; 14 (20): 5074.



Capítulo 19

**Cambios fisiológicos durante la gestación:
¿Cuándo sospechar enfermedad hepática?**

19. Cambios fisiológicos durante la gestación: ¿Cuándo sospechar enfermedad hepática?

Dra. Paulina Vidal Cevallos
Dr. Norberto C. Chávez Tapia
Dra. Lorena Lanz Zubiria

Clínica de Gastroenterología, Médica Sur, Ciudad de México

Introducción

Las enfermedades hepáticas asociadas al embarazo son la causa más frecuente de lesión hepática en mujeres embarazadas y afectan a 3% de estas pacientes.¹ Abarcan tanto enfermedades hepáticas que coexisten con el periodo gestacional, como aquellas que ocurren como respuesta patológica hacia el embarazo.^{2,3}

Un estudio mexicano realizado de 2015-2018 encontró una prevalencia de enfermedades hepáticas del embarazo de 11.3%, siendo la más frecuente preeclampsia (9.98%); hasta 0.56% tenían enfermedades hepáticas preexistentes o coincidentes.⁴

Cambios fisiológicos del embarazo

Un embarazo dura de 38-40 semanas de gestación (SDG) y, durante este periodo, ocurren diferentes cambios fisiológicos en la madre. En estados normales, el conteo plaquetario disminuye progresivamente, considerándose trombocitopenia cuando hay $< 100 \times 10^9$ plaquetas/L. El sistema de coagulación cambia hacia un estado procoagulante; sin embargo, los tiempos de coagulación permanecen normales.⁵

La función hepática debe permanecer normal durante todo el embarazo. La fosfatasa alcalina puede aumentar debido a la producción placentaria y fetal, regresando a su normalidad ~20 días posparto. El feto también produce alfa-fetoproteína, por lo que su aumento se considera normal. Por otro lado, la albúmina disminuye discretamente por el aumento del volumen sanguíneo.

Los niveles de aspartato-aminotransferasa (AST), alanino-aminotransferasa (ALT), gama-glutamil transpeptidasa (GGT) y bilirrubinas permanecen normales durante todo el embarazo, por lo que su alteración siempre debe investigarse.^{3,6}

Enfermedades hepáticas del embarazo

Existen cinco enfermedades exclusivas del periodo gestacional: hiperémesis gravídica, colestasis intrahepática del embarazo, preeclampsia, síndrome de HELLP e hígado graso agudo del embarazo (figura 1).^{2,3}

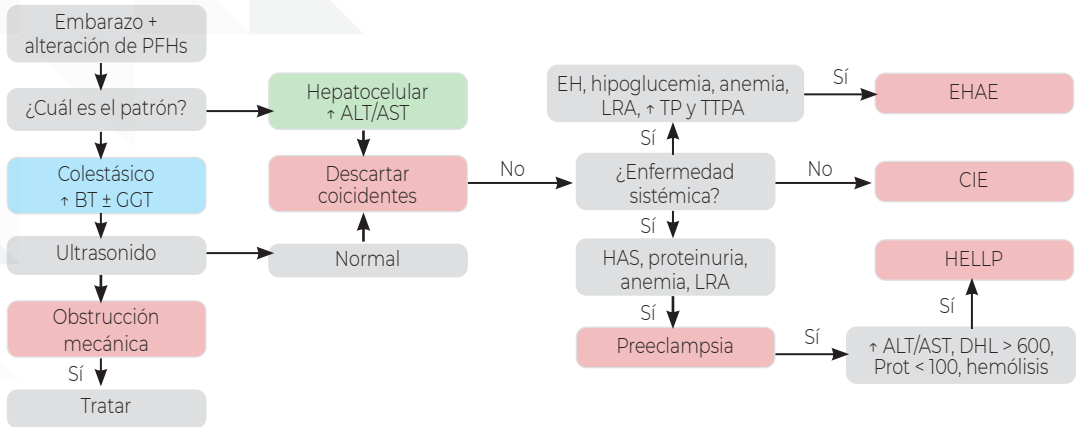
Hiperémesis gravídica

La hiperémesis gravídica (HG) ocurre en 0.3-3.6% de las gestaciones.^{2,7} Es la primera causa de hospitalización en el primer trimestre y la segunda causa durante todo el embarazo. Se asocia a complicaciones materno-fetales.⁸

Ocurre entre las 6-8 SDG y suele remitir antes de la semana 22,8 aunque en 20% puede persistir durante todo el embarazo.³ El diagnóstico de HG se realiza por la triada de: pérdida $\geq 5\%$ de peso, desequilibrio hidroelectrolítico y deshidratación; la cetonuria ya no forma parte de los criterios.^{2,7}

La HG se puede acompañar de lesión renal, desequilibrio hidroelectrolítico y/o alteraciones en las pruebas de función hepática (PFHs).¹ Las alteraciones de las PFHs se presentan hasta en 16-60% de los casos y, por lo general, se caracterizan por elevación leve de transaminasas con niveles de ALT < 200 U/L que mejoran cuando cesa el vómito.^{2,3}

Figura 1. Algoritmo diagnóstico



Patrón de alteraciones:

Hiperémesis gravídica	Preeclampsia	HELLP	Colestasis intrahepática del embarazo	Hígado graso agudo del embarazo
↑ ALT (x2-2.5) Ácidos biliares normales BT normal	↑ ALT (x2.5) Ácidos biliares normales BT normal	↑ ALT (x2-30) Ácidos biliares normales ↑ BT (x1.5-10)	↑ ALT (x1.5-8) ↑ Ácidos biliares (x1.5-15) BT normal	↑ ALT (x3-10) Ácidos biliares normales ↑ BT (x4-15)

Abreviaturas: PFHs: Pruebas de función hepática; BT: Bilirrubina total; GGT: Gamaglutil-transpeptidasa; ALT: Alanino-aminotransferasa; AST: Aspartato-aminotransferasa; EH: Encefalopatía hepática; LRA: Lesión renal aguda; TP: Tiempo de protrombina; TTPA: Tiempo de tromboplastina parcial activado; HAS: Hipertensión arterial sistémica; EHAE: Esteatosis hepática aguda del embarazo; CIE: Colestasis intrahepática del embarazo.

Colestasis intrahepática del embarazo

La colestasis intrahepática del embarazo (CIE) es una forma reversible de colestasis propia del periodo gestacional.^{12,9} Se define por la presencia de prurito, elevación de transaminasas y de ácidos biliares séricos. El diagnóstico definitivo se realiza con la normalización de las PFHs 4-6 semanas posteriores al término del embarazo, de lo contrario se deben investigar otras hepatopatías.³

Generalmente se presenta entre las 32-34 SDG, aunque puede ocurrir desde el primer trimestre.² Es la enfermedad específica del hígado más frecuente

en el embarazo con una prevalencia global de 0.7% y hasta de 3-7% en población latinoamericana.¹²

El síntoma característico es el prurito, predominantemente en palmas y plantas, aunque puede presentarse en cualquier parte del cuerpo. No se relaciona con lesiones cutáneas, salvo huellas de rascado. Otras manifestaciones poco frecuentes son coluria, acolia, esteatorrea o ictericia.^{12,9} Hasta en 25% de los casos, estos síntomas se deben a una etiología distinta, por lo que se recomienda ultrasonido abdominal para descartar obstrucción biliar y otras causas.⁹

El diagnóstico se confirma con ácidos biliares séricos $\geq 19 \mu\text{mol/L}$ posprandial o $\geq 10 \mu\text{mol/L}$ sin relación con la ingesta de alimentos.^{2,3,9,10} Los puntos de corte para la severidad son: **1.** Leve: 19-39 $\mu\text{mol/L}$; **2.** Moderado: 40-99 $\mu\text{mol/L}$, asociados a complicaciones materno-fetales, y **3.** Grave: $\geq 100 \mu\text{mol/L}$, con riesgo de óbito hasta 10%.⁹

Las mujeres afectadas pueden presentar distintos grados de hipertransaminasemia con AST y ALT $> 1,000 \text{ U/L}$. La hiperbilirrubinemia aparece hasta en 30% de las pacientes y suele ser leve.³ Se deben de monitorizar los niveles de ácidos biliares semanalmente, ya que se incrementan conforme avanza la gestación y, a mayor concentración, mayor el riesgo de eventos adversos materno-fetales como parto pretérmino, hipoxia fetal, líquido meconial, estancia prolongada en terapia intensiva neonatal u óbito.^{2,3}

Preeclampsia

La preeclampsia se presenta a partir de las 20 SDG y se caracteriza por hipertensión arterial, proteinuria y otros datos de daño a órgano blanco, como alteraciones renales, hepáticas, hematológicas, neurológicas, disfunción uteroplacentaria o restricción en el crecimiento intrauterino.^{1,3,11}

Afecta a 3-5% de los embarazos y aproximadamente 4 millones de gestaciones/año.¹ Es responsable de la muerte anual de hasta 70 mil madres y 500 mil neonatos a nivel mundial.¹¹

Los síntomas incluyen cefalea, edema periférico, alteraciones visuales, hiperreflexia, dolor abdominal en epigastrio o hipocondrio derecho, náusea y vómito, aunque algunos casos pueden ser asintomáticos.^{2,4} En 20-30% de los casos pueden presentar alteraciones en las PFHs resultado del daño endotelial, principalmente elevación de 1.5-5 veces el límite de normalidad de transaminasas. En caso de hiperbilirrubinemia, se debe descartar hemólisis.⁴

La eclampsia es la manifestación convulsiva de la preeclampsia.¹ Los datos de severidad incluyen la elevación de transaminasas > 2 veces del límite superior normal o dolor epigástrico o en hipocondrio

derecho refractario a medicamentos.¹² La resolución del embarazo es el tratamiento definitivo.¹²

Síndrome de HELLP

El síndrome de HELLP ocurre en $< 1\%$ de las gestaciones, pero en hasta 20% de los casos de preeclampsia. Es una manifestación grave dentro del espectro de la preeclampsia, aunque también puede presentarse sin hipertensión arterial o proteinuria.⁴ El diagnóstico se integra por la tríada de: trombocitopenia, elevación de enzimas hepáticas y hemólisis microangiopática. Las alteraciones en las PFHs son secundarias a la hemólisis y daño isquémico hepático. El síndrome de HELLP tiene una mortalidad materna de 5% y fetal de 30%. El tratamiento definitivo es la resolución del embarazo.^{2,4}

La ruptura hepática es una complicación grave que puede ocurrir en preeclampsia, eclampsia y HELLP. Tiene una mortalidad de hasta 50%. Clínicamente se presenta con dolor abdominal intenso, fiebre y, en casos severos, choque hipovolémico. Debe sospecharse ante elevación de transaminasas en rangos $> 1,000 \text{ UI/L}$, leucocitosis y anemia. El diagnóstico se confirma con tomografía o resonancia magnética.¹

Esteatosis hepática aguda del embarazo

La esteatosis hepática aguda del embarazo es una emergencia obstétrica, que ocurre a partir de las 30 SDG. Hasta 50% de las pacientes tiene preeclampsia concomitante.⁶ Las manifestaciones incluyen náusea, vómito, dolor abdominal, ictericia, malestar general y alteraciones en el estado mental. Los casos severos progresan a falla hepática aguda, hipoglucemia, coagulación intravascular diseminada, falla renal y pancreatitis.^{6,13}

Las anormalidades en laboratorios consisten en elevaciones moderadas de transaminasas, usualmente $< 1,000 \text{ U/L}$ e hiperbilirrubinemia conjugada, elevación de dímero D y trombocitopenia. A diferencia de las otras hepatopatías del embarazo, si se encuentran datos de falla hepática como TP alargado, amonio elevado y se deben vigilar constantemente

los niveles de glucosa para evitar hipoglucemia.^{3,13} El diagnóstico se realiza mediante los criterios de Swansea, con un valor predictivo negativo de 100%.^{6,13}

El tratamiento consiste en la interrupción inmediata del embarazo y tratamiento de soporte, la mortalidad materna actual es < 10% y fetal de 20%.^{4,6,13}

Enfermedades preexistentes y coincidentes

Hepatitis virales

Las infecciones virales son la causa más frecuente de ictericia durante el embarazo. La hepatitis A y E cursan similar a la población general. La cesárea se recomienda únicamente por razones obstétricas y la lactancia está permitida.³ El riesgo de falla hepática aguda aumenta en pacientes gestantes con infección por hepatitis E, con una mortalidad en el tercer trimestre hasta de 50%, y el tratamiento es de soporte.⁶

La forma de transmisión más importante de hepatitis B es la materno-fetal; se recomienda tamizaje para infección por HBV en el primer trimestre. El 90% de las personas que se contagian en la infancia desarrollan infección crónica comparada con 5% de los contagios en adultos. Tener el antígeno HBeAg positivo aumenta el riesgo de transmisión materno-fetal con un índice de transmisión de 70-90%.^{4,6,14}

La transmisión se previene en 95% al administrar la vacuna e inmunoglobulina en las primeras 12 horas después del nacimiento, completando el esquema en los siguientes 12 meses. En madres con viremia > 200 UL/mL o HBeAg+ se recomienda tratamiento con tenofovir o telbivudina a partir de las 24-28 SDG y hasta la semana 12 posparto. La cesárea únicamente se recomienda por razones obstétricas y la lactancia no está restringida.^{3,6,14}

La infección crónica por virus de hepatitis C tiene poco impacto durante el embarazo, aunque aumenta el riesgo de diabetes gestacional y ruptura prematura de membranas. Las enzimas hepáticas pueden fluctuar durante la gestación sin

significado clínico. El riesgo de transmisión vertical es de 3-10% y aumenta con coinfección con VIH. No existen estrategias para disminuir el riesgo de transmisión vertical; no se recomienda realizar cesárea de rutina.^{3,6,15}

Se debe sospechar hepatitis por virus del herpes simple en embarazadas con transaminasas muy elevadas, fiebre y sin ictericia; < 50% tienen lesiones cutáneas y la mortalidad es de 74%. Ante la sospecha es preciso iniciar tratamiento con aciclovir, que se debe suspender si no se confirma el diagnóstico por PCR.⁶

Enfermedades autoinmunes

En pacientes con colangitis biliar primaria, el tratamiento con ácido ursodesoxicólico debe continuarse durante el embarazo; la rifampicina también se considera segura durante el embarazo. Para hepatitis autoinmune se recomienda continuar el tratamiento con esteroides y azatioprina. Ambas enfermedades tienden a mejorar durante el embarazo; el mayor riesgo de reactivación es en el posparto.³

Colelitiasis

En el embarazo el aumento de estrógeno produce sobresaturación de colesterol, lo cual puede provocar la formación de litos en la vesícula, cuya incidencia en embarazadas es de 35%. El método diagnóstico de elección es el ultrasonido. Tanto la CPRE como la colecistectomía laparoscópica se consideran seguras durante el embarazo; por el contrario, el tratamiento expectante aumenta el riesgo de desenlaces adversos.^{6,16}

Cirrosis en el embarazo

Las pacientes con cirrosis tienen menor fertilidad, pero el embarazo puede ocurrir. Los betabloqueadores se deben continuar o iniciar como profilaxis para sangrado variceal, vigilando que el feto no desarrolle bradicardia o retraso en el crecimiento. Es recomendable realizar una endoscopia para tamizaje de várices un año antes del embarazo; las

várices de alto riesgo deben ligarse. Se debe considerar cesárea si hay alto riesgo de sangrado variceal para prevenir maniobras de Valsalva.³

Conclusiones

Durante el embarazo se debe vigilar constantemente las pruebas de función hepática. Ante cualquier alteración en las enzimas hepáticas, aumento de bilirrubina o datos indirectos de alteraciones en la función hepática, se debe investigar la causa. En pacientes con antecedentes de enfermedad hepática, se aconseja planear el embarazo cuidadosamente para evitar desenlaces adversos.

Referencias bibliográficas

1. Westbrook RH, Dusheiko G, Williamson C. Pregnancy and liver disease. *Journal of Hepatology* 2016a; 64 (4): 933-945.
2. Terrault NA, Williamson C. Pregnancy-Associated Liver Diseases. *Gastroenterology* 2022; 163 (1): 97-117.e1.
3. Williamson C, Nana M, Poon L, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of liver diseases in pregnancy. *Journal of Hepatology* 2023; 79 (3): 768-828.
4. García-Romero CS, Guzman C, Cervantes A, et al. Liver disease in pregnancy: Medical aspects and their implications for mother and child. *Annals of Hepatology* 2019; 18 (4): 553-562.
5. Soma-Pillay P, Nelson-Piercy C, Tolppanen H, et al. Physiological changes in pregnancy. *Cardiovascular Journal of Africa* 2016; 27 (2): 89-94.
6. Tran TT, Ahn J, Reau NS. ACG Clinical Guideline: Liver Disease

and Pregnancy. *The American Journal of Gastroenterology* 2016; 111 (2): 176-194; quiz 196.

7. Nelson-Piercy C, Dean C, Shehmar M, et al. The Management of Nausea and Vomiting in Pregnancy and Hyperemesis Gravidarum (Green-top Guideline No. 69). *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2024; 131 (7).

8. Fejzo MS, Trovik J, Grooten IJ, et al. Nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum. *Nature Reviews Disease Primers* 2019; 5 (1): 62.

9. Girling J, Knight CL, Chappell L, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Green-top Guideline No. 43 June 2022. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2022; 129 (13).

10. Lee RH, Greenberg M, Metz TD, et al. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #53: Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2021; 224 (2): B2-B9.

11. Dimitriadis E, Rolnik DL, Zhou W, et al. Pre-eclampsia. *Nature Reviews Disease Primers* 2023; 9 (1): 8.

12. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstetrics & Gynecology* 2020; 135 (6): e237–e260.

13. Liu J, Ghaziani TT, Wolf JL. Acute Fatty Liver Disease of Pregnancy: Updates in Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *The American Journal of Gastroenterology* 2017; 112 (6): 838-846.

14. Veronese P, Dodi I, Esposito S, et al. Prevention of vertical transmission of hepatitis B virus infection. *World Journal of Gastroenterology* 2021; 27 (26): 4182-4193.

15. Floreani A. Hepatitis C and pregnancy. *World Journal of Gastroenterology* 2013; 19 (40): 6714-6720.

16. Nan X, Chan E, Wong KSC, et al. Laparoscopic Cholecystectomy in Pregnancy: A Seven-Year Retrospective Study From an Australian Tertiary Center. *Cureus* 2023; 15 (12): e50034.



Capítulo 20

Enfermedades hepáticas relacionadas al tercer trimestre del embarazo

20. Enfermedades hepáticas relacionadas al tercer trimestre del embarazo

Dra. Alejandra Díaz Jarquín
Dra. Jacqueline Córdova Gallardo

Departamento de Hepatología, Servicio de Medicina Interna, Hospital General “Dr. Manuel Gea González”, Ciudad de México

Dra. Maricarmen Téllez Orozco

Servicio de Gastroenterología, Hospital Español de México, Ciudad de México

Introducción

El embarazo se caracteriza por cambios fisiológicos significativos (circulación hiperdinámica, aumento de la frecuencia y gasto cardiaco materno y estado hiperestrogénico) que pueden influir en la función hepática. Mientras que la mayoría de los embarazos transcurren sin complicaciones hepáticas, existen trastornos específicos que afectan al hígado y que son exclusivos de la gestación. Su prevalencia estimada es de 3%, variando según raza y edad materna, y pudiendo incluso ser fatales. La identificación temprana y el manejo adecuado de estas condiciones son esenciales para minimizar los riesgos materno-fetales.¹⁻³ Las enfermedades hepáticas relacionadas al tercer trimestre del embarazo son la colestasis intrahepática del embarazo (segundo y tercer trimestres), el hígado graso agudo del embarazo (AFLP, por sus siglas en inglés) y la enfermedad hipertensiva del embarazo. Estas condiciones, aunque relativamente poco frecuentes, pueden asociarse con alta morbimortalidad materno-fetal.^{2,4}

Hígado graso agudo del embarazo

El AFLP se refiere a una enfermedad hepática grave y poco común, que se presenta en 1 de 7 mil a 35 mil embarazos.⁵ Se caracteriza por la infiltración grasa microvesicular de los hepatocitos, secundario a una alteración en el metabolismo de los ácidos grasos de cadena larga.^{4,5} Los principales factores de riesgo son: multiparidad, primer embarazo, feto

masculino, historia previa de AFLP y masa muscular disminuida.¹ La fisiopatología está ligada a una alteración mitocondrial en la beta oxidación de los ácidos grasos.⁴ Los ácidos grasos son oxidados en la mitocondria o esterificados en triglicéridos en los hepatocitos.⁶ La 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD) es una enzima encargada de la beta oxidación de las grasas, su deficiencia causa el acúmulo de metabolitos hepatotóxicos de cadena larga, producidos por el feto o por la placenta, en la circulación materna y su transporte al hígado.^{4,6,7} Durante el embarazo (especialmente durante el último trimestre) hay un aumento de ácidos grasos libres, lo que hace que en madres heterocigotas de fetos homocigotas para esta deficiencia acumulen metabolitos hepatotóxicos ocasionando disfunción mitocondrial y estrés oxidativo.^{1,7}

Manifestaciones clínicas y laboratorios

Los criterios de Swansea (≥ 6 criterios en ausencia de otra etiología establecen el diagnóstico) incluyen: bilirrubina total > 0.8 mg/dL, glucosa < 72 mg/dL, ácido úrico > 5.5 mg/dL, leucocitosis > 11,000 mm³, AST o ALT > 42 UI, amonio > 45 mg/dL, Cr > 1.7 mg/dL, TP > 14 seg, TTPA > 34 seg y síntomas como vómito, polidipsia/poliuria, encefalopatía y dolor abdominal.¹ Esta patología suele ser diagnóstico diferencial de otras enfermedades, como son el síndrome de HELLP y la preeclampsia, pero pueden presentarse como síndromes de superposición (20-76%).^{1,7,8} (Figura 1.)

Tratamiento, pronóstico y seguimiento

Se basa en medidas de soporte y en el término del embarazo. Los pacientes con criterios de falla hepática aguda (encefalopatía, coagulopatía e ictericia) deben referirse a un centro de trasplante hepático.¹⁸ Las complicaciones más comúnmente encontradas son: hipoglucemia, coagulopatía y deterioro de la función renal.⁸ Se ha mencionado la utilidad de recambio plasmático en caso de falla hepática aguda, con buenos resultados.^{4,8} No ha habido estudios concluyentes en cuanto a la vía de nacimiento más óptima, aunque se ha visto un mejor desenlace en pacientes sometidos a cesárea.⁸ Se ha visto que aproximadamente 2 días después del nacimiento comienza a haber mejoría en pruebas de función hepática, coagulación y función renal, con la normalización de los laboratorios en un promedio de 4-8 semanas.⁹ (Figura 1.)

Colestasis intrahepática del embarazo

La colestasis intrahepática del embarazo (CIP) es la principal enfermedad hepática durante la gestación. Se define como un aumento de los ácidos biliares > 10 mmol/L, acompañado de prurito (sin *rash*)⁴ y con una recurrencia de 45-90% en embarazos subsecuentes.^{10,11} Tiene una incidencia de 0.1-2% de todos los embarazos² en México. Se realizó un estudio retrospectivo en el Instituto Nacional de Perinatología en el que se reportó una incidencia de 0.57%.¹² Los principales factores de riesgo son: genéticos (los más importantes), etnicidad, historia previa de enfermedades hepáticas, embarazos múltiples, historia de embarazo previa con CIP, diabetes gestacional, obesidad, coledocolitiasis, hepatitis C, deficiencias nutricionales (déficit de vitamina D y selenio) y tabaquismo.^{2,10-15} Las complicaciones son: meconio en el líquido amniótico, ruptura prematura de membranas, amenaza de parto pretérmino, hemorragia obstétrica asociada a déficit de vitamina K, síndrome de distrés respiratorio del recién nacido, diabetes gestacional, hipertensión en el embarazo y, en el peor de los casos, muerte fetal.^{2,14-17} Durante el embarazo se

ha visto un aumento de la producción de ácidos biliares,¹¹ que son el producto del metabolismo del colesterol en los hepatocitos, dando como resultado la producción de los dos ácidos biliares principales: el ácido cólico y el quenodesoxicólico; con propiedades hidrofóbicas por lo que se conjugan con taurina (25%) como con glicina (75%) para aumentar su solubilidad en agua y así ser transportados desde los hepatocitos hacia los canaliculos biliares.¹³ Una vez formados los ácidos biliares se transportan fuera de los hepatocitos por proteínas transportadoras llamadas transportadores de cassette de unión a ATP (ABC). Estas proteínas se encargan del transporte activo transmembrana de diversas sustancias,¹¹ como los ácidos biliares que son transportados hacia los canaliculos biliares por dos proteínas ABC específicas que son la ABCB-11 (transporta ácidos biliares hacia los canaliculos, en contra de un gradiente de concentración, lo cual permite su eliminación del citoplasma evitando su citotoxicidad)^{13,18} y ABCB-411,¹³ (transporte de fosfolípidos a través de la membrana celular, con el fin de solubilizar los ácidos biliares para evitar la lesión de los hepatocitos y mantener la estructura de los canaliculos biliares).¹⁸ Otras mutaciones genéticas relacionadas son la mutación del receptor FXR (*bile acid receptor*) o el PFIC1 (ATP8B1), los cuales han sido estudiados por su asociación a las hormonas esteroideas y a sus metabolitos.^{11,13,18}

Manifestaciones clínicas y diagnóstico

El síntoma principal es prurito (sin *rash*), el cual afecta principalmente las palmas de las manos y las plantas de los pies; ictericia (10-15% de los casos)¹³ y otros síntomas, como dolor en hipocondrio derecho, náusea, anorexia, insomnio, esteatorrea, deficiencia de vitaminas liposolubles, sangrados (asociados a déficit de vitamina K).¹¹ El diagnóstico se establece en pacientes en el 2-3 trimestre del embarazo que presentan prurito asociado a un aumento de ácidos biliares > 10 mmol/L (guías americanas).¹³ Se divide en enfermedad leve (10-40 mmol/L), moderada (40-100 mmol/L) y severa

(> 100 mmol/L) de acuerdo con el incremento en los niveles de ácidos biliares posprandiales.¹ En cuanto a los niveles de aminotransferasas, el aumento de dos veces LSN apoya el diagnóstico; la fosfatasa alcalina no se considera un factor específico (por su elevación de origen placentario).¹³

Tratamiento

El ácido ursodesoxicólico es el tratamiento de elección. Se ha demostrado que su uso a una dosis de 10-15 mg/kg/día disminuye el riesgo de complicaciones.¹⁹ Se recomienda el término del embarazo antes de las 36 semanas de gestación (SDG) en pacientes con CIP severa (ácidos biliares > 100 mmol/L) por el aumento de riesgo de complicaciones fetales. El suplemento de vitaminas liposolubles, sobre todo de vitamina K, disminuyen el riesgo de hemorragia obstétrica y complicaciones parto.¹⁷

Trastornos hipertensivos del embarazo

Los trastornos hipertensivos durante el embarazo (THE) representan una de las principales causas de morbimortalidad materno-infantil a nivel global, que afectan entre 2-8% de los embarazos. Dentro de este espectro, el síndrome HELLP se presenta en 0.2-0.6% de los embarazos y en el 10-20% de los casos de preeclampsia grave,²⁰ pudiendo ocurrir posparto dentro de las primeras 48 horas.²¹ El incremento en la incidencia de THE podría estar asociado con la mayor prevalencia de factores de riesgo, como edad avanzada materna, obesidad, diabetes e hipertensión preexistente.^{20,21} Otros factores de riesgo son: nuliparidad, gestaciones múltiples, preeclampsia previa, antecedentes familiares positivos y embarazo con tecnología de reproducción asistida. El síndrome de HELLP cuenta con los mismos factores de riesgo, siendo la edad materna avanzada (> 35 años) el más importante.²¹ La preeclampsia se define como una presión arterial sistólica (PAS) ≥ 140 mm Hg y/o una presión arterial diastólica (PAD) ≥ 90 mm Hg, en dos mediciones separadas por un intervalo de 4 horas en mujeres

previamente normotensas, después de la 20 SDG, acompañada de al menos una de las siguientes complicaciones: presencia de proteinuria (relación proteína-creatinina ≥ 30 mg/mol, proteína en orina 24 horas ≥ 300 mg o $\geq 2+$ en una tira reactiva), disfunción en órganos diana maternos, eclampsia, alteración del estado mental, accidente cerebrovascular, cefaleas o ceguera; hepática: ALT o AST > 40 IU/L, dolor abdominal; renal: creatinina ≥ 1 mg/dL; hematológicas: trombocitopenia ($< 150,000/\mu\text{L}$), coagulación intravascular diseminada (CID) o hemólisis; edema pulmonar; disfunción uteroplacentaria: desprendimiento de placenta, desequilibrio angiogénico, análisis anormal de la forma de onda Doppler de la arteria umbilical u óbito.³

Fisiopatología y diagnóstico

La isquemia placentaria desencadena la liberación de óxido nítrico, endotelina y prostaglandinas, que inducen agregación plaquetaria, disfunción endotelial, hipertensión arterial y falla de otros órganos. Por otra parte, la fibrina liberada por el daño endotelial forma redes reticuladas en vasos sanguíneos pequeños, que conlleva a la fragmentación de glóbulos rojos a su paso y, por ende, produce anemia hemolítica microangiopática. Se cree que la afectación hepática es secundaria a la deposición de fibrina dentro de los sinusoides hepáticos, lo que produce obstrucción sinusoidal y posterior isquemia hepática, que puede dar lugar a hematomas subcapsulares, hemorragia parenquimatosa y ruptura hepática.²⁰⁻²² La disfunción placentaria es fundamental en el desarrollo de la preeclampsia.²¹ El síndrome de HELLP se define mediante: hemólisis (LDH > 600 U/L), elevación de las enzimas hepáticas (AST > 70 U/L) y trombocitopenia (plaquetas $< 100,000/\text{mL}$); HELLP incompleto cuando se manifiestan uno o dos de estos componentes. Se puede clasificar utilizando los sistemas de Tennessee y Mississippi.^{3,21} El síndrome de HELLP debe considerarse una manifestación de preeclampsia grave.²⁰⁻²² En el caso de las mujeres con preeclampsia, existen modelos de evaluación materna, que

incluye características clínicas, demográficas y pruebas bioquímicas, para estimar la probabilidad de complicaciones. Algunos de los modelos más conocidos son el fullPIERS (predice la probabilidad de resultados maternos adversos dentro de las 48 horas posteriores al ingreso hospitalario), el cual incluye edad gestacional, dolor torácico o disnea, SatO₂, plaquetas, creatinina y AST o ALT; el miniPIERS (utilizado cuando no se dispone de resultados de laboratorio), y este incluye: TA, proteinuria por tira reactiva, paridad, edad gestacional y sintomatología (cefalea, dolor torácico, disnea, dolor abdominal); así como los modelos PREP (predicción de complicaciones en la preeclampsia de inicio temprano) que predicen las complicaciones maternas, incluido el parto prematuro.³ Alrededor de 10% de las mujeres con preeclampsia grave presentan afectación hepática, caracterizada por un aumento en las aminotransferasas, donde la AST tiende a ser más elevada que la ALT al inicio. Los niveles promedio de ALT suelen superar los 200 U/L, aunque en casos severos, especialmente con infarto hepático, pueden alcanzar valores muy altos (entre > 1,000 y 5,000 U/L). Otros hallazgos incluyen niveles elevados de lactato deshidrogenasa, ácido úrico y bilirrubina indirecta.²¹⁻²³ La elevación de las enzimas hepáticas se debe tanto a la hemólisis como al daño isquémico causado por microtrombos. El ultrasonido hepático puede mostrar disminución del flujo sanguíneo.²⁰ Las complicaciones graves incluyen el desprendimiento prematuro de la placenta, el infarto y la ruptura hepática, ocurriendo en 0.05% de los casos.^{20,21} Los síntomas más comunes de ruptura hepática (complicación más grave) son dolor en el cuadrante superior derecho o epigástrico, irradiado hacia hombro derecho e hipotensión. El lóbulo hepático derecho es el más afectado (75% de los casos). El infarto o la formación de hematomas hepáticos (0.4-1.9%) deben sospecharse ante la aparición súbita de dolor en el cuadrante superior derecho asociado a aumento repentino de las enzimas hepáticas.²⁰⁻²³ Se recomienda el uso de

técnicas de imagen, RMN o TAC para diagnóstico.²³ (Figura 1.)

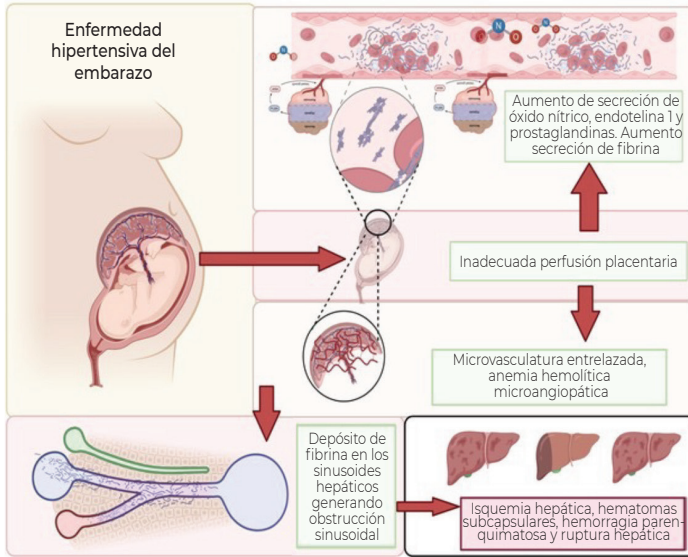
Tratamiento

Control riguroso de la presión arterial, para la hipertensión leve a moderada (PAS 140-159 mm Hg y/o PAD 90-109 mm Hg), se utiliza labetalol, nifedipino o metildopa vía oral. En casos de hipertensión grave (PAS > 160 mm Hg o PAD > 110 mm Hg), puede ser necesario el uso de labetalol o hidralazina por vía intravenosa. Debe administrarse sulfato de magnesio como factor neuroprotector y como manejo preventivo de convulsiones asociadas a eclampsia.³ Se recomienda el uso de betametasona para maduración pulmonar fetal en partos con < 35 SDG.^{3,21,22} En cuanto al término del embarazo: para preeclampsia sin complicaciones a las 37 SDG, en caso de complicaciones graves será a partir de las 34 semanas; en caso de eclampsia, debe llevarse a cabo tan pronto como se establezca a la madre, independientemente de la edad gestacional.²⁰ Cuando se diagnostica un hematoma hepático sin ruptura, el manejo es conservador con soporte de coagulación, antibióticos y transfusiones. Si se produce una ruptura, la angiografía puede ser considerada de primera opción o en caso de no ser viable la intervención será quirúrgica (la ligadura de la arteria hepática, empaquetamiento o resección del área afectada del hígado).²⁰ En casos extremos, como un infarto hepático masivo o un hepatoma roto en el lóbulo derecho, puede ser necesario un trasplante hepático.²¹

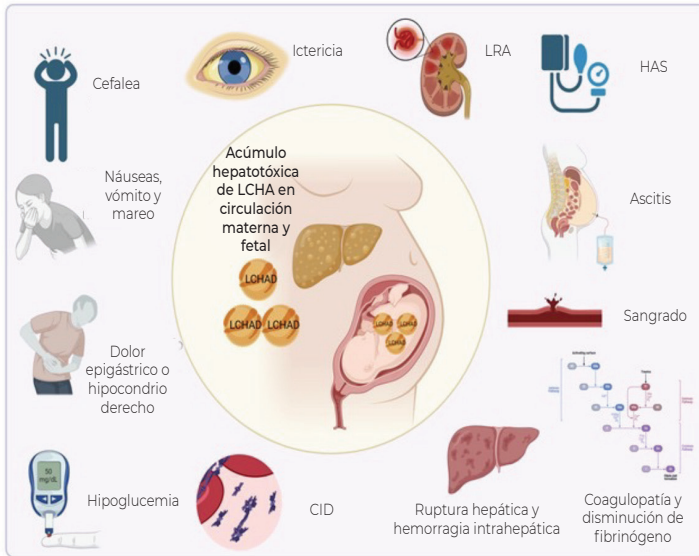
Conclusiones

Las enfermedades hepáticas en el embarazo, especialmente en el tercer trimestre, representan un desafío médico significativo debido a su potencial para causar complicaciones graves materno-fetales. Trastornos como la colestasis intrahepática, el hígado graso agudo y el síndrome de HELLP destacan por su complejidad y riesgo, requiriendo un diagnóstico precoz y un manejo multidisciplinario.

Figura 1. Fisiopatología y datos clínicos de las dos principales enfermedades hepáticas relacionadas al tercer trimestre del embarazo



Enfermedad hipertensiva del embarazo (preeclampsia, eclampsia y HELLP)



Hígado graso agudo del embarazo (AFLP)

Referencias bibliográficas

1. Terrault NA, Williamson C. Pregnancy-Associated liver diseases. *Gastroenterology* 2022; 163 (1): 97-117.e1. Doi: 10.1053/j.gastro.2022.01.060
2. Brady CW. Liver Disease in Pregnancy: What's New. *Hepatal Commun* 2020; 4 (2): 145-156. Doi: 10.1002/hep4.1470
3. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of liver diseases in pregnancy. *J Hepatol* 2023; 79 (3): 768-828. Doi: 10.1016/j.jhep.2023.03.006
4. Mufti AR, Reau N. Liver disease in pregnancy. *Clin Liver Dis* 2012; 16 (2): 247-269. Doi: 10.1016/j.cld.2012.03.011
5. Ramanathan R, Ibdah JA. Mitochondrial Dysfunction and Acute Fatty Liver of Pregnancy. *Int J Mol Sci* 2022; 23 (7): 3595. Doi: 10.3390/ijms23073595
6. Herzig S, Shaw RJ. AMPK: guardian of metabolism and mitochondrial homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2018; 19 (2): 121-135. Doi: 10.1038/nrm.2017.95
7. White M, Han H, Khungar V. Acute fatty liver disease of pregnancy. *Clin Liver Dis* (Hoboken) 2024; 23 (1): e0145. Doi: 10.1097/CLD.0000000000000145
8. Byrne JJ, Seasey A, Nelson DB, et al. Comparing acute fatty liver of pregnancy from hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2022; 35 (7): 1352-1362. Doi: 10.1080/14767058.2020.1754790
9. Naoum EE, Leffert LR, Chitilian HV, et al. Acute Fatty Liver of Pregnancy: Pathophysiology, Anesthetic Implications, and Obstetrical Management. *Anesthesiology* 2019; 130 (3): 446-461. Doi: 10.1097/ALN.0000000000002597
10. Roediger R, Fleckenstein J. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Liver Dis* (Hoboken) 2024; 23 (1): e0119. Doi: 10.1097/CLD.0000000000000119
11. Piechota J, Jelski W. Intrahepatic Cholestasis in Pregnancy: Review of the Literature. *J Clin Med* 2020; 9 (5): 1361. Doi: 10.3390/jcm9051361
12. Ibarguengoitia-Ochoa F, García-Romero CS, Sepúlveda-Rivera CM, et al. Desenlaces perinatales, en un centro de tercer nivel de México, de pacientes con colestasis intrahepática del embarazo. *Ginecol Obstet Mex* 2021; 89 (10): 760-769.
13. Smith DD, Rood KM. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2020; 63 (1): 134-151. Doi: 10.1097/GRF.0000000000000495
14. Martineau M, Raker C, Powrie R, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy is associated with an increased risk of gestational diabetes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 176: 80-85. Doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.12.037
15. Mashburn S, Schleckman E, Cackovic P, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: risk factors for severe disease. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2022; 35 (25): 8566-8570. Doi: 10.1080/14767058.2021.1988924
16. Goulis DG, Walker IA, De Swiet M, et al. Preeclampsia with abnormal liver function tests is associated with cholestasis in a subgroup of cases. *Hypertens Pregnancy* 2004; 23 (1): 19-27. Doi: 10.1081/PRG-120028278
17. Maldonado M, Alhousseini A, Awadalla M, et al. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy Leading to Severe Vitamin K Deficiency and Coagulopathy. *Case Rep Obstet Gynecol* 2017; 2017: 5646247. Doi: 10.1155/2017/5646247
18. Zöllner J, Williamson C, Dixon PH. Genetic issues in ICP. *Obstet Med* 2024; 17 (3): 157-161. Doi: 10.1177/1753495X241263441
19. Sentilhes L, Verspyck E, Roman H, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and bile acid levels. *Hepatology* 2005; 42 (3): 737-738.
20. Sarkar M, Brady CW, Fleckenstein J, et al. Reproductive Health and Liver Disease: Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2021; 73 (1): 318-365. Doi: 10.1002/hep.31559
21. Terrault NA, Williamson C. Pregnancy-Associated Liver Diseases. *Gastroenterology* 2022; 163 (1): 97-117.e1. Doi: 10.1053/j.gastro.2022.01.060
22. Brady CW. Liver Disease in Pregnancy: What's New. *Hepatal Commun* 2020; 4 (2): 145-156. Doi: 10.1002/hep4.1470
23. Ryan JM, Heneghan MA. Pregnancy and the liver. *Clinical Liver Disease* 2014; 4 (3): 51-54. <https://doi.org/10.1002/cld.361>



Capítulo 21

**Cirrosis hepática,
¿es una enfermedad reversible?**

21. Cirrosis hepática, ¿es una enfermedad reversible?

Dr. Jorge Luis Poo Ramírez

Grupo Mexicano para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas

La cirrosis hepática, ¿es una enfermedad reversible? La respuesta enfática es sí y basado en evidencias científicas biológicas, experimentales, epidemiológicas y farmacológicas. Justo es decir que una de las primeras propuestas sobre la reversibilidad del padecimiento lo realizó el Dr. Ruy Pérez Tamayo, distinguido investigador mexicano, desde el año de 1978,¹ con base en un análisis riguroso de modelos de cirrosis hepática experimental. En sus estudios demostró que la fibrosis hepática —el proceso clave en la cirrosis— puede disminuir o revertirse si se eliminan los factores etiológicos, como el alcohol, los virus o las sustancias tóxicas. Uno de los hallazgos clave del Dr. Pérez Tamayo es que el tejido hepático posee una notable capacidad de regeneración. En sus experimentos, la eliminación del estímulo dañino permitió una remodelación del tejido hepático, con reducción de los depósitos de colágena y una mejora en la arquitectura del hígado. Subrayó que la reversibilidad depende del grado de daño y del momento de intervención, siendo más viable en etapas tempranas de la enfermedad. En su momento, se consideró que su trabajo había sido un pilar para cambiar la visión clínica de la cirrosis, mostrando que no es una condición estática e irreversible, sino que puede modificarse bajo el contexto adecuado. Lamentablemente, en el día a día de la atención a pacientes afectados por cirrosis hepática en los grandes hospitales o en las consultas realizadas en las clínicas ambulatorias, aún se percibe un gran escepticismo en estos conceptos básicos de la reversibilidad de la fibrosis, que serán tratados en este capítulo.

Evidencias biológicas de la reversibilidad de la fibrosis

La colágena es la proteína más abundante en los tejidos conectivos de animales, representando cerca de 25-30% del contenido proteico total del cuerpo humano. Se produce en todos los tejidos para proveer soporte estructural a las células, una especie de alfombra en donde se sitúan las células epiteliales para proporcionarles fortaleza y a la vez solidez estructural.² De la masa corporal total, 15.1% son proteínas (aproximadamente 10.5 kilos, para un adulto de 70 kilos). Y de esa fracción proteica de nuestro cuerpo, se estima que 25% del total de proteínas es colágena (es decir, alrededor de 2.62 kilos). Es una glicoproteína estructural que proporciona fuerza, elasticidad y soporte a tejidos como piel, huesos, cartílagos y tendones. Su estructura básica consiste en una triple hélice formada por tres cadenas polipeptídicas (alfa), compuestas principalmente de glicina, prolina e hidroxiprolina. Se han identificado al menos 28 tipos de colágena, de los cuales el tipo I es el más común. De todas las colágenas en el ser humano adulto, 80% es colágena tipo I.³ Las diversas formas de colágena contribuyen a la arquitectura molecular de la piel, huesos, tendones, músculos y de todos los órganos del cuerpo, ya que estabilizan la forma de las estructuras y facilitan las propiedades mecánicas de los tejidos. Además, gracias a sus numerosos receptores, participan en el crecimiento, diferenciación y migración celular. El contenido de colágena varía en los diversos tejidos,⁴ siendo en el hueso de aproximadamente 90%, en los tendones 80%, en la piel y cartílagos 50-70%, en las arterias 10-20%, en el pulmón 10% y en el hígado 4%. Siempre

hay colágena. La vida media de la colágena varía significativamente según el tejido en el que se encuentre. La colágena es considerada como una proteína elástica con una resiliencia de 90%. La vida media de la colágena tipo I es de 60-70 días, si bien que su duración es modificada por glicosilación y otros componentes de la matriz extracelular.^{5,6} La colágena tipo I tiene 90% de configuración en triple hélice, mientras que la tipo VII sólo 10%, lo cual podría explicar variaciones en la vida media. En el caso de la piel, se creía que la zona de unión dermo-epidérmica era una estructura bastante estática. Sin embargo, nuevos estudios han demostrado una vida media *in vivo* del colágeno tipo VII de aproximadamente 1 mes.⁷ Por tanto, la colágena, una proteína que se creía eterna, ahora se sabe que es posible inactivarla y degradarla. De hecho, la síntesis y degradación del colágeno están estrictamente reguladas:

Síntesis. Es regulada a nivel transcripcional y post-transcripcional por factores como TGF- β (factor de crecimiento transformante beta) y BMPs (proteínas morfogenéticas óseas). La síntesis ocurre principalmente en los fibroblastos, donde las cadenas son ensambladas en el retículo endoplásmico.

Modificaciones postraduccionales. La hidroxilación de prolina y lisina, así como la glicosilación, son esenciales para la estabilidad de la triple hélice, la cual se completa a nivel del retículo endoplásmico.

Degradación. Es controlada por metaloproteinasas de matriz (MMPs), que fragmentan la colágena en péptidos más pequeños. Este proceso es regulado por inhibidores tisulares de MMPs (TIMPs).

El conocimiento de estas peculiaridades biológicas ha permitido identificar numerosos blancos terapéuticos para inhibir su síntesis o favorecer su degradación. En el contexto clínico de pacientes con enfermedades crónicas inducidas por alcohol, virus, enfermedades autoinmunes, esteatosis metabólica, se considera que la secreción incontrolada de proteínas de la matriz extracelular (MEC) y en particular de la colágena, puede provocar cicatrices y fibrosis excesivas y comprometer la

función del tejido. De manera más reciente, se han identificado inhibidores peptídicos permeables a la membrana que se dirigen específicamente a la interfaz principal entre receptores llamados TANGO1 y cTAGE5, una interacción necesaria para la exportación de colágena desde los sitios de salida del retículo endoplásmico. La aplicación de inhibidores peptídicos conduce a niveles reducidos de proteínas TANGO1 y cTAGE5 y a una inhibición correspondiente en la secreción de varios componentes de la MEC, incluidos la colágena.⁸

Evidencias experimentales

Múltiples son las evidencias de que el daño crónico al hígado puede producir fibrosis progresiva.⁹ Los modelos más conocidos son los inducidos por tetracloruro de carbono (CCL4), por ligadura de la vía biliar o bien por cambios nutricionales en la dieta de roedores. El CCL4 genera especies reactivas de oxígeno que dañan las células hepáticas produciendo lisis hepatocelular, activación de una respuesta inflamatoria con liberación de múltiples marcadores moleculares que activan una respuesta de fibrosis que al cabo de 10-12 semanas generan una cirrosis muy parecida a la del ser humano, particularmente a la que ocurre por toxicidad por alcohol, en donde el daño es predominantemente hepatocelular.¹⁰ Además, si se prolonga el daño y la observación, las ratas desarrollan ascitis y cambios en el comportamiento compatibles con encefalopatía.

En el caso de la ligadura de la vía biliar en roedores, se induce una obstrucción de 100% del flujo de la bilis, lo cual produce una acumulación progresiva de bilirrubina e inflamación crónica,¹¹ con franca proliferación de células epiteliales biliares, aumento de la expresión de marcadores fibrogénicos, incluidos TIMP-1, α -SMA, colágeno 1 y TGF β 1, y una acumulación de células B y células T en los tractos portales, generando daño hepático. La aparición de cirrosis se logra en tan sólo 28 días, 4 semanas son suficientes para reproducir los cambios de cirrosis. Este modelo simula lo que ocurre con algunas de

las enfermedades colestáticas autoinmunitarias, como la colangitis biliar, donde el daño es predominantemente a las células biliares.

En los modelos experimentales con roedores de esteatosis metabólica, el daño se induce comúnmente a través de dietas ricas en grasas y azúcares, lo que simula la patología observada en humanos.¹² Alrededor de un tercio de los roedores, además de desarrollar esteatosis, degeneración balonoide, inflamación, también presentan fibrosis hepática. En particular, se ha observado que entre 30-50% de los roedores con HGNA progresan a fibrosis en modelos experimentales específicos, entre las 8-16 semanas de iniciado el daño.¹³ Esta progresión a la fibrosis se asocia con la inflamación hepática crónica y la activación de células estrelladas hepáticas, que son clave en el proceso de fibrogénesis.

Finalmente, en modelos genéticos¹⁴ la deficiencia del gen de farmesilo ha mostrado predisposición a desarrollar condiciones de esteatosis-hepatitis que pueden progresar a fibrosis hepática. Según diversos estudios, la fibrosis puede desarrollarse en un periodo que varía entre 12-24 semanas, dependiendo de las condiciones experimentales y la dieta aplicada a los roedores. Este desarrollo de fibrosis hepática involucra la activación de células estrelladas hepáticas y la deposición de exceso de matriz extracelular. Gracias a todos estos modelos experimentales, muchos de los fármacos que actualmente se utilizan en la clínica por diversos padecimientos hepáticos crónicos fueron en un inicio evaluados en modelos experimentales.

Algunos ejemplos incluyen al ácido ursodesoxicólico,¹⁵ al resmetiron¹⁶ y a la pirfenidona,¹⁷ una pequeña molécula con actividad antiinflamatoria, antioxidante y antifibrótica, tal y como se describe en una reciente y excelente revisión de sus numerosos efectos por el Dr. Aldo Torre y colaboradores (2024).¹⁸

Evidencias epidemiológicas de la reversibilidad de la cirrosis

La fibrosis hepática es un proceso dinámico, bidireccional, progresivo y regresivo. Tradicionalmente

se ha dado más importancia al escenario de enfermedad progresiva, irreversible, que se produce como respuesta a lesiones crónicas del hígado, que resultan en acumulación persistente de tejido cicatricial. El fenómeno de la reversibilidad ha sido respaldado por una serie de evidencias epidemiológicas que sugieren que la modificación de los factores de riesgo y el manejo adecuado de las enfermedades hepáticas pueden conducir a la regresión de la fibrosis y a una mejora significativa en la función hepática.

Hepatitis C. La hepatitis C es uno de los ejemplos más relevantes; investigaciones han demostrado que el tratamiento antiviral exitoso puede llevar a la regresión de la fibrosis. Según un estudio realizado por el Dr. Michael Manns y cols. (2015), en 636 pacientes, 30-50% de aquellos que alcanzaron una respuesta virológica sostenida después del tratamiento con antivirales de acción directa (DAA) mostraron una mejoría en su puntaje de fibrosis en biopsias hepáticas realizadas entre 12-24 meses después del tratamiento.¹⁹ Este hallazgo ha sido confirmado en numerosos estudios en los cuales el método diagnóstico de apoyo es la medición de la elasticidad hepática, confirmando una reducción de la rigidez hepática a los 24 meses, después de tratamiento.²⁰

Hepatitis B. La infección crónica por hepatitis B se caracteriza por la persistente replicación viral y la respuesta inmunológica del huésped, que provoca inflamación crónica en el hígado. Esta inflamación activa las células estrelladas hepáticas, las cuales son responsables de la producción de colágena y otros componentes de la matriz extracelular. Con el tiempo, esta acumulación de tejido fibroso puede comprometer la función hepática y progresar a cirrosis. Numerosos estudios epidemiológicos y clínicos han mostrado que la fibrosis hepática también puede ser reversible en pacientes con hepatitis B que reciben tratamiento antiviral adecuado. Los tratamientos incluyen varios tipos de antivirales, como lamivudina, tenofovir y entecavir, que son altamente efectivos

para suprimir la replicación del VHB. La supresión viral sostenida no sólo detiene la progresión de la fibrosis, sino que también puede promover su regresión. Un estudio clave fue publicado por Marcellin y cols. (2013)²¹ evidenciando que entre los pacientes con hepatitis B tratados con antivirales, aquellos que experimentaron una supresión virológica sostenida durante al menos 3 años mostraron mejorías significativas en las puntuaciones de fibrosis hepática. En 348 pacientes que disponían de biopsias hepáticas basal y final y en quienes se observó fibrosis moderada a avanzada, casi 30% experimentó una mejoría en la fibrosis en el seguimiento posterior al tratamiento. Una excelente revisión de esta capacidad de reducción de la fibrosis, incluyendo a la cirrosis, fue realizada por el Dr. Don Rockey posteriormente (2016) enfatizando que si bien la fibrosis puede ser reversible en los pacientes con inhibición de la replicación viral sostenida, todos los pacientes deben continuar en revisión clínica periódica, por su naturaleza dinámica de regresión y progresión.²²

Enfermedad hepática por esteatosis metabólica (EHEM). En el contexto de la EHEM, Vilar-Gómez y cols. (2015) hicieron un seguimiento de 261 pacientes que habían logrado perder al menos 10% de su peso corporal a través de intervenciones de estilo de vida. El estudio reveló que aproximadamente 45% de los pacientes con fibrosis significativa mostraron una mejoría en su puntuación de fibrosis después de un año. Esto sugiere fuertemente que la pérdida de peso no sólo detiene la progresión de la fibrosis, sino que también puede revertirla en muchos casos.²³

La reversibilidad de la fibrosis, aún en etapas avanzadas, ha sido evidenciada en casi todas las causas de cirrosis,²⁴ incluyendo la hemocromatosis²⁵ y la hepatitis autoinmune.²⁶

Recompensación de la fibrosis. Este concepto es el premio de consolación a todos los grupos médicos de hepatología empeñados en descubrir las revelaciones del santo grial del daño agudo en crónico en pacientes con cirrosis descompensada. De

pronto surgió la gran sorpresa. Algunos pacientes lejos de seguir empeorando, mejoraban y pasaban de la descompensación a la ausencia de la misma. A esto se le llamó “recompensación de la cirrosis”, una situación clínica que ya habíamos detectado desde hace décadas, pero que apenas se le ha dado su justo reconocimiento.²⁷ Los criterios de recompensación incluyen lograr inactivar o controlar la causa del daño hepático. Además, debe evidenciarse la ausencia de signos de hemorragias digestivas de origen variceal, así como la ausencia de ascitis o encefalopatía sin estar recibiendo medicamentos. Las pruebas de función hepática deben estar en clase funcional A de *Child*, la puntuación MELD debe ser inferior a 10. Esta condición de recompensación cada vez se reporta más en los grandes centros hospitalarios académicos, particularmente en aquellos con pacientes en listas de espera para ser trasplantados.

Evidencias farmacológicas de la reversibilidad de la fibrosis

En el contexto de la EHEM, existe un gran número de moléculas que están siendo evaluadas para reducir la fibrosis hepática, entre las cuales destaca la semaglutida y el resmetiron.

Semaglutida. La semaglutida es un fármaco que actúa como un análogo del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1), diseñado principalmente para el tratamiento de la diabetes tipo 2 y la obesidad.²⁸ Los mecanismos de acción de la semaglutida incluyen la estimulación de la secreción de insulina dependiente de la glucosa, la supresión de la liberación de glucagón y la reducción de la síntesis hepática de glucosa. Además, este fármaco también aumenta la saciedad y disminuye el vaciamiento gástrico, lo que contribuye a la reducción del peso corporal en pacientes obesos y aquellos con sobrepeso. Por ello, uno de los usos potenciales en el contexto de los pacientes con enfermedades hepáticas ha sido precisamente la EHEM.

Por ello, Newsome y cols. (2021)²⁹ realizaron un ensayo de fase 2, doble ciego, de 72 semanas, en el

que se incluyeron pacientes con NASH confirmado por biopsia y fibrosis hepática en etapa F1, F2 o F3. Se distribuyeron aleatoriamente para recibir tres dosis de semaglutida al día, o placebo. De los 320 pacientes (230 con fibrosis F2 o F3), la resolución de NASH sin empeoramiento de la fibrosis fue de 40% en el grupo de 0.1 mg, 36% en el de 0.2 mg y 59% en el de 0.4 mg, comparado con 17% en el grupo placebo ($P < 0.001$ para 0.4 mg vs. placebo). La mejoría en el estadio de fibrosis ocurrió en 43% de los pacientes con 0.4 mg y en 33% con placebo ($P = 0.48$). La pérdida de peso media fue de 13% con 0.4 mg y de 1% con placebo. Náuseas, estreñimiento y vómitos fueron más comunes con 0.4 mg. Se observaron neoplasias malignas en 3 pacientes con semaglutida y ninguno en el grupo placebo, sin patrones específicos de órganos afectados. Es importante destacar que la diferencia del 10% *versus* placebo sólo aplica a pacientes con fibrosis F2 y F3. Cuando se ha evaluado la molécula en paciente con cirrosis, no se demostraron beneficios en reducción de la fibrosis en comparación con lo observado en el grupo placebo.³⁰

Resmetiron. El resmetiron es un fármaco en investigación que actúa como un agonista de las hormonas tiroideas, diseñado para tratar la obesidad y mejorar la sensibilidad a la insulina en pacientes con diabetes tipo 2. Este medicamento tiene como objetivo mimetizar los efectos de las hormonas tiroideas naturales, que desempeñan un papel crucial en la regulación del metabolismo, la producción de energía y el control del peso corporal. A diferencia de las hormonas tiroideas tradicionales, que pueden tener efectos secundarios significativos, el resmetiron se ha formulado para proporcionar beneficios metabólicos sin inducir la hiperactividad típica asociada con el uso excesivo de hormonas tiroideas.

Los estudios han mostrado que resmetiron puede facilitar la pérdida de peso y mejorar los perfiles lipídicos y glucémicos en ensayos clínicos, ofreciendo a los pacientes una opción terapéutica efectiva y bien tolerada.³¹

Por ello, Harrison y cols. (2024)³² realizaron un ensayo clínico de fase 3 en adultos con NASH confirmado por biopsia y un estadio de fibrosis F1B, F2 o F3. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en proporciones de 1:1:1 para recibir resmetiron una vez al día en dosis de 80 mg o 100 mg o un placebo. En total, 966 pacientes formaron la población de análisis primario (322 en el grupo de resmetiron de 80 mg, 323 en el grupo de resmetiron de 100 mg y 321 en el grupo placebo). La resolución de NASH sin empeoramiento de la fibrosis se logró en 25.9% de los pacientes en el grupo de resmetiron de 80 mg y en 29.9% de los del grupo de 100 mg, en comparación con el 9.7% de los del grupo placebo ($P < 0.001$ para ambas comparaciones con placebo). La mejoría en la fibrosis de al menos un estadio sin empeoramiento de la puntuación de actividad de la NAFLD se logró en 24.2% de los pacientes en el grupo de 80 mg y en 25.9% de los del grupo de 100 mg, en comparación con el 14.2% de los del grupo placebo ($P < 0.001$ para ambas comparaciones con placebo). Gracias a estos resultados de limitada eficacia en términos de mejoría de la fibrosis, la FDA decidió considerarlo como el primer fármaco autorizado para uso en pacientes con esteatosis metabólica. Recientemente, un panel de expertos de la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas, publicó guías prácticas para su uso.³³

Sin embargo, la pregunta clínica sigue siendo: ¿Existe algún fármaco que actúe como antifibrótico puro, a través de inhibición de la señalización de TGF- β , el marcador molecular que directamente estimula a los fibroblastos? La respuesta es sí, se llama pirfenidona y su eficacia y seguridad para administración a largo plazo han sido demostradas desde ya más de una década, en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática y en el transcurso de los últimos 10 años también en la fibrosis hepática.

Pirfenidona. La pirfenidona es un fármaco con propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y antifibróticas. Sus mecanismos de acción son múltiples e incluyen la reducción de la secreción de citocinas

proinflamatorias, la disminución del reclutamiento de células proinflamatorias, la inhibición de fibroblastos, lo que en consecuencia conduce a una menor deposición de colágena.¹⁵

El papel antifibrótico de la pirfenidona está bien demostrado, ya que inhibe la sobreexpresión de colágeno tipo I inducida por TGF β 1 y la proteína de choque térmico 47 (HSP47) en células A549. En particular, la pirfenidona exhibe propiedades antiinflamatorias al reducir principalmente la secreción de citocinas proinflamatorias como TNF-alfa, IL1B e IL6 por macrófagos circulantes, neutrófilos y células endoteliales. Estas citocinas inducen varias respuestas locales y sistémicas, lo que resulta en un mayor reclutamiento de células inflamatorias del torrente sanguíneo al sitio de la inflamación.³³ La pirfenidona ha demostrado sus efectos antifibróticos en el hígado al reducir los niveles de TGF β 1 e inducir la regresión de la fibrosis en la cirrosis hepática experimental.¹⁷

Los beneficios como agente antifibrótico a nivel de hígado han sido demostrados en diversos estudios clínicos. El primero de ellos, fue un estudio piloto que se publicó en el año 2006, por el Dr. Juan Armendáriz Borunda y cols.,³⁴ incluyendo a 15 pacientes con hepatitis C, demostrando mejoría en las puntuaciones de actividad histológica en 53% de los pacientes, con reducciones en esteatosis (60%) y fibrosis (30%), así como un aumento de la regeneración de las células hepáticas en 70% de los pacientes. El segundo se realizó en 28 pacientes con hepatitis C tratados con 400 mg/3 veces por día de pirfenidona estándar por 24 meses.³⁵ Al final del tratamiento, la puntuación de necroinflamación se redujo en un promedio de 3.2 puntos en 82% de los pacientes ($p < 0.05$), y la etapa de fibrosis de Ishak disminuyó en un promedio de 2 puntos en 67% de los pacientes ($p < 0.05$). La esteatosis disminuyó en 61% de los pacientes. Los niveles séricos de IL-6 y TGF- β 1 disminuyeron significativamente en 93 y 67% de los pacientes, respectivamente ($p < 0.05$), mientras que el TNF- α se redujo en 47% de los pacientes. Los niveles de ALT

y AST tendieron a normalizarse en 81% de los pacientes. Alrededor de 80% de los pacientes presentaron gastritis, náusea 48% y 14% fotosensibilidad.

Los resultados benéficos en términos de fibrosis, alentaron a desarrollar una nueva formulación de pirfenidona, enfocada a reducir reacciones secundarias digestivas a través de una modificación de su perfil farmacocinético. Por un lado, se había reportado que la toxicidad digestiva (ardor, náusea y vómito en algunos pacientes) podía depender de la necesidad de administración cada 8 horas de la pirfenidona de liberación simple que exponía al paciente a niveles pico del medicamento, de manera intermitente. Por tanto, en México, se desarrolló una nueva formulación de liberación prolongada (PFD-LP), que permitía la administración cada 12 horas, con mejor tolerancia digestiva, al compararse con la pirfenidona simple.³⁶

En el estudio Prometeo³⁷ se incluyeron 122 pacientes con fibrosis hepática avanzada (F3 y F4), de 12 centros que recibieron PFD-LP (600 mg/2 veces al día); adicionalmente, 74 pacientes recibieron sólo el régimen estándar de atención. La edad promedio fue de 64 ± 12 años, 58% mujeres. El 43.5% tenía enfermedad hepática grasa (NAFLD), 22.5% hepatitis viral C (VHC), 17% hepatitis autoinmune (AIH) y 17% enfermedad hepática alcohólica (ALD). De acuerdo con elastografía hepática y a Fibro-Test®, la fibrosis inicial fue F4 en 74% y F3 en 26%. Los resultados demostraron una reducción significativa en la fibrosis en 35% de los pacientes con PFD-LP y sólo en 4.1% de los pacientes sin PFD-LP. El puntaje de *Child-Pugh* mejoró en 29.7%. Los valores bioquímicos de ALT y AST se redujeron 40.6 y 43.3%, respectivamente. Los niveles de TGF β 1 (pg/mL) fueron más bajos en los pacientes tratados con PFD-LP. Adicionalmente, la concentración sérica de PFD (μ g/mL) fue mayor (8.2 ± 1.7) en pacientes con perfil de regresión de fibrosis (FRP), comparado con pacientes con perfil de progresión de fibrosis (FPP) [$4.7 \pm 0.3 \mu$ g/mL, $p < 0.01$]. El 12% reportó ardor transitorio o náuseas, mientras que 7% fotosensibilidad. La calidad de vida (escala

Euro-Qol) mejoró de 62 ± 5 a 84 ± 3 ($p < 0.001$) y la escala de fatiga mejoró de 32 ± 3 a 42 ± 2 (escala FACIT) [$p < 0.008$].

Con estos resultados se realizó el estudio Odisea, con diseño doble-ciego y controlado contra placebo.³⁸ El objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de la PFD-LP frente a placebo en pacientes con cirrosis hepática compensada. Se incluyeron 180 pacientes con F4 asignados aleatoriamente a: placebo ($n = 60$), 1,200 ($n = 60$) y 1,800 ($n = 60$) mg/d de PFD-LP, más atención estandarizada durante 24 meses. Se realizó medición de la rigidez hepática (LSM), FibroTest®, ecografía hepática cada 6 meses y endoscopia (anualmente). La evolución de la fibrosis estimada a partir de elastografía fue significativamente menor sólo en el grupo de 1,200 en comparación con placebo y 1,800 grupos (24.2 ± 2.4 frente a 15.4 ± 2.4 ; 27.6 ± 2.4 frente a 24.6 ± 2.4 ; 24.4 ± 2.3 frente a 23.3 ± 2.3 kPa, respectivamente, $p < 0.001$), en el análisis intergrupo, cumpliendo el objetivo primario. FibroTest® fue significativamente menor sólo en el grupo de 1,200 mg/d, en comparación con los valores basales (0.86 ± 0.02 frente a 0.83 ± 0.02 unidades, $p < 0.001$). Se demostró adicionalmente mejorías significativas en albúmina, cuenta de plaquetas, puntaje de MELD y calidad de vida (QoL) en el grupo terapéutico de 1,200 mg/d. Se presentaron descompensaciones en 19 pacientes: 12 con ascitis (más frecuente en placebo, $p = 0.003$), 5 hemorragias varicosas, 4 encefalopatías y 4 hepatocarcinomas. Los eventos adversos fueron principalmente gastrointestinales leves ($n = 35$, 48 y 46, $p = 0.010$) y cutáneos ($n = 12$, 15 y 22, $p = 0.0001$) en placebo, 1,200 y 1,800 mg/día, respectivamente. Los autores concluyeron que la PFD-LP a dosis de 1,200 mg disminuye significativamente los marcadores no invasivos de fibrosis hepática a los 24 meses e inducen una mejoría en las pruebas de función hepática, MELD y calidad de vida en la cirrosis compensada, sin problemas de seguridad. Los resultados de este estudio fueron presentados en forma de cartel en el *Liver Meeting* de la AASLD y han sido enviados para su publicación en una revista científica internacional.

Finalmente, el estudio Genesis³⁹ tuvo como objetivo aprender más sobre la farmacocinética de esta nueva formulación de PFD de liberación prolongada, centrándonos en evaluar cambios en AUC_{0-∞}, AUC_{0-t} y C_{max}. En este estudio se incluyeron 24 sujetos con cirrosis: 8 sujetos con deterioro hepático leve (*Child-Pugh A*) y 8 con deterioro hepático moderado (*Child-Pugh B*), así como un tercer grupo de 8 sujetos emparejados por edad sin fibrosis (F0). Los resultados demostraron que la exposición (ABC) a PFD fue 3.6 y 4.4 veces mayor en sujetos con *Child-Pugh A* y *Child-Pugh B* que en sujetos sin cirrosis; la C_{max} fue 1.6 y 1.8 veces mayor en sujetos con *Child-Pugh B* y *A* que en pacientes sin cirrosis, sin diferencias significativas entre los dos grupos cirróticos. La PFD fue bien tolerada. Los autores concluyen que los parámetros farmacocinéticos de PFD se modifican significativamente en pacientes con cirrosis en comparación con los controles, indicando que el grado de deterioro hepático debe ser considerado en la dosificación del fármaco, en la práctica clínica. Es posible que este hallazgo explique, por un fenómeno de saturación del sistema microsomal P450, la ausencia de beneficio de la dosis de 1,800 mg, la cual se observa en el estudio Odisea.

Más recientemente, el estudio Minerva,⁴⁰ en 38 pacientes con hepatitis crónica viral C y fibrosis residual, tratados con PFD-LP a la dosis de 1,200 mg/día, demostró una reducción de la fibrosis, por biopsia hepática, en 29% y por elastografía de 57%. Cabe destacar que adicionalmente la PFD-LP restableció la expresión de miR-34a, miR-16, miR-192, miR-200a y miR-122, e indujo hipermetilación en tres islotes de TGFβ1, lo que sugiere una disminución en la transcripción de esta citocina profibrogénica. Los autores concluyeron que estos hallazgos indican, por primera vez, que el tratamiento con PFD-LP podría ejercer efectos terapéuticos en pacientes hispanos con fibrosis hepática residual al modular la expresión de miRNA y la metilación de sitios CpG específicos.

Conclusión

La fibrosis hepática es una situación dinámica que puede progresar o disminuir a través del tiempo, dependiendo de la persistencia o no de los factores que la activan. Gracias al éxito de las terapias dirigidas a tratar la causa, la reversibilidad de la fibrosis hepática ha sido ampliamente demostrada, con una restauración gradual de la arquitectura y mejoría de la función hepática que parecen estar íntimamente relacionadas con la capacidad de regeneración del hígado.

Por tanto, la reversibilidad de la fibrosis hepática en cualquiera de sus causas ocurre cada vez más frente a nuestros observadores ojos y está pasando de ser una esperanzadora ilusión o ficción, a una alegre realidad, cada vez más frecuente en la práctica clínica.

Referencias bibliográficas

1. Pérez-Tamayo R. Cirrhosis of the liver: a reversible disease? *Pathol Annu* 1979; 14 (2): 183-213.
2. Smejkal GB, Fitzgerald C. Revised Estimate of Total Collagen in the Human Body. *Int J Proteom Bioinform* 2017; 2 (1): 001-002.
3. Smith K, Rennie MJ. New approaches and recent results concerning human-tissue collagen synthesis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 10: 582-590.
4. Chung HJ, Steplewski A, Chung KY, et al. Collagen fibril formation. A new target to limit fibrosis. *J Biol Chem* 2010; 283: 25879-25886.
5. Zhang Y, Stefanovic B. LARP6 Meets Collagen mRNA: Specific Regulation of Type I Collagen Expression. *Int J Mol Sci* 2016; 17 (3): 419.
6. Hennet T. Collagen glycosylation. *Curr Opin Struct Biol* 2019; 56: 131-138.
7. Kühl T, Mezger M, Hausser I, et al. Collagen VII Half-Life at the Dermal-Epidermal Junction Zone: Implications for Mechanisms and Therapy of Genodermatoses. *J Invest Dermatol* 2016; 136 (6): 1116-1123.
8. Raote I, Rosendahl AH, Häkkinen HM, et al. TANGO1 inhibitors reduce collagen secretion and limit tissue scarring. *Nat Commun* 2024; 15 (1): 3302.
9. Faccioli LAP, Dias ML, Paranhos BA, et al. Liver cirrhosis: An overview of experimental models in rodents. *Life Sci* 2022; 301: 120615.
10. Scholten D, Trebicka J, Liedtke C, et al. The carbon tetrachloride model in mice. *Lab Anim* 2015; 49 (1 Suppl): 4-11.
11. Poo JL, Estanes A, Pedraza-Chaverrí J, et al. Cronología de hipertensión portal, disminución de excreción de sodio y activación del sistema renina-angiotensina en cirrosis biliar experimental [Chronology of portal hypertension, decreased sodium excretion, and activation of the renin-angiotensin system in experimental biliary cirrhosis]. *Rev Invest Clin* 1997; 49 (1): 15-23.
12. Santhekadur PK, Kumar DP, Sanyal AJ. Preclinical models of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2018; 68 (2): 230-237.
13. Tsuchida T, Lee YA, Fujiwara N, et al. A simple diet- and chemical-induced murine NASH model with rapid progression of steatohepatitis, fibrosis and liver cancer. *J Hepatol* 2018; 69 (2): 385-395. *Erratum in: J Hepatol* 2018; 69 (4): 988.
14. Blagotinšek Cokan K, Urlep Ž, Moškon M, et al. Common Transcriptional Program of Liver Fibrosis in Mouse Genetic Models and Humans. *Int J Mol Sci* 2021; 22 (2): 832.
15. Poo JL, Feldmann G, Erlinger S, et al. Ursodeoxycholic acid limits liver histologic alterations and portal hypertension induced by bile duct ligation in the rat. *Gastroenterology* 1992; 102 (5): 1752-1759.
16. Wang X, Wang L, Geng L, et al. Resmetirom Ameliorates NASH-Model Mice by Suppressing STAT3 and NF- κ B Signaling Pathways in an RGS5-Dependent Manner. *Int J Mol Sci* 2023; 24 (6): 5843.
17. García L, Hernández I, Sandoval A, et al. Pirfenidone effectively reverses experimental liver fibrosis. *J Hepatol* 2002; 37 (6): 797-805.
18. Torre A, Martínez-Sánchez FD, Narvaez-Chávez SM, et al. Pirfenidone use in fibrotic diseases: What do we know so far? *Immun Inflamm Dis* 2024; 12 (7): e1335.
19. Manns MP, et al. The role of direct-acting antiviral treatment in hepatitis C infection: relevant implications in health policy. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2015; 12 (12): 694-703.
20. Pietsch V, Deterding K, Attia D, et al. Long-term changes in liver elasticity in hepatitis C virus-infected patients with sustained virologic response after treatment with direct-acting antivirals. *United European Gastroenterol J* 2018; 6 (8): 1188-1198.
21. Marcellin P, Gane E, Buti M, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet* 2013; 381: 468-475.
22. Rockey DC. Liver Fibrosis Reversion After Suppression of Hepatitis B Virus. *Clin Liver Dis* 2016; 20 (4): 667-679.
23. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015; 149 (2): 367-378.e5.
24. Jung YK, Yim HJ. Reversal of liver cirrhosis: current evidence and expectations. *Korean J Intern Med* 2017; 32 (2): 213-228.
25. Falize L, Guillygomarc'h A, Perrin M, et al. Reversibility of hepatic fibrosis in treated genetic hemochromatosis: a study of 36 cases. *Hepatology* 2006; 44 (2): 472-477.
26. Shah AM, Malhotra A, Kothari S, et al. Reversal of liver cirrhosis in autoimmune hepatitis. *Hepatogastroenterology* 2011; 58 (112): 2115-2117.

27. Feng G, Valenti L, Wong VW, et al. Recompensation in cirrhosis: unravelling the evolving natural history of nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2024; 21 (1): 46-56.
28. Bergmann NC, Davies MJ, Lingvay I, et al. Semaglutide for the treatment of overweight and obesity: A review. *Diabetes Obes Metab* 2023; 25 (1): 18-35.
29. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, et al. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med* 2021; 384 (12): 1113-1124.
30. Loomba R, Abdelmalek MF, Armstrong MJ, et al. Semaglutide 2.4 mg once weekly in patients with non-alcoholic steatohepatitis-related cirrhosis: a randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2023; 8 (6): 511-522.
31. Petta S, Targher G, Romeo S, et al. A Phase 3, Randomized, Controlled Trial of Resmetirom in NASH with Liver Fibrosis. *N Engl J Med* 2024; 390 (6): 497-509.
32. Chen VL, Morgan TR, Rotman Y, et al. Resmetirom therapy for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: October 2024 updates to AASLD Practice Guidance. *Hepatology* 2025; 81 (1): 312-320.
33. De la Mora DAL, Sanchez-Roque C, Montoya-Buelna M, et al. Role and new insights of pirfenidone in fibrotic diseases. *Int J Med Sci* 2015; 12 (11): 840-847.
34. Armendáriz-Borunda J, Islas-Carbajal MC, Meza-García E, et al. A pilot study in patients with established advanced liver fibrosis using pirfenidone. *Gut* 2006; 55 (11): 1663-1665.
35. Flores-Contreras L, Sandoval-Rodríguez AS, Mena-Enriquez MG, et al. Treatment with pirfenidone for two years decreases fibrosis, cytokine levels and enhances CB2 gene expression in patients with chronic hepatitis C. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 131.
36. Barranco-Garduño LM, Buendía-Roldán I, Rodríguez JJ, et al. Pharmacokinetic evaluation of two pirfenidone formulations in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and chronic hypersensitivity pneumonitis. *Heliyon* 2020; 6 (10): e05279.
37. 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.
38. Muñoz LE JL, Torre A, Cisneros L, et al. Prolonged-release pirfenidone en patients with compensated cirrhosis. Final results of the muktlicenter study: ODISEA. *Hepatology Abstract* 2023; 3448-A.
39. Poo JL, Aguilar JR, Bernal-Reyes R, et al. Prolonged release pirfenidone pharmacokinetics is modified in cirrhosis GENE-SIS study. *Biomed Pharmacother* 2023; 168: 115712.
40. Cerda E, De la Rosa R, Sandoval-Rodríguez A, et al. Epigenetic marks in patients with sustained viral response to HCV and residual liver fibrosis are restored by prolonged-release pirfenidone. *Ann Hepatol* 2024; 29: 101595.



Capítulo 22

Nutrición en cirrosis

22. Nutrición en cirrosis

Dra. H. Margarita Santos González

Médica Internista y Nutrióloga Clínica, INCMNSZ

Dr. Héctor Infante Sierra

Médico Internista y Hematólogo, HCSAE PEMEX

Dra. Aurora E. Serralde Zúñiga

Coordinadora del Servicio de Nutriología Clínica, INCMNSZ

La desnutrición es la complicación más común en personas con cirrosis, con prevalencia de 20-50% y hasta 80. Su gravedad se asocia con la progresión de la cirrosis y presencia de complicaciones. La desnutrición tiene etiología multifactorial, una de las primeras causas es la baja ingesta calórico-proteica. Diversos estudios han demostrado su asociación con mayor mortalidad, pero cuando se diagnostica y trata de manera adecuada, se pueden mejorar los desenlaces clínicos.¹⁻⁴

Etiología y fisiopatología de la desnutrición

En la fisiopatología de la desnutrición están involucradas la anorexia, posiblemente secundaria al incremento de citocinas proinflamatorias, deficiencia de zinc, afecciones gastrointestinales como gastritis y esofagitis, polifarmacia, así como recomendaciones no justificadas de dietas hipoproteicas y/o hiposódicas que condicionan menor ingesta. La saciedad temprana también es un factor presente, sobre todo si hay enfermedad hepática descompensada, por sangrado gastrointestinal, ascitis o retardo del vaciamiento gástrico y trastornos de la motilidad intestinal. Por otro lado, en la encefalopatía hepática se presentan cambios en el estado mental que pueden limitar la capacidad de comer.³⁻⁶ (Figura 1A.)

La digestión y absorción se ven afectadas por la congestión de la mucosa intestinal en la hipertensión portal. Los pacientes con enfermedades hepáticas colestásicas tienen menos sales biliares intraluminales,

lo que conduce a malabsorción de grasas y deficiencia de vitaminas liposolubles. Esto puede exacerbarse si hay daño pancreático concomitante, y cuando la etiología de la enfermedad hepática es el alcohol, que causa toxicidad directa sobre la mucosa intestinal y las enzimas del borde en cepillo, conduce a un aumento de la permeabilidad, la absorción deficiente de sodio y agua, con tránsito intestinal rápido.³

Las personas con cirrosis e incluso postrasplante hepático, presentan incremento del gasto energético en reposo (GER). Las posibles causas incluyen la presencia de ascitis, infecciones o síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. El metabolismo proteico alterado es resultado de una capacidad funcional hepática reducida y mayor demanda de aminoácidos. Por otro lado, las reservas de glucógeno hepático disminuidas debido a una capacidad sintética deteriorada de los hepatocitos para compensar esta fuente de glucosa, incrementa la tasa de gluconeogénesis, lo que provoca la movilización de aminoácidos provenientes del músculo. Además, aumenta la lipólisis y la oxidación de los ácidos grasos, con incremento en la producción de cetonas; por tanto, disminuyen las concentraciones de triglicéridos, fosfolípidos, colesterol, apolipoproteínas y ácidos grasos poliinsaturados.^{3,6}

Evaluación nutricional

La evaluación del estado nutricional debe realizarse en las 24-48 horas posteriores a las visitas iniciales.

La entrevista proporciona información importante sobre el estado nutricional, reconoce deficiencias que deban abordarse; también se recomiendan recordatorios de ingesta de 24 horas o de 3 días, lo que permitirá identificar las barreras para optimizar la alimentación.⁶ (Figura 1B.)

Los criterios de alto riesgo de desnutrición son un índice de masa corporal (IMC) $< 18.5 \text{ kg/m}^2$ y cirrosis descompensada avanzada (pacientes con *Child-Pugh C*). Debido a que la cirrosis causa edema y ascitis, existen algunas limitaciones en la detección de la desnutrición según el IMC.1-3 En el diagnóstico de obesidad (IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) se debe considerar la posible retención de líquidos y se sugiere estimar el peso corporal seco, aunque la precisión sea baja.²

Los parámetros de laboratorio convencionales para la evaluación nutricional suelen tener limitaciones, derivados de la alteración en la síntesis hepática. Suelen cursar con los niveles séricos bajos de albúmina, prealbúmina y transferrina, así como la prolongación del tiempo de protrombina. La creatinina no es un marcador preciso, es frecuente que coexista alteración de la función renal en pacientes con cirrosis aunado a la presencia de sarcopenia.^{7,8}

La herramienta de evaluación nutricional más recomendada es *Royal Free Hospital-Nutritional Prioritizing Tool* (RFH-NPT), la cual tiene un sistema de puntuación que se correlaciona con el deterioro de la función hepática.^{6,7} La evaluación global subjetiva también suele ser útil, e incluye componentes de la historia clínica y el examen físico. La escala clasifica el grado de desnutrición; sin embargo, subestima la presencia de sarcopenia y no es un buen predictor.¹⁶ *The Global Leadership Initiative on Malnutrition* (GLIM) publicó los criterios que pueden tener el potencial de ser utilizados como un estándar de oro para el diagnóstico de desnutrición. Recientemente se han hecho esfuerzos para validarse en personas con cirrosis, con evidencia preliminar de su utilidad.^{9,10}

La disminución de la masa muscular esquelética funcional, conocida como sarcopenia¹² está

relacionada con una menor tasa de supervivencia, por lo que es importante identificarla y tratarla de manera multidisciplinaria.¹¹⁻¹³ La desnutrición se caracteriza por la pérdida de masa muscular esquelética, por lo que siempre que se haya realizado una tomografía computarizada (TC), se debe evaluar la masa muscular en las imágenes mediante este método. La antropometría, la absorciometría de rayos X de energía dual o la impedancia bioeléctrica son alternativas posibles que también permiten realizar mediciones seriadas. El uso de ultrasonido es seguro y factible para la medición del músculo en pacientes con cirrosis; sin embargo, aún se requieren estudios adicionales para la estandarización y la identificación de puntos de corte.¹⁴⁻¹⁶

Manejo nutricional

Después de una evaluación completa, el diagnóstico nutricional debe guiar las intervenciones adecuadas y se debe aplicar la terapia nutricional, asegurando el aporte de energía y proteínas adecuadas, el monitoreo estricto, con actualización del tratamiento nutricional. Se recomienda de forma inicial una dieta oral equilibrada, con el consumo de 3-5 comidas al día, asegurando que no haya periodos largos de inanición entre ellas. La ingesta calórica $< 21.5 \text{ kcal/kg/día}$ se asocia con una mayor mortalidad, por lo que ofrecer la complementación nutricional en aquellos pacientes con una ingesta oral deficiente puede proporcionar una ventaja en la supervivencia. El objetivo del soporte nutricional es proporcionar los nutrientes para garantizar la disponibilidad de energía y sustratos específicos para la síntesis de proteínas, la supervivencia y función de los hepatocitos, sin inducir ni acentuar complicaciones.^{3,4}

Los complementos orales se deben utilizar como terapia de primera línea y se ha demostrado que una colación nocturna mejora el metabolismo proteico al disminuir el periodo de ayuno. En los pacientes que no pueden ingerir los requerimientos a través de la dieta oral, se debe considerar la nutrición enteral. Las sondas de alimentación de pequeño calibre (8-10 Fr) suelen tolerarse mejor

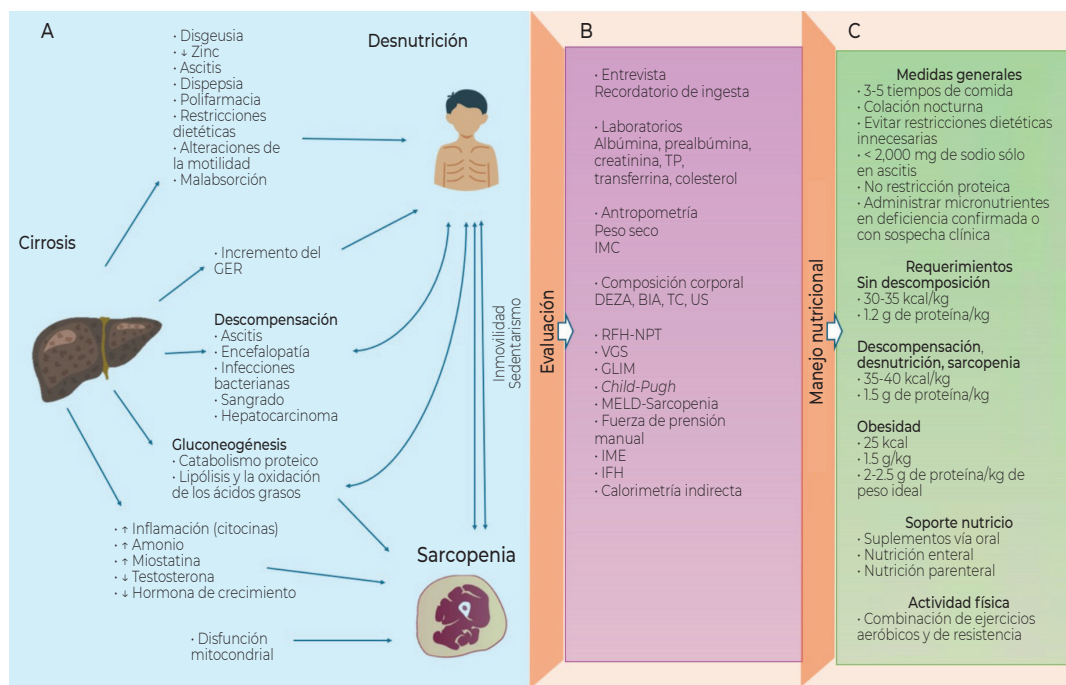
durante un breve periodo de tiempo y se debe evitar el uso de una sonda de gastrostomía debido al mayor riesgo de fuga y peritonitis en pacientes con ascitis. El aporte complementario puede administrarse en la modalidad cíclica nocturna que permita la alimentación oral durante el día.³

Los pacientes con contraindicación de alimentación enteral, pueden ser candidatos a soporte nutricional parenteral y se debe prevenir la hiperglucemia, administrando glucosa a una dosis de 2-3 g/kg/día y no menor a 1 g/kg/día. Además de esto, en pacientes con ascitis y edema se debe

evitar la sobrecarga de líquidos administrando fórmulas de alta concentración. El GER debe calcularse siempre que sea posible por calorimetría indirecta.¹⁷ (Figura 1C.)

Se sugiere que los pacientes con cirrosis y un estilo de vida sedentario deben tener una ingesta calórica diaria de $1.3 \times \text{GER}$. Las guías ESPEN (*European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*) y EASL (*European Association for the Study of the Liver*) sugieren un aporte energético de 30-35 kcal/kg por día. Se recomienda una ingesta calórica entre 35-40 kcal/kg en pacientes con desnutrición, en

Figura 1. Nutrición en cirrosis: A. Fisiopatología de la desnutrición y sarcopenia en el paciente con cirrosis; B. Evaluación nutricional, y C. Manejo nutricional



TP: Tiempo de protrombina; IMC: Índice de masa muscular; DEXA: Absorciometría de rayos X de doble energía; BIA: Impedancia bioeléctrica; TC: Tomografía computarizada; US: Ultrasonido; RFH-NPT: Royal Free Hospital-Nutritional Prioritizing Tool; VGS: Valoración global subjetiva; GLIM: Global Leadership Initiative on Malnutrition; MELD: Model for end-stage Liver Disease; IME: Índice músculo esquelético; IFH: Índice de fragilidad hepática.

condiciones que incrementen el gasto energético o con descompensación aguda. En cuanto al aporte de proteína, se recomienda una ingesta de 1.2 g/kg por día. En aquellos pacientes con desnutrición o con sarcopenia se deben prescribir 1.5 g/kg por día y actualmente no se recomienda la restricción proteica. En pacientes con obesidad, se debe prescribir la pérdida de peso a través de la restricción calórica por razones clínicas, con una ingesta de 20-25 kcal/kg y se debe asegurar la ingesta adecuada de proteínas (1.5 g/kg/día o 2-2.5 g/kg de peso ideal).^{2,4,18,19}

En la cirrosis hepática, la proporción de aminoácidos aromáticos y aminoácidos de cadena ramificada (AACR) se modifica debido al hipermetabolismo, la función hepática alterada y la disminución de la ingesta dietética. De lo anterior deriva la recomendación de complementación oral con AACR en pacientes con desnutrición o estado nutricional limitrofe para evitar un mayor deterioro. Si bien algunos estudios han destacado los posibles beneficios de los AACR en la mejora del metabolismo del nitrógeno, la preservación de las concentraciones de albúmina sérica y de la masa muscular, así como la prevención de la progresión del cáncer de hígado, la evidencia aún no es concluyente. No se cuenta con un consenso sobre la dosis, la frecuencia y la duración óptima del tratamiento, con variaciones considerables entre numerosos ensayos clínicos.²⁰⁻²²

La administración de AACR por sí sola mejora la encefalopatía hepática y reduce la recurrencia, pero no disminuye la mortalidad. La administración oral es más efectiva que la intravenosa y debe preferirse. Se sugiere una suplementación a largo plazo con una dosis mínima de 12 g/d, pero se necesitan más estudios para evaluar la dosis adecuada y la duración del tratamiento.²³ La suplementación de proteínas no exacerba la encefalopatía hepática, incluso en casos graves, el tratamiento aún debe centrarse principalmente en la terapia médica.²⁴

Daftari y cols. demostraron que una mayor ingesta de proteína, en particular de origen lácteo, y una menor ingesta de proteína animal, se asociaron a una disminución de la mortalidad en pacientes con

cirrosis. Las proteínas vegetales son ricas en AACR, que se metabolizan en el músculo de forma más eficiente que las de origen animal, lo que puede ayudar a la eliminación del amonio y mejorar la encefalopatía.²⁵ Con la evidencia actual se recomienda un tercio de la ingesta de proteínas en forma de proteína láctea (caseína), un tercio de fuentes vegetales (ricas en AACR) y un tercio de proteína animal (de alto valor biológico).²⁶

Se deben administrar micronutrientes para tratar las deficiencias confirmadas o con sospecha clínica. Son frecuentes las concentraciones de zinc bajas y se ha demostrado la utilidad de los suplementos de zinc para el manejo de disgeusia, de la sarcopenia e incluso en conjunto con el tratamiento de encefalopatía hepática.^{27,28} La deficiencia de vitaminas liposolubles como la vitamina D es frecuente, particularmente en las enfermedades colestásicas, donde la absorción deficiente deteriora la hidroxilación hepática, afectando la homeostasis del calcio.^{3,7,29} Con base en la fisiopatología de la ascitis, se recomienda el consumo moderado de sodio en la dieta ($\leq 2,000$ mg/día). Se debe tener cuidado para evitar comprometer la palatabilidad de la dieta después de la reducción de sodio; la restricción de líquidos suele ser innecesaria, ya que el agua sigue pasivamente al sodio.²⁹ Los pacientes que también tienen hipertensión crónica pueden beneficiarse de consumir aproximadamente 1,500 mg de sodio por día.³⁰

Ejercicio

El ejercicio mejora los componentes clave en la fragilidad y la sarcopenia, por consecuencia, en la calidad de vida de los pacientes con cirrosis. El consenso general es que la intervención óptima debe incluir una combinación de entrenamiento aeróbico y de resistencia para mejorar la capacidad cardiopulmonar y preservar la masa muscular, respectivamente. Se recomienda la meta de 150-300 minutos de ejercicio de intensidad moderada a vigorosa por semana y ejercicios de fortalecimiento muscular al menos 2 días, tomando en cuenta la capacidad física del paciente.^{29,31} Actualmente

el uso de tecnología, incluyendo los monitores o aplicaciones de actividad física, pueden facilitar la prescripción individual del ejercicio.³²

Conclusiones

Los pacientes con cirrosis tienen alta prevalencia de desnutrición, lo cual se asocia a progresión de la enfermedad y complicaciones, que conlleva a desenlaces adversos, por lo que es de suma importancia su prevención, evaluación, diagnóstico y manejo oportuno. Proporcionar un aporte óptimo de energía y proteína es la piedra angular de la terapia nutricional, aunado a la suplementación de micronutrientes de acuerdo con la deficiencia confirmada o con sospecha clínica. La evidencia actual trata de evitar las restricciones innecesarias que conllevan a una menor ingesta calórica-proteica. Diversas investigaciones destacan la importancia de la sarcopenia y la fragilidad en los pacientes con cirrosis, por lo que las estrategias terapéuticas también deben enfocarse en su manejo multidisciplinario incluyendo la prescripción del ejercicio en conjunto con la terapia nutricia.

Referencias bibliográficas

1. Janota B, Krupowicz A, Noras K, et al. Evaluation of the nutritional status of patients with liver cirrhosis. *World J Hepatol* 2023; 15 (7): 914-924.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol* 2019; 70 (1): 172-193.
3. Shuja A, Malespin M, Scolapio J. Nutritional Considerations in Liver Disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2018; 47 (1): 243-252.
4. Plauth M, Bernal W, Dasarthy S, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr* 2019; 38: 485-521.
5. Dudrick SJ, Kavic SM. Hepatobiliary nutrition: history and future. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002; 9 (4): 459-468.
6. Siddiqui ATS, Parkash O, Hashmi SA. Malnutrition and liver disease in a developing country. *World J Gastroenterol* 2021; 27 (30): 4985-4998.
7. Chon HY, Lee HS. Liver Cirrhosis and Sarcopenia. *Ann Clin Nutr Metab* 2022; 14: 2-9.
8. Sobhonslidsuk A, Roongsithipong C, Nantiruj K, et al. Impact of liver cirrhosis on nutritional and immunological status. *J Med Assoc Thai* 2001; 84 (7): 982-988.
9. Yang W, Guo G, Mao L, et al. Comparison of the GLIM criteria with specific screening tool for diagnosing malnutrition in hospitalized patients with cirrhosis: A descriptive cross-sectional study. *J Parenter Enteral Nutr* 2023; 47 (2): 310-321.
10. Jiang M, Chen J, Wu M, et al. Application of Global Leadership Initiative on Malnutrition criteria in patients with liver cirrhosis. *Chin Med J* 2024; 137 (1): 97-104.
11. Kim HY, Jang JW. Sarcopenia in the prognosis of cirrhosis: Going beyond the MELD score. *World J Gastroenterol* 2015; 21 (25): 7637-7647.
12. Kuchay MS, Martínez-Montoro JI, Llamaza-Torres CJ, et al. Liver cirrhosis and sarcopenia: a dreadful combination. *HepatoBiliary Surg Nutr* 2022; 11 (5): 729-731.
13. Tantai X, Liu Y, Yeo YH, et al. Effect of sarcopenia on survival in patients with cirrhosis: A meta-analysis. *J Hepatol* 2022; 76 (3): 588-599.
14. He Y, Wang Z, Wu S, et al. Screening and assessment of malnutrition in patients with liver cirrhosis. *Front Nutr* 2024; 11: 1398690.
15. Warner li ER, Satapathy SK. Sarcopenia in the Cirrhotic Patient: Current Knowledge and Future Directions. *J Clin Exp Hepatol* 2023; 13 (1): 162-177.
16. Becchetti C, Berzigotti A. Ultrasonography as a diagnostic tool for sarcopenia in patients with cirrhosis: Examining the pros and cons. *Eur J Intern Med* 2023; 116: 27-33.
17. Chapman B, Wong D, Whitcher B, et al. Redefining Nutritional Requirements in End-Stage Liver Disease: Towards a Personalized Approach. *Nutrients* 2023; 15 (22): 4770.
18. Wang CW, Lebsack A, Chau S, et al. The Range and Reproducibility of the Liver Frailty Index. *Liver Transpl* 2019; 25 (6): 841-847.
19. Javid N, Iqbal AZ, Hameeda M. Nutritional management of liver cirrhosis and its complications in hospitalized patients. *Arq Gastroenterol* 2021; 58 (2): 246-252.
20. Konstantis G, Pourzitaki C, et al. Efficacy of branched chain amino acids supplementation in liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr* 2022; 41 (6): 1171-1190.
21. Zhang Y, Zhan L, Zhang L, et al. Branched-Chain Amino Acids in Liver Diseases: Complexity and Controversy. *Nutrients* 2024; 16 (12): 1875.
22. Lo EKK, Felicianna Xu JH, Zhan Q, et al. The Emerging Role of Branched-Chain Amino Acids in Liver Diseases. *Biomedicines* 2022; 10 (6): 1444.
23. Marrone G, Serra A, et al. Branched chain amino acids in hepatic encephalopathy and sarcopenia in liver cirrhosis: Evidence and uncertainties. *World J Gastroenterol* 2023; 29 (19): 2905-2915.
24. Cabral CM, Burns DL. Low-Protein Diets for Hepatic Encephalopathy Debunked: Let Them Eat Steak CNSP. *Nutr Clin Pract* 2011; 26 (2): 155-159.
25. Daftari C, Tehrani AN, Pashayee-Khamene F, et al. Dietary protein intake and mortality among survivors of liver cirrhosis: a prospective cohort study. *BMC Gastroenterol* 2023; 23 (1): 227.
26. Anand AC. Nutrition and Muscle in Cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol* 2017; 7 (4): 340-357.
27. Hey P, Gow P, Testro AG, et al. Nutraceuticals for the treatment of sarcopenia in chronic liver disease. *Clin Nutr ESPEN* 2021; 41: 13-22.
28. Shen YC, Chang YH, Fang CJ, et al. Zinc supplementation in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: a systematic review and meta-analysis. *Nutr J* 2019; 18 (1): 34.
29. Lai JC, Tandon P, Bernal W, et al. Malnutrition, Frailty, and Sarcopenia in Patients With Cirrhosis: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2021; 74 (3): 1611-1644.
30. Eghtesad S, Poustchi H, Malekzadeh R. Malnutrition in Liver Cirrhosis: The Influence of Protein and Sodium. *Middle East J Dig Dis* 2013; 5 (2): 65-75.
31. Williams FR, Berzigotti A, Lord JM, et al. Review article: impact of exercise on physical frailty in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 50 (9): 988-1000.
32. Duarte-Rojo A, Bloomer PM, Rogers RJ, et al. Introducing EL-FIT (Exercise and Liver FITness): a smartphone app to prehabilitate and monitor liver transplant candidates. *Liver Transpl* 2021; 27 (4): 502-512.



Capítulo 23

**Amonio en cirrosis: Desde su medición
hasta sus implicaciones**

23. Amonio en cirrosis: Desde su medición hasta sus implicaciones

Dr. Jorge Emilio Lira Vera

Clínica Potosina de Enfermedades Hepáticas y Digestivas. Hospital Ángeles San Luis Potosí, SLP

Dra. Catherine Esther Cardona Trabado

Unidad de Terapia Intensiva. Hospital Ángeles San Luis Potosí, SLP

Fundamentos

El desarrollo y la historia natural de la enfermedad hepática crónica avanzada están determinados por dos factores fundamentales: fibrosis hepática e hipertensión portal. La inflamación, translocación bacteriana, disfunción circulatoria, gravedad clínica y los eventos de descompensación son directamente proporcionales al grado de fibrosis hepática e hipertensión portal. Conforme estos dos fenómenos fisiopatológicos se incrementan, surgen cambios en diversos procesos y mediadores que determinan la disfunción propia de la cirrosis. Dentro de estos componentes se encuentra el amonio.¹

El amonio es un producto de desecho nitrogenado del metabolismo de los aminoácidos o de la urea por las enzimas y bacterias del epitelio intestinal.² Es posible que la palabra *amonio* provenga de Amón, un dios egipcio que, según la mitología, intervino para que la vida surgiera de un mar de amoníaco. La primera investigación científica sobre el impacto neurocognitivo de la derivación portocava en perros se describió en 1893 por el grupo de Pávlov, aunque no se mencionó al amonio como responsable. Las alteraciones neurocognitivas en la cirrosis se atribuyeron a las sustancias nitrogenadas de la dieta en 1952, y las primeras pruebas que relacionan el amonio con la patogénesis de la encefalopatía hepática (EH) se atribuyen posiblemente a Lockwood y cols. Desde entonces, se ha acumulado un gran número de evidencia que revela el importante papel del amonio en la patogénesis de varias complicaciones

de la enfermedad hepática crónica.³ Aunque es más conocido por su papel en la EH, estudios en modelos animales y en humanos han demostrado que el amonio puede empeorar la sarcopenia, provocar disfunción inmunitaria e incluso ejercer efectos hepatotóxicos directos.⁴

En condiciones fisiológicas, el amonio procede del tracto gastrointestinal y de los riñones. A nivel digestivo, en el intestino delgado se produce en los enterocitos como subproducto del catabolismo de la glutamina, también se genera por el catabolismo de la urea por bacterias colónicas productoras de ureasa. A continuación, entra en la circulación portal y es reciclado de nuevo a la urea por los hepatocitos periportales a través del ciclo de la urea, o convertida a glutamina por la acción de la glutamina sintetasa (GS) en los hepatocitos perivenulares.⁵

La GS se encuentra en casi todos los tejidos, como el músculo esquelético, el cerebro, el corazón y los pulmones, y puede catalizar la conversión de amonio y glutamato en glutamina. De esta forma se garantiza que, en condiciones fisiológicas, el hígado metabolice casi todo el amonio de origen intestinal. Sin embargo, esta vía sólo debe considerarse como una eliminación temporal del amonio, ya que la glutamina se cataboliza a glutamato y amonio en el intestino y los riñones. Por tanto, la glutamina es un importante transportador interorgánico no tóxico de amonio.⁶

La urea obtenida en el ciclo de la urea se excreta por vía renal una vez que entra en la circulación sistémica. Parte del amonio también es metabolizado

por el músculo esquelético, que se convierte en una importante fuente de desintoxicación cuando la reserva hepática disminuye en la cirrosis.⁷

La glutaminasa dependiente de fosfato es la principal enzima intestinal responsable de la degradación de la glutamina, hidrolizando la glutamina para producir glutamato y un ion amonio (NH_4^+). En comparación con las personas con función hepática conservada, los pacientes con cirrosis parecen tener una mayor actividad de glutaminasa dependiente de fosfato, lo que aumenta la producción de amonio.⁸ Además, los pacientes con cirrosis pueden tener una microbiota alterada que contribuye a la sobreproducción de amonio por bacterias que contienen ureasa.⁹

Por otro lado, en la cirrosis, la disfunción hepática disminuye el aclaramiento del amonio a través del ciclo de la urea y la acción de la GS, y la hipertensión portal conduce a un aumento de la derivación portosistémica a través del flujo colateral, que en última instancia los evita.¹⁰

Los riñones también desempeñan un papel importante en la homeostasis del amonio. En presencia de niveles elevados de amonio, las enzimas tubulares renales lo convierten en glutamina. La disfunción renal puede limitar esta vía de eliminación del amonio. En presencia de hipokalemia o acidosis metabólica, la glutaminasa renal cataboliza la glutamina para contribuir a la retención de potasio o a la eliminación de iones hidrógeno, respectivamente, lo que en última instancia genera más amonio. Por tanto, la homeostasis renal del amonio depende en gran medida del estado clínico del paciente.¹¹

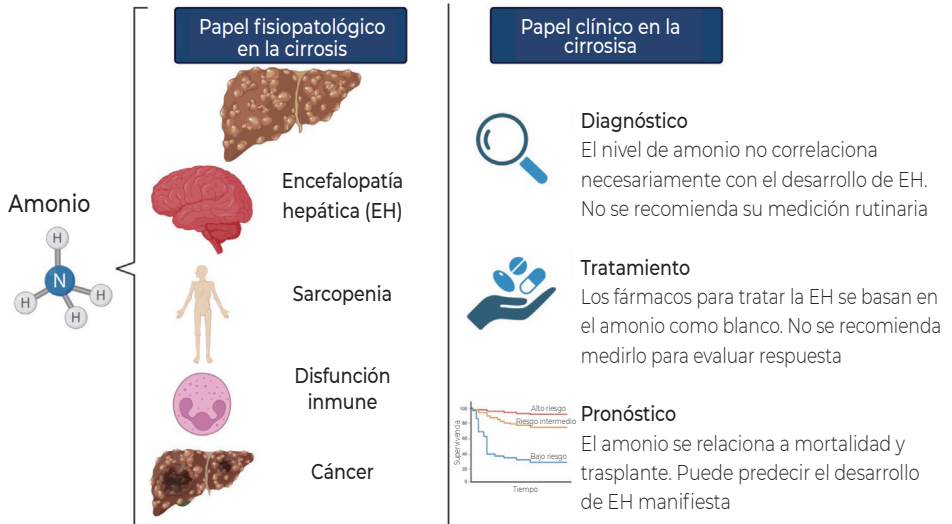
La figura 1 resume el papel del amonio en la cirrosis.

Papel fisiopatológico del amonio

Encefalopatía hepática

La relación conocida del amonio y cirrosis por excelencia es la EH. El amonio que atraviesa la barrera hematoencefálica es metabolizado en los astrocitos por ser la célula glial que contiene GS.

Figura 1. Papel fisiopatológico y clínico del amonio en los pacientes con cirrosis



Fuente: <https://BioRender.com>

La glutamina producida es osmóticamente activa, e induce edema astrocitario. La acumulación de glutamina también conduce a la hidrólisis de glutamina en las mitocondrias de los astrocitos, una reacción que genera amonio y especies reactivas de oxígeno.¹²

La acumulación y el metabolismo del amonio cerebral inducen encefalopatía y neurotoxicidad a través de varios mecanismos. En primer lugar, la inflamación de los astrocitos relacionada con la glutamina provoca edema cerebral, lo que induce cambios transcripcionales que pueden causar gliosis y disfunción celular. En segundo lugar, el aumento de la hidrólisis mitocondrial de glutamina produce especies reactivas de oxígeno, que contribuyen a la inflamación de los astrocitos y causan disfunción mitocondrial y cascadas inflamatorias mal reguladas. Por último, el amonio tiene impacto directo en la homeostasis de los neurotransmisores en el cerebro. El amonio potencia la señalización inhibitoria en el cerebro a través de una mayor actividad del ácido γ -aminobutírico (GABA), la glutamina y la señalización monoaminérgica.¹³ Adicionalmente, los cortocircuitos portosistémicos incrementan los niveles circulantes de amonio, y la sarcopenia influye en un menor aclaramiento de amonio, lo que empeora la EH.

A pesar del gran impacto que tiene el amonio en el desarrollo de la EH, su fisiopatología es multifactorial. La falta de correlación consistente entre las manifestaciones clínicas y los niveles de amonio sérico significa que otros factores son importantes en el desarrollo de la EH. Dentro de estos factores adicionales se encuentran la inflamación y el estrés oxidativo, la microbiota, la presencia de obesidad y/o diabetes, la desnutrición y sarcopenia, la disfunción renal aguda o crónica, así como alteraciones en electrolitos y minerales.¹⁴

Además de los factores fisiopatológicos, también se encuentran los factores precipitantes. Dentro de ellos, un grupo se relaciona directamente al incremento de los niveles de amonio. Causas que se consideran en esta categoría incluyen infecciones,

ingesta excesiva de proteínas, hemorragia gastrointestinal, alteraciones en electrolitos, estreñimiento y acidosis metabólica.¹⁵

Por último, hasta el día de hoy las herramientas terapéuticas con utilidad demostrada para el tratamiento de la EH continúan teniendo al amonio como blanco terapéutico.¹⁶ La lactulosa favorece un entorno intestinal ácido que dificulta la producción y absorción intestinal de amonio, lo que reduce su concentración sérica.¹⁷ La rifaximina regula a la baja moléculas proinflamatorias a través de su efecto en el receptor X de pregnano, y modula la microbiota intestinal.¹⁸ Mientras que L-ornitina/L-aspartato favorece el aclaramiento del amonio tanto a nivel hepático, optimizando el ciclo de la urea, como a nivel muscular, a través de la GS muscular.¹⁹

Sarcopenia

Debido a que el músculo esquelético es un sitio primario para el metabolismo del amonio, parece evidente que la sarcopenia en los pacientes con cirrosis incrementa el riesgo de desarrollar EH. Sin embargo, el daño va en ambas vías pues la hiperamonemia en pacientes con cirrosis también puede provocar directamente sarcopenia.²⁰

El metabolismo del amonio se produce en las mitocondrias de los miocitos, donde los aminoácidos de cadena ramificada se utilizan para formar glutamato, que se combina con amonio para producir glutamina. Esta reacción agota los aminoácidos de cadena ramificada necesarios para la síntesis proteica y, por tanto, disminuye la síntesis proteica total. Otros mecanismos que explican la sarcopenia inducida por amonio incluyen las alteraciones relacionadas con la hiperamonemia en la señalización de la diana de rapamicina en mamíferos, la activación de la miostatina y el estrés oxidativo, que en última instancia disminuyen la síntesis proteica y estimulan la autofagia de los miocitos.²¹

Disfunción inmune

La hiperamonemia afecta negativamente la función inmunitaria en pacientes con cirrosis. La hiperamonemia

puede reducir la quimiotaxis de los neutrófilos e inducir su edema y el deterioro de la fagocitosis. Asimismo, reduce el recuento de células dendríticas, la captación de antígenos y la estimulación de linfocitos a través del edema celular, la producción excesiva de especies reactivas de oxígeno y la disfunción mitocondrial en células dendríticas, así como la disminución de la fagocitosis de células dendríticas.²²

Cáncer

Se ha demostrado que las células inmortalizadas de adenocarcinoma aumentan su velocidad de crecimiento en presencia de amonio, que actúa como donador de nitrógeno para la biosíntesis *de novo* de pirimidina. Los pacientes con cáncer metastásico presentan una acumulación de amonio en el hígado notablemente mayor en comparación con los pacientes con enfermedad hepática leve.²³

También se ha demostrado que el amonio favorece la proliferación de las células cancerosas que carecen del supresor tumoral p53. Para apoyar aún más el papel del amonio en el carcinoma hepatocelular, el efecto anticancerígeno de atacar la alta expresión de proteínas de choque térmico en dichas células tumorales parece inhibir el uso del amonio por parte de las células cancerosas para la transformación maligna. Por tanto, existen pruebas que indican que el amonio está implicado en la oncogénesis y, en particular, en la hepatocarcinogénesis.²⁴

Papel clínico del amonio

Diagnóstico

A pesar de que el amonio tiene un rol fundamental en la fisiopatología de la EH, el uso de la determinación de niveles séricos de amonio resulta problemático en la práctica clínica. Aunque las guías clínicas de Europa, Estados Unidos de América y México establecen que el diagnóstico de la EH es realizado con criterios clínicos y no bioquímicos, la medición sérica de amonio continúa siendo una

práctica extendida, resultando en el incremento de costos de atención y, más importante para el desenlace del paciente, retrasando su tratamiento, lo que afecta el pronóstico.²⁵

Uno de los principales problemas de intentar usar niveles de amonio para el diagnóstico de EH surge desde el proceso de su medición. Idealmente, la muestra sérica debe ser obtenida de una arteria, realizando la punción sin torniquete. Posteriormente, la muestra debe ser colocada inmediatamente en hielo para su transporte al procesamiento. Y dicho procesamiento debe realizarse en los primeros 30 minutos desde la obtención de la muestra. Si tan solo uno de estos puntos no es realizado, los niveles obtenidos de amonio deben interpretarse con cautela.²⁶

Los niveles de amonio también pueden aumentar significativamente por la ingesta excesiva de proteínas, ayuno prolongado, ejercicio intenso, hemorragia gastrointestinal o disfunción renal. A la fecha, no se ha establecido un límite superior de normalidad (LSN) claro para el amonio sérico. Incluso cuando los laboratorios informan de un LSN, se basa en controles sanos.²⁷

En pacientes con cirrosis, la sensibilidad y especificidad para el amonio sérico y el diagnóstico de EH es de 75 y 52.3%, respectivamente.²⁸ Las complejidades de la medición de amonio sérico se ilustraron recientemente en los resultados del ensayo STOP-HE. En este estudio, 13% de los sujetos recibieron resultados discrepantes de amonio sérico de los laboratorios *in situ* y el laboratorio central.²⁹

Por ello, la evidencia actual indica que el amonio sérico no debe usarse para diagnosticar o excluir la EH. Aunque las guías indican que un nivel normal justifica reconsiderar el diagnóstico de EH, es posible tener EH con niveles normales de amonio sérico. Un nivel normal no debe usarse para descartarla cuando la sospecha clínica de EH es moderada o alta.

Finalmente, no existe un papel de la medición de amonio para orientación diagnóstica en sarcopenia, disfunción inmune o cáncer.

Terapéutico

Teniendo claro, una vez más, el importante papel del amonio en el desarrollo de la EH, resulta natural que las herramientas terapéuticas se continúen centrando en él. Sin embargo, dadas las limitaciones de su medición para el diagnóstico de la EH, es aún más complejo poder establecer la medición sérica de amonio como un parámetro que guíe su tratamiento.³⁰

Por ejemplo, en un estudio de 551 pacientes con EH manifiesta (EHM) que recibían lactulosa y en los que se analizaron los niveles de amonio, solamente en 60% se observó un aumento del nivel de amonio, definido como > 72 mmol/L. No se observó correlación entre la dosis de lactulosa y la obtención de los niveles de amonio; es decir, la presencia/ausencia de un aumento del nivel de amonio no orientó el tratamiento, ni entre el tiempo transcurrido hasta la resolución de la EH.³¹

Por último, dados los múltiples factores contribuyentes potenciales al desarrollo de EH, los niveles de amonio a menudo permanecen altos después de la resolución clínica de la EH y rara vez se normalizan.³² Por tanto, se justifica dar prioridad a la evaluación y evolución clínica, así como evitar las mediciones seriadas de amonio.

Hasta el momento, las herramientas terapéuticas contra reguladoras de amonio no tienen utilidad en el manejo de la sarcopenia, disfunción inmune y cáncer.

Pronóstico

Hasta hace poco no existían datos que evaluaran el papel del amonio como biomarcador pronóstico en los pacientes con cirrosis. La mayoría de los estudios se han desarrollado durante los últimos 2 años.³³ En pacientes hospitalizados con cirrosis descompensada, los niveles elevados de amonio sérico al ingreso hospitalario se asocian de forma independiente con mortalidad y necesidad de trasplante.³⁴

Recientemente un estudio desarrolló un modelo para predecir qué pacientes con cirrosis tienen

riesgo de desarrollar EHM. Utilizando datos de 426 pacientes ambulatorios con cirrosis de tres centros, se desarrolló el modelo AMMON-OHE, compuesto por sexo, diabetes, albúmina, creatinina y niveles de amonio, el cual demostró una buena capacidad predictiva. El modelo AMMON-OHE funciona mejor que el *Psychometric Hepatic Encephalopathy Score* (PHES) y la frecuencia crítica de parpadeo para predecir el primer episodio de EHM en pacientes ambulatorios con cirrosis.³⁵

Conclusiones

Los niveles elevados de amonio se han relacionado con varias complicaciones asociadas a la cirrosis. Fisiopatológicamente, se reconoce ampliamente la asociación de hiperamonemia y EH, mientras que evidencia reciente menos robusta señala que el amonio puede empeorar la sarcopenia, provocar disfunción inmunitaria e incluso ejercer efectos hepatotóxicos directos y oncogénicos. Por ello, aunque resulta atractiva la idea de medir la concentración sérica de amonio para fines diagnósticos, no existe una fuerte correlación entre niveles de amonio y EH. El amonio sigue siendo el blanco terapéutico de la EH, aunque no se recomienda su medición seriada para guiar el tratamiento, por lo que el escenario clínico del paciente continúa siendo más relevante que el uso de marcadores bioquímicos. Sin embargo, parece que la utilidad de la medición del amonio reside en establecer el pronóstico de los pacientes con cirrosis, aunque por sus numerosas limitaciones hace falta mayor evidencia para su aplicación clínica generalizada.

Referencias bibliográficas

1. D'Amico G, Morabito A, D'Amico M, et al. Clinical states of cirrhosis and competing risks. *J Hepatol* 2018; 68 (3): 563-576.
2. Romero-Cómez M, Jover M, Galán J, et al. Gut ammonia production and its modulation. *Metab Brain Dis* 2009; 24: 147-157.
3. Anand AC, Acharya SK. The Story of Ammonia in Liver Disease: An Unraveling Continuum. *J Clin Exp Hepatol* 2024; 14 (4): 101361. Doi: 10.1016/j.jceh.2024.101361.
4. Lira-Vera JE, Morales-Gutiérrez O. Sarcopenia en el paciente cirrótico. Publicado en el libro: Cómez-Mendoza RA, Carrillo-Esper

- R, Pérez-Hernández JL. *Clínicas Mexicanas de Medicina Interna*. Vol. 11: Hepatología. Pp. 129-136. 1ra. edición (2023), Editorial Alfíl. ISBN: 978-607-741-322-6.
5. Butterworth RF. Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis: Pathology and Pathophysiology. *Drugs* 2019; 79 (Suppl 1): 17-21.
 6. Ntuli Y, Shawcross DL. Infection, inflammation and hepatic encephalopathy from a clinical perspective. *Metab Brain Dis* 2024; 39 (8): 1689-1703.
 7. Butterworth RF, McPhail MJW. L-Ornithine L-Aspartate (LOLA) for Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis: Results of Randomized Controlled Trials and Meta-Analyses. *Drugs* 2019; 79 (Suppl 1): 31-37.
 8. Romero-Gómez M, Ramos-Guerrero R, Grande L, et al. Intestinal glutaminase activity is increased in liver cirrhosis and correlates with minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2004; 41: 49-54.
 9. Zhu R, Liu L, Zhang G, et al. The pathogenesis of gut microbiota in hepatic encephalopathy by the gut-liver-brain axis. *Biosci Rep* 2023; 43 (6): BSR20222524. Doi: 10.1042/BSR20222524
 10. Rose CF, Amodio P, Bajaj JS, et al. Hepatic encephalopathy: Novel insights into classification, pathophysiology and therapy. *J Hepatol* 2020; 73 (6): 1526-1547.
 11. Weiner ID, Verlander JW. Renal ammonia metabolism and transport. *Compr Physiol* 2013; 3 (1): 201-220.
 12. Häussinger D, Dhiman RK, Felipo V, et al. Hepatic encephalopathy. *Nat Rev Dis Primers* 2022; 8 (43). <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00366-6>
 13. Deutsch-Link S, Moon AM, Jiang Y, et al. Serum Ammonia in Cirrhosis: Clinical Impact of Hyperammonemia, Utility of Testing, and National Testing Trends. *Clin Ther* 2022; 44 (3): e45-e57.
 14. Lira-Vera JE, Cardona-Trabado CE. Encefalopatía hepática: abordaje y tratamiento. *Rev Educ Investig Emer* 2022. DOI: 10.24875/REIE.22000004
 15. Abdo-Francis JM, Lira-Vera JE. Encefalopatía hepática. Clasificación y diagnóstico. Publicado en el libro: Yamamoto-Furusho JK, Castro-Narro GE, Higuera-de la Tijera MF, et al. *Clínicas Mexicanas de Gastroenterología*. Vol. 4: Hepatología clínica. Pp. 171-182. 1ra. edición (2023), Editorial Alfíl. ISBN: 978-607-741-337-0.
 16. Higuera-de-la-Tijera F, Velarde-Ruiz Velasco JA, Raña-Garibay RH, et al. Visión actual sobre el diagnóstico y los cuidados integrales en la encefalopatía hepática. *Rev Gastroenterol Mex* 2023; 88 (2): 155-174.
 17. Bloom PP, Tapper EB. Lactulose in cirrhosis: Current understanding of efficacy, mechanism, and practical considerations. *Hepatol Comm* 2023; 7 (11): e0295. Doi: 10.1097/HCG.0000000000000295
 18. Caraceni P, Vargas V, Solà E, et al. The Use of Rifaximin in Patients With Cirrhosis. *Hepatology* 2021; 74 (3): 1660-1673.
 19. Blanco Vela CI, Poo Ramírez JL. Efficacy of oral L-ornithine L-aspartate in cirrhotic patients with hyperammonemic hepatic encephalopathy. *Ann Hepatol* 2011; 10 (Suppl 2): S55-S59.
 20. Merli M. Nutrition in cirrhosis: Dos and Don'ts. *J Hepatol* 2020; 73 (6): 1563-1565.
 21. Tandon P, Montano-Loza AJ, Lai JC, et al. Sarcopenia and frailty in decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2021; 75 (Suppl 1): S147-S162.
 22. Luo C, Shen G, Liu N, et al. Ammonia Drives Dendritic Cells into Dysfunction. *J Immunol* 2014; 193: 1080-1089.
 23. Lie S, Wang T, Forbes B, et al. The ability to utilise ammonia as nitrogen source is cell type specific and intricately linked to GDH, AMPK and mTORC1. *Sci Rep* 2019; 9 (1): 1461. Doi: 10.1038/s41598-018-37509-3
 24. Thomsen KL, Eriksen PL, Kerbert AJ, et al. Role of ammonia in NAFLD: An unusual suspect. *JHEP Rep* 2023; 5 (7): 100780. Doi: 10.1016/j.jhepr.2023.100780
 25. Shaw J, Beyers L, Bajaj JS. Inadequate practices for hepatic encephalopathy management in the inpatient setting. *J Hosp Med* 2022; 17 (Suppl 1): S8-S16.
 26. Gundling F, Zelihic E, Seidl H, et al. How to diagnose hepatic encephalopathy in the emergency department. *Ann Hepatol* 2013; 12 (1): 108-114.
 27. Deutsch-Link S, Moon AM. The Ongoing Debate of Serum Ammonia Levels in Cirrhosis: the Good, the Bad, and the Ugly. *Am J Gastroenterol* 2023; 118 (1): 10-13.
 28. Hannah N, Vasic D, Kansal A, et al. Serum ammonia does not guide management and is overutilised in patients with cirrhosis in hospital settings. *Intern Med J* 2023; 53 (11): 2057-2064.
 29. Rahimi RS, Safadi R, Thabut D, et al. Efficacy and Safety of Ornithine Phenylacetate for Treating Overt Hepatic Encephalopathy in a Randomized Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021; 19 (12): 2626-2635.
 30. Bajaj JS, Pysopoulous NT, Rahimi RS, et al. Serum Ammonia Levels Do Not Correlate With Overt Hepatic Encephalopathy Severity in Hospitalized Patients With Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2024; 22 (9): 1950-1952.
 31. Haj M, Rockey DC. Ammonia Levels Do Not Guide Clinical Management of Patients With Hepatic Encephalopathy Caused by Cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2020; 115 (5): 723-728.
 32. Poo JL, Góngora J, Sánchez-Avila F, et al. Efficacy of oral L-ornithine-L-aspartate in cirrhotic patients with hyperammonemic hepatic encephalopathy. Results of a randomized, lactulose-controlled study. *Ann Hepatol* 2006; 5 (4): 281-288.
 33. Ballester MP, Durmazer EN, Qi T, et al. The Value of Ammonia as a Biomarker in Patients with Cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2024; 44 (3): 356-368.
 34. Patwardhan VR, Jiang ZG, Risech-Neiman Y, et al. Serum Ammonia is Associated With Transplant-free Survival in Hospitalized Patients With Acutely Decompensated Cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2016; 50 (4): 345-350.
 35. Ballester MP, Tranah TH, Balcar L, et al. Development and validation of the AMMON-OHE model to predict risk of overt hepatic encephalopathy occurrence in outpatients with cirrhosis. *J Hepatol* 2023; 79 (4): 967-976.



Capítulo 24

La coagulación en los pacientes
con cirrosis

24. La coagulación en los pacientes con cirrosis

Dr. Óscar Morales Gutiérrez

Médico Adscrito al Servicio de Gastroenterología y Hepatología
Vocal del Comité Interno de Trasplante Hepático
Hospital Ángeles Lomas

Fisiopatología de la hemostasia en el paciente con cirrosis

En pacientes con cirrosis existe un rebalanceo entre factores procoagulantes y anticoagulantes, incrementando el riesgo de eventos trombóticos.¹ El deterioro de la función sintética hepática provoca defectos en la producción de factores de coagulación. A esto se suma la trombocitopenia, relacionada con el secuestro esplénico debido a la hipertensión portal. Aunque tradicionalmente se les consideraba “naturalmente anticoagulados”, se ha evidenciado un aumento en los niveles de factor de von Willebrand (FvW) y factor VIII, y una disminución de proteínas anticoagulantes.^{2,3} Este equilibrio resulta en un estado hemostático estable pero más frágil que en individuos sanos.

La hemorragia en pacientes con cirrosis se debe principalmente a complicaciones relacionadas con la hipertensión portal o daño mecánico a vasos sanguíneos. Los estadios avanzados de la enfermedad hepática se asocian con mayor riesgo de hemorragia,⁴ siendo el incremento en el gradiente de presión venosa portal el mecanismo fisiopatológico responsable.⁵ Por ello, las intervenciones se dirigen al control de la fuente de hemorragia, enfocándose en la prevención y manejo de la hipertensión portal, protocolos de erradicación de várices esofágicas y reparación de lesiones vasculares.

Trombocitopenia en cirrosis

La trombocitopenia afecta a 70% de los pacientes con cirrosis, clasificándose como leve (100,000-150,000/ μ L) o grave (menos de 50,000/ μ L). Diversos factores contribuyen al desarrollo de trombocitopenia:

- **Disminución en la producción de plaquetas:** Por reducción de trombopoyetina y toxicidad medular causada por alcohol, infecciones virales crónicas (VHB y VHC), sobrecarga de hierro y medicamentos.⁶
- **Secuestro esplénico:** Debido al aumento de la presión porto-esplénica.
- **Aumento en la destrucción plaquetaria:** Mediado por anticuerpos (púrpura trombocitopénica inmune, hepatitis C crónica, medicamentos).
- **Destrucción acelerada en infecciones:** Por liberación de citocinas inflamatorias como interleucina-6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), que también incrementan la fibrinólisis.

A pesar de la trombocitopenia, existe un equilibrio en la función plaquetaria. Los pacientes con cirrosis tienen niveles elevados de FvW debido a un incremento en su síntesis por las células endoteliales y a una menor actividad sérica de ADAMTS-13, una metaloproteasa sintetizada por el hígado que inactiva al FvW.⁷

Alteraciones hemostáticas en pacientes con cirrosis

Los pacientes con cirrosis presentan múltiples alteraciones en el sistema hemostático, destacando los que se muestran en la tabla 1.

Limitaciones de las pruebas de coagulación convencionales

El tiempo de protrombina (TP), índice internacional normalizado (INR), tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) y recuento plaquetario, no reflejan con precisión los cambios hemostáticos ni el riesgo de hemorragia en pacientes con cirrosis.

Tabla 1. Alteraciones en el sistema hemostático en pacientes con cirrosis

Alteración	Descripción	Consecuencia
Defectos en la síntesis hepática de factores de coagulación	Disminución en la producción de factores II, V, VII, IX, X y XI Reducción simultánea de inhibidores de la coagulación: proteína C, proteína S y antitrombina Disminución de factores fibrinolíticos como el plasminógeno	Se establece un equilibrio que previene el sangrado esperado por la disminución de factores procoagulantes
Incremento en la síntesis de proteínas hemostáticas	Aumento en la producción del factor de von Willebrand (FvW) Elevación del activador tisular del plasminógeno Incremento del inhibidor del activador del plasminógeno-1 Debidos a una activación crónica de las células endoteliales	Contribuye al mantenimiento del equilibrio hemostático en pacientes con cirrosis, compensando otras deficiencias coagulatorias

El hígado juega un papel clave en la coagulación al sintetizar la mayoría de los factores de coagulación y sus inhibidores. La hemostasia es resultado de una compleja interacción entre plaquetas, factores de coagulación y el endotelio. El TP e INR están diseñados para monitorear la anticoagulación en pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K y no reflejan adecuadamente el estado de coagulación *in vivo* en cirrosis. El INR sólo evalúa la vía procoagulante y no incluye los defectos de la vía anticoagulante, por lo que no es adecuado para evaluar a estos pacientes antes de procedimientos invasivos.⁹

Complicaciones hemorrágicas en pacientes con cirrosis

La trombocitopenia en pacientes con cirrosis se correlaciona con la hipertensión portal clínicamente significativa; sin embargo, su papel como predictor de riesgo de hemorragia no está bien establecido. La evidencia sugiere que no existe una relación directa entre el recuento de plaquetas y el riesgo de sangrado. La evaluación del riesgo debe considerar el grado de hipertensión portal, estadio

de la enfermedad hepática, comorbilidades, factores sistémicos y experiencia del operador. La presencia de lesión renal aguda e infecciones puede incrementar el riesgo.⁹ Pacientes con cirrosis sometidos a procedimientos de bajo riesgo (principalmente paracentesis) y alteraciones en pruebas de coagulación (INR > 1.5, plaquetas < 50,000/ μ L) no parecen presentar más complicaciones hemorrágicas que aquellos con pruebas normales o ligeramente alteradas.¹⁰

Tromboelastografía (TEG)

Las pruebas viscoelásticas, como la tromboelastografía, ofrecen una evaluación más detallada de la hemostasia en pacientes con cirrosis comparadas con las pruebas convencionales. El TEG evalúa en tiempo real la coagulación sanguínea, proporcionando información sobre la formación, estabilización y lisis del coágulo. Registra parámetros como el tiempo de reacción (R), tiempo de formación del coágulo (K), ángulo alfa (α), amplitud máxima (MA) y lisis a los 30 minutos (LY30). Es útil para detectar trastornos de coagulación hereditarios y adquiridos, identificar deficiencias de factores, disfunción

plaquetaria e hiperfibrinólisis. Además, es eficaz en el monitoreo de terapias anticoagulantes, evaluación de coagulopatías en pacientes críticos y predicción de sangrado perioperatorio.¹¹

Clasificación de riesgo de procedimientos invasivos

Determinar el riesgo asociado a procedimientos quirúrgicos o invasivos en pacientes con cirrosis es crucial. Se consideran de bajo riesgo aquellos con probabilidad estimada de hemorragia inferior a 1.5% y que permiten un control adecuado si ocurre sangrado. Los procedimientos de alto riesgo tienen una probabilidad mayor a 1.5%, y controlar la hemorragia puede ser difícil, con consecuencias graves incluso en sangrados pequeños.¹² La habilidad y experiencia del operador impactan directamente en este riesgo, y el uso de guía ecográfica en procedimientos como toracocentesis o colocación de TIPS reduce el riesgo de hemorragia.

Trasfusión de plaquetas

En procedimientos de bajo riesgo, no se recomienda la trasfusión de plaquetas. Se sugiere mantener un recuento de plaquetas superior a 50,000/ μ L en procedimientos de riesgo moderado y superior a 100,000/ μ L antes de procedimientos de alto riesgo como cirugía de columna, cardíaca o colocación de TIPS. La transfusión de 5-6 concentrados plaquetarios o una aféresis puede aumentar las plaquetas entre 5,000-10,000/ μ L, pero puede tener efectos negativos en la hemodinámica portal e inmunológica, ofreciendo poco beneficio.¹³

Agonistas de trombopoyetina (TPO)

La administración de agonistas de TPO puede ser útil antes de procedimientos invasivos en pacientes con trombocitopenia grave. Estos medicamentos estimulan el receptor de TPO, aumentando el recuento plaquetario.¹⁴ Dos agonistas han demostrado eficacia y seguridad en pacientes con cirrosis:

- **Avatrombopag:** Se administra en dosis de 40 mg/día si las plaquetas están entre 40,000-50,000/ μ L,

o 60 mg/día si son inferiores a 40,000/ μ L, durante 5 días, iniciando 10-13 días antes del procedimiento. El incremento medio de plaquetas es de 26,500/ μ L y 34,500/ μ L, respectivamente. El procedimiento debe realizarse entre 2-8 días después de la última dosis.

- **Lusutrombopag:** Se administra 3 mg/día por vía oral durante 7 días, comenzando 8-14 días antes del procedimiento. El incremento medio de plaquetas es de 45,000/ μ L. El procedimiento debe programarse entre 5-8 días tras la última dosis.

Ambos presentan un riesgo trombótico similar al placebo y están contraindicados en embarazo y en pacientes con historial o presencia de trombosis portal o mesentérica. Otros agonistas, como el trombopag y romiplostim, no han sido evaluados en este contexto y no se pueden recomendar actualmente.

Plasma fresco congelado (PFC)

No se aconseja el uso rutinario de PFC en pacientes con cirrosis sometidos a procedimientos invasivos, debido al riesgo incrementado de sobrecarga de volumen y daño pulmonar agudo. La transfusión de más de dos unidades aumenta el volumen circulante y la presión portal en más de 7 mm Hg, elevando el riesgo de hemorragia por hipertensión portal. Aunque el PFC puede corregir el tiempo de protrombina (TP), no impacta en la generación de trombina.¹³ Además, su transfusión conlleva riesgos adicionales: reacciones transfusionales, daño pulmonar agudo, transmisión de infecciones, hipercoagulabilidad, eventos trombóticos y respuesta inflamatoria sistémica.

Fibrinógeno

Se recomienda mantener niveles séricos de fibrinógeno superiores a 120 mg/dL mediante la administración de fibrinógeno sintético o crioprecipitados en casos de hemorragia o antes de procedimientos invasivos de alto riesgo. En la cirrosis compensada, los niveles de fibrinógeno suelen ser normales, pero disminuyen con el avance de la enfermedad,

presentándose hipofibrinogenemia en hasta 76% de los pacientes. La hipofibrinogenemia incrementa el riesgo de sangrado, especialmente cuando los niveles son inferiores a 60 mg/dL.¹⁵ Además, niveles bajos de fibrinógeno se asocian con mayor mortalidad, aumentando 29% por cada reducción de 100 mg/dL; por ello, se sugiere mantener niveles superiores a 100-120 mg/dL.

Crioprecipitados

Es el método convencional para elevar el fibrinógeno. Administrar 1 unidad por cada 10 kg de peso corporal (cada unidad tiene un volumen de 10-20 mL) aumenta el fibrinógeno plasmático aproximadamente 50 mg/dL. La dosis promedio es de 5-10 unidades (50-200 mL).

Concentrado de fibrinógeno

El concentrado de fibrinógeno es un producto derivado de plasma humano, disponible en viales de 900 y 1,300 mg de fibrinógeno liofilizado. Es una alternativa atractiva a los productos sanguíneos alogénicos, ya que minimiza los riesgos asociados al uso de hemoderivados. Permite una rápida administración de una cantidad estandarizada de fibrinógeno sin causar hemodilución ni sobrecarga de volumen. Sin embargo, su administración debe ser guiada mediante tromboelastografía o tromboelastometría.

Hipercoagulabilidad en el paciente con cirrosis

La incidencia de trombosis venosa (TV) en pacientes con cirrosis es similar o mayor que en la población general. Asimismo, existe un incremento en el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) en cirróticos (OR: 1.703; IC 95%: 1.333-2.175; $p < 0.0001$).¹⁶

Anticoagulación profiláctica

Se recomienda su uso en pacientes con cirrosis y riesgo de desarrollar TEV, ya que el riesgo de complicaciones hemorrágicas es similar al de pacientes sin cirrosis. La mortalidad a 30 días posttrombosis

venosa es mayor en cirróticos (7%) comparado con no cirróticos (3%). Se ha reportado que el uso de warfarina reduce eventos isquémicos y ofrece un beneficio clínico similar al de pacientes sin cirrosis en sujetos con fibrilación auricular.¹⁷ La anticoagulación no incrementa el riesgo de sangrado gastrointestinal en pacientes con cirrosis, incluso tras ligadura variceal. Por ello, se recomienda la profilaxis para TEV de manera similar a pacientes sin cirrosis.¹³

Trombosis venosa portal (TVP)

Se ha evidenciado un incremento en la incidencia de TVP en cirróticos comparado con controles sin enfermedad hepática (13.8 vs. 8.1%).¹⁸ Una evaluación adecuada del trombo es fundamental para decidir el abordaje terapéutico. Se recomienda caracterizar la TVP según su localización, extensión, porcentaje de oclusión intraluminal y cronicidad. La probabilidad de recanalización disminuye si la TVP tiene más de 6 meses, distinguiéndose entre TVP "reciente" (< 6 meses) y "crónica" (> 6 meses).

Manejo de TVP aguda con sospecha de isquemia intestinal

Se recomienda iniciar anticoagulación inmediata, preferentemente con heparina no fraccionada.¹⁹ La isquemia intestinal es menos frecuente en cirróticos debido a la formación de colaterales porto-sistémicas. Ante signos como dolor abdominal intenso, hematoquecia, irritación peritoneal y acidosis metabólica, se debe comenzar anticoagulación para recanalizar las venas trombosadas y prevenir infarto intestinal y complicaciones de hipertensión portal. La heparina no fraccionada es preferible por su vida media corta y rápida reversión en caso de cirugía o alto riesgo de sangrado.

Trombosis venosa

La incidencia de TV en pacientes con cirrosis es similar o mayor a la observada en pacientes sin cirrosis. El paradigma tradicional ha llevado a que

los pacientes cirróticos no reciban medidas profilácticas para la TV. Sin embargo, el riesgo de tromboembolismo venoso en estos pacientes es igual o mayor que en la población general. Estudios han demostrado que los pacientes con cirrosis que reciben profilaxis tienen una incidencia significativamente menor de TEV (0.5%) comparada con aquellos que no la reciben (1.8%), con $p = 0.05$.¹⁶

Anticoagulantes orales de acción directa (AOAD)

En pacientes con cirrosis compensada que requieren anticoagulación a largo plazo, la utilización de AOAD es una opción prometedora comparado al uso de antagonistas de vitamina K (AVK). Aunque se ha observado recanalización espontánea de la TVP parcial en algunos pacientes, también hay una alta probabilidad de progresión de la trombosis (48-70% en un seguimiento de 2 años).²⁰ Al considerar el inicio de anticoagulación, se deben tener en cuenta:

- **Situación del paciente:** Si está en lista de trasplante hepático o es potencial receptor de trasplante.
- **Extensión y cronicidad de la trombosis:** Si es reciente y los vasos son identificables, o si es crónica con degeneración cavernomatosa de la vena porta.

En pacientes con trombosis reciente de ramas portales pequeñas o trombosis mínima de la vena porta principal (< 50% de obstrucción), se sugiere vigilancia con estudios de imagen cada 3 meses sin anticoagulación, iniciando tratamiento si hay progresión del trombo. En casos de TVP principal o mesentérica reciente, oclusiva o parcial (> 50% de obstrucción), se indica anticoagulación para evitar la progresión y preservar la posibilidad de trasplante hepático. Para pacientes con trombosis crónica y oclusión total de la vena porta con formación cavernomatosa y colaterales establecidas, no se recomienda anticoagulación ni tratamiento intervencionista; el manejo debe enfocarse en las complicaciones de la hipertensión portal.

Terapia farmacológica

El tratamiento inicial se recomienda a base de heparina de bajo peso molecular (HBPM) 1 mg/kg cada 12 h o 1.5 mg/kg cada 24 h. Después de 4 semanas, puede sustituirse por anticoagulantes orales (AVK o AOAD) si no hay contraindicaciones. Los anticoagulantes orales y la heparina son seguros en pacientes con cirrosis, con tasas de hemorragia similares a la población general. Antes de iniciar anticoagulación se debe realizar endoscopia para descartar várices esofágicas e iniciar profilaxis según los hallazgos endoscópicos.

Los AVK presentan desafíos debido a la prolongación basal del INR en cirrosis, dificultando el objetivo terapéutico y la HBPM tiene el inconveniente de la administración subcutánea a largo plazo. En pacientes con cirrosis compensada, los AOAD (dabigatrán, apixabán, rivaroxabán y edoxabán) parecen tener un perfil de seguridad similar al de sujetos sin cirrosis, basado en estudios de cohorte.²¹ Ofrecen ventajas como administración oral y no requieren ajustes de dosis según el tiempo de protrombina. En casos de cirrosis descompensada e insuficiencia renal, es preferible el uso de AVK.

Conclusiones

Los pacientes con cirrosis suelen presentar alteraciones en el sistema de hemostasia, evidenciadas por estudios convencionales de coagulación como el INR, TP, TTPA y recuento plaquetario. Sin embargo, estas pruebas pueden no reflejar adecuadamente el funcionamiento del sistema hemostático en la cirrosis.

Referencias bibliográficas

1. Tripodi A, Mannucci PM. The Coagulopathy of Chronic Liver Disease. *N Engl J Med* 2011; 365: 147-156.
2. Lisman T, Bongers TN, Adelmeijer J, et al. Elevated levels of von Willebrand factor in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity. *Hepatology* 2006; 44: 53-61.
3. Tripodi A, Salerno F, Chantarangkul V, et al. Evidence of normal thrombin generation in cirrhosis despite abnormal conventional coagulation tests. *Hepatology* 2005; 41: 553-558.

4. Vieira da Rocha EC, D'Amico EA, Caldwell SH, et al. A Prospective Study of Conventional and Expanded Coagulation Indices in Predicting Ulcer Bleeding After Variceal Band Ligation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 988-993.
5. Giannini EG, Greco A, Marenco S, et al. Incidence of bleeding following invasive procedures in patients with thrombocytopenia and advanced liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 899-902.
6. Sigal S, Mitchell O, Feldman D, et al. The pathophysiology of thrombocytopenia in chronic liver disease. *Hepatic Med Evid Res* 2016; 8: 39.
7. Tripodi A, Primignani M, Mannucci PM, et al. Changing Concepts of Cirrhotic Coagulopathy. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 274-281.
8. Pant A, Kopec AK, Luyendyk JP. Role of the blood coagulation cascade in hepatic fibrosis. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol* 2018; 315: G171-G176.
9. Basili S, Raparelli V, Napoleone L, et al. Platelet count does not predict bleeding in cirrhotic patients: Results from the PRO-LIVER Study. *Am J Gastroenterol* 2018; 113: 368-375.
10. Shah A, Amarapurkar D, Dharod M, et al. Coagulopathy in cirrhosis: A prospective study to correlate conventional tests of coagulation and bleeding following invasive procedures in cirrhotics. *Indian J Gastroenterol* 2015; 34: 359-364.
11. Sakai T. Comparison between thromboelastography and thromboelastometry. *Minerva Anestesiol* 2019; 85: 1346-1356.
12. Patel IJ, Rahim S, Davidson JC, et al. Society of Interventional Radiology Consensus Guidelines for the Periprocedural Management of Thrombotic and Bleeding Risk in Patients Undergoing Percutaneous Image-Guided Interventions-Part II: Recommendations: Endorsed by the Canadian Association for Interventional Radiology and the Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe. *J Vasc Interv Radiol* 2019; 30: 1168-1184.
13. Northup PG, 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.
14. Khemichian S, Terrault NA. Thrombopoietin Receptor Agonists in Patients with Chronic Liver Disease. *Semin Thromb Hemost* 2020; 46: 682-692.
15. Kreuz W, Meili E, Peter-Salonen K, et al. Pharmacokinetic properties of a pasteurised fibrinogen concentrate. *Transfus Apher Sci* 2005; 32: 239-246.
16. Barclay SM, Jeffres MN, Nguyen KC, et al. Evaluation of pharmacologic prophylaxis for venous thromboembolism in patients with chronic liver disease. *Pharmacotherapy* 2013; 33: 375-382.
17. Kuo L, Chao TF, Liu CJ, et al. Liver Cirrhosis in Patients With Atrial Fibrillation: Would Oral Anticoagulation Have a Net Clinical Benefit for Stroke Prevention? *J Am Heart Assoc* 2017; 6 (6): e005307.
18. Nonami T, Yokoyama I, Iwatsuki S, et al. The incidence of portal vein thrombosis at liver transplantation. *Hepatology* 1992; 16: 1195-1198.
19. Simonetto DA, Singal AK, Garcia-Tsao G, et al. ACG Clinical Guideline: Disorders of the Hepatic and Mesenteric Circulation. *Am J Gastroenterol* 2020; 115: 18-40.
20. Intagliata NM, Caldwell SH, Tripodi A. Diagnosis, Development, and Treatment of Portal Vein Thrombosis in Patients With and Without Cirrhosis. *Gastroenterology* 2019; 156: 1582-1599.e1.
21. Hanafy AS, Abd-Elsalam S, Dawoud MM. Randomized controlled trial of rivaroxaban versus warfarin in the management of acute non-neoplastic portal vein thrombosis. *Vascular Pharmacol* 2019; 113: 86-91.



Capítulo 25

**Uso racional de albúmina.
Indicaciones del uso de albúmina en las
complicaciones de la cirrosis**

25. Uso racional de albúmina. Indicaciones del uso de albúmina en las complicaciones de la cirrosis

Dr. Francisco Javier Valentín Cortez

Departamento de Gastroenterología y Obesidad, Médica Sur, Ciudad de México

Dra. Mariana Michelle Ramírez Mejía

Dr. Nahúm Méndez Sánchez

Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México
Unidad de Investigación del Hígado, Fundación Clínica Médica Sur, Ciudad de México

Dr. Xingshun Qi

Departamento de Gastroenterología, Hospital General del Comando del Teatro del Norte (anteriormente Hospital General del Área Militar de Shenyang), Provincia de Liaoning, China

Dr. Rolando José Ortega

Unidad de Hepatología, Clínica General del Norte, Barranquilla, Colombia

Introducción

La cirrosis hepática es considerada la etapa final de la enfermedad hepática crónica, caracterizada por la sustitución progresiva del tejido hepático funcional por fibrosis y nódulos regenerativos.¹ Estos cambios estructurales alteran de manera significativa la función hepática y la arquitectura vascular, dando lugar a complicaciones graves como la hipertensión portal, que constituye el eje central de las complicaciones clínicas.² Entre las complicaciones más frecuentes se encuentran ascitis y sangrado variceal, este último asociado con la mayor mortalidad.³ En etapas avanzadas, pueden aparecer complicaciones tardías como ictericia, encefalopatía hepática, síndrome hepatorenal (SHR) e infecciones bacterianas, como peritonitis bacteriana espontánea (PBE); estas descompensaciones son recurrentes y se asocian a una alta mortalidad a 2 años en ausencia de trasplante hepático, mientras que los pacientes con cirrosis compensada pueden alcanzar una supervivencia de hasta 12 años.^{4,5}

En este contexto, la albúmina es una proteína clave en el manejo de las complicaciones de la cirrosis.

Esta molécula, sintetizada exclusivamente por el hígado, consta de 584-590 aminoácidos con un peso molecular de 66 kDa y representa más de 75% de la presión oncótica plasmática gracias a su alta carga negativa.^{6,7} Además de sus funciones conocidas en el mantenimiento de la presión oncótica y el transporte de moléculas, la albúmina ejerce efectos antitrombóticos, antioxidantes y antiinflamatorios que son relevantes en el manejo de pacientes con cirrosis. En las enfermedades hepáticas crónicas, la hipoalbuminemia es una característica distintiva, resultado tanto de la disminución en la síntesis hepática como del aumento en el catabolismo y las pérdidas a través de las complicaciones de la enfermedad.^{8,9}

El uso terapéutico de la albúmina en la cirrosis se ha consolidado como una herramienta fundamental para manejar complicaciones como PBE, síndrome hepatorenal y paracentesis de gran volumen. Sus beneficios incluyen no sólo la corrección de la hipoalbuminemia, sino también la mejora de la hemodinámica, la función renal y la respuesta inflamatoria sistémica.¹⁰ Este capítulo se

centra en analizar las indicaciones específicas del uso de albúmina en las descompensaciones hepáticas, destacando su impacto clínico y abordando las limitaciones y los desafíos en su aplicación terapéutica.

Mecanismos de acción de la en la cirrosis hepática

La cirrosis hepática produce alteraciones sistémicas profundas, incluyendo disfunción hemodinámica, hipoalbuminemia e inflamación sistémica, que contribuyen al desarrollo de complicaciones graves como ascitis, PBE y SHR.¹ Estas complicaciones están estrechamente relacionadas con los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad, en los que la albúmina juega un papel central no sólo como regulador de la presión oncótica, sino también como modulador de procesos inflamatorios y antioxidantes.¹¹ La albúmina tiene una vida media de 20 días aproximadamente, las concentraciones normales en el cuerpo humano son de 35-50 g/L y se produce de forma diaria en cantidades de 10-15 g.⁷ Dentro de los mecanismos de acción se ha descrito que puede actuar a diferentes niveles celulares, por ejemplo: antitrombótico en las plaquetas, puede modificar el endotelio y antiinflamatorio en las células del sistema inmune; además, por sus propiedades antioxidantes, protege al endotelio. Las alteraciones en la coagulación, la hiperagregación plaquetaria secundaria a hipoalbuminemia y la disfunción vascular tienen un papel importante en las alteraciones procoagulantes en los pacientes con cirrosis y esto se refleja en la puntuación de *Child Pugh*.⁶

Efectos hemodinámicos

La disfunción hemodinámica es una característica central de la cirrosis hepática avanzada, estrechamente relacionada con la hipertensión portal y la hipovolemia efectiva. La hipertensión portal genera vasodilatación esplácnica predominante, secundaria al aumento de sustancias vasoactivas, como el óxido nítrico (NO). Esta vasodilatación lleva a

una disminución en la resistencia vascular sistémica, comprometiendo el retorno venoso al corazón y provocando hipovolemia efectiva.¹² En respuesta a esta hipovolemia, los barorreceptores activan mecanismos compensatorios como el sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), el sistema nervioso simpático y la liberación de vasopresina. Aunque inicialmente estas vías buscan mantener la perfusión de órganos esenciales, con el progreso de la enfermedad su activación sostenida contribuye al deterioro hemodinámico y a la perfusión insuficiente de órganos como los riñones.¹³

La albúmina desempeña un papel crucial en la corrección de la disfunción hemodinámica en la cirrosis debido a sus propiedades oncóticas y no oncóticas. La administración de albúmina induce cambios hemodinámicos significativos tanto a corto como a largo plazos. En el corto plazo, la albúmina mejora la hipovolemia efectiva principalmente mediante la expansión del volumen plasmático, restaurando el volumen sanguíneo central y estabilizando la perfusión de órganos esenciales. Sin embargo, estudios también respaldan que las propiedades no oncóticas de la albúmina, como su capacidad para modular la función endotelial y cardíaca, contribuyen significativamente a su eficacia. En el largo plazo, la albúmina estabiliza la función circulatoria y mejora la función cardíaca, como lo demuestran aumentos sostenidos en el índice cardíaco y la capacidad de trabajo ventricular.¹⁴

Efectos en la coagulación

En pacientes con cirrosis hepática, las alteraciones en la coagulación representan un desafío significativo. Aunque tradicionalmente se consideraban estados de hipocoagulabilidad debido a niveles bajos de factores de coagulación, la investigación reciente ha demostrado que la cirrosis se asocia con un estado procoagulante compensado, lo que aumenta el riesgo tanto de trombosis como de hemorragia. La hipoalbuminemia desempeña un papel clave en este equilibrio alterado, ya que la albúmina actúa como un modulador crítico

en la regulación de la hemostasia.¹⁵ La albúmina ejerce un efecto antitrombótico al influir en varios mecanismos relacionados con la agregación plaquetaria y la interacción endotelio-plaquetas. En condiciones normales, la albúmina inhibe la agregación plaquetaria al unirse a moléculas procoagulantes circulantes y reducir su actividad.¹⁶ Sin embargo, en la cirrosis los niveles reducidos de albúmina contribuyen a la agregación plaquetaria, exacerbando el riesgo de microtrombosis en la microcirculación hepática y sistémica. Además, la albúmina modula la función del endotelio vascular al reducir la activación endotelial y la expresión de moléculas de adhesión, lo que disminuye la adhesión y activación plaquetaria.⁶

Efectos antiinflamatorios

La albúmina juega un papel importante en la regulación de la inflamación sistémica, un proceso central de la cirrosis. Sus efectos antiinflamatorios se basan en su capacidad para interactuar con diversas vías inmunológicas, reduciendo la activación excesiva del sistema inmune. Por un lado, la albúmina modula la actividad de mediadores inflamatorios clave, como el TNF- α , inhibiendo su capacidad para desencadenar cascadas inflamatorias en el endotelio. Por otro lado, contribuye a reducir la interacción de los monocitos con las células endoteliales, un paso crítico en la amplificación de la inflamación vascular.¹⁷ Otro de sus mecanismos destacados es su habilidad para neutralizar lípidos proinflamatorios, lo que disminuye la inflamación sistémica y protege contra el daño inmunomediado. Además, la albúmina potencia la función de células inmunes como los linfocitos B y reprograma las células inmunes hacia un fenotipo antiinflamatorio, promoviendo un equilibrio entre las respuestas proinflamatorias y antiinflamatorias.⁶

Indicaciones específicas del uso de albúmina

Como hemos revisado previamente, la albúmina desempeña un papel central en el manejo de las

complicaciones de la cirrosis hepática debido a sus propiedades oncóticas y no oncóticas. Estas incluyen la corrección de la hipovolemia efectiva, la estabilización hemodinámica, la modulación de la inflamación sistémica y la protección contra el daño endotelial. Estas características hacen de la albúmina una intervención esencial en diversos contextos clínicos asociados con la cirrosis hepática (figura 1).^{18,19}

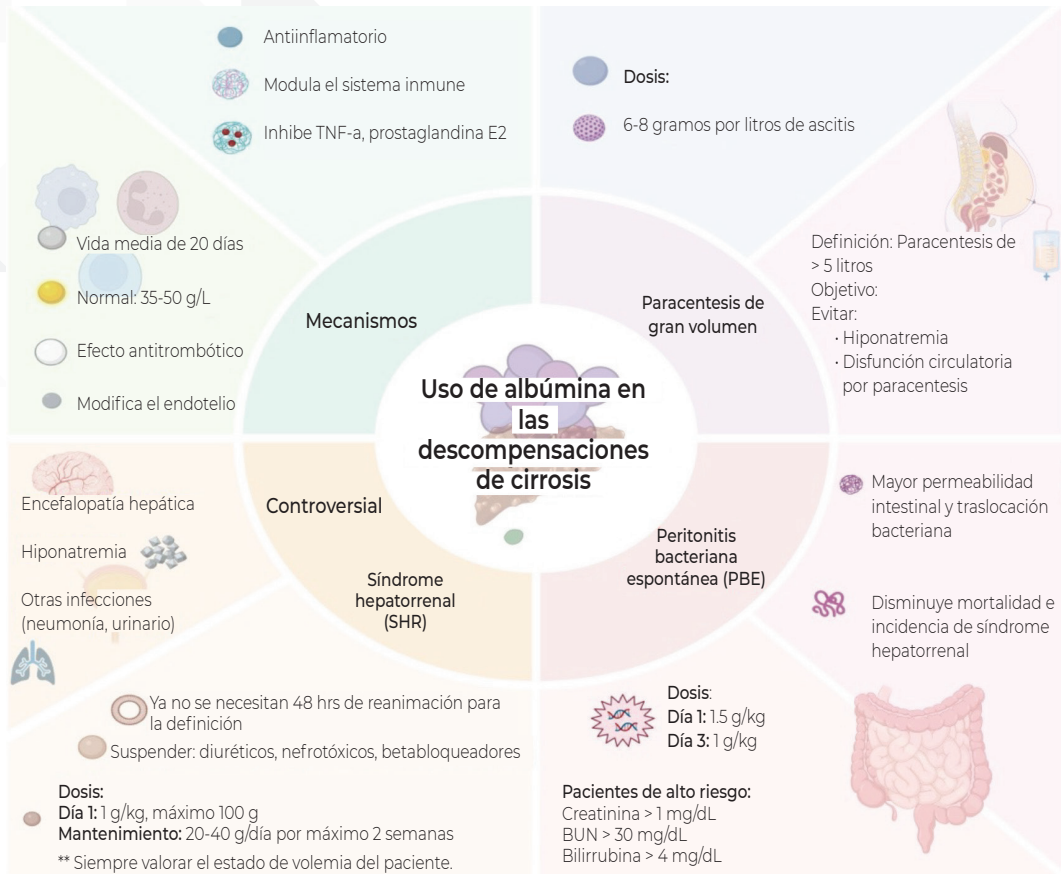
Paracentesis de gran volumen y albúmina

El tratamiento para la ascitis grado 3 o a tensión es la paracentesis de gran volumen (más de 5 litros); al realizarla existen cambios en las presiones intraabdominales y disminución de las resistencias vasculares sistémicas, cambios conocidos como disfunción circulatoria posparacentesis (PPCD). Al haber mayor disponibilidad de NO, esto conlleva a un riesgo de inducir disfunción circulatoria por la paracentesis que se caracteriza por compromiso renal, desequilibrio hidroelectrolítico (hiponatremia) y formación rápida de ascitis. El uso de albúmina ayuda con la expansión de volumen por su efecto oncótico, contribuyendo al intercambio de oxígeno en los tejidos periféricos; la dosis recomendada de albúmina es de 6-8 g/L de ascitis removida después de los 5 litros.¹⁰ Otros protocolos han propuesto iniciar con dosis menores desde 4 g/L, observando no inferioridad *versus* la dosis estándar.²⁰

Peritonitis bacteriana espontánea (PBE) y albúmina

La PBE se produce por la infección de ascitis en los pacientes con cirrosis, es una complicación de la misma que puede provocar sangrado de tubo digestivo, encefalopatía y SHR.¹⁰ La etiología de esta entidad se sustenta en el aumento de la permeabilidad intestinal y la traslocación bacteriana, así como de sus productos de desecho (endotoxinas).²¹ El efecto de la albúmina en la PBE se ha establecido con su habilidad para unirse a citoquinas proinflamatorias, así como otras sustancias endógenas y exógenas (IL-6, TNF- α y especies

Figura 1. Uso de albúmina en las complicaciones de la cirrosis



Se presentan los principales mecanismos de acción, incluyendo efectos antiinflamatorios y antitrombóticos. También se destacan las indicaciones específicas, como la paracentesis de gran volumen, la peritonitis bacteriana espontánea (PBE) y el síndrome hepatorenal (SHR), con recomendaciones de dosis según el contexto clínico. Además, se abordan indicaciones controvertidas, como su uso en encefalopatía hepática, hiponatremia y otras infecciones bacterianas. La información subraya la relevancia de individualizar el tratamiento en función del estado clínico y las necesidades específicas de cada paciente.

reactivas de oxígeno [ROS]) disminuyendo su concentración en ascitis, esto cuando se combina con antibióticos.²² La dosis sugerida que ha demostrado disminuir la mortalidad intrahospitalaria (10 vs. 29%) y la incidencia de síndrome hepatorenal (10

vs. 33%) comparado con aquellos que sólo reciben antibióticos y sobre todo en aquellos pacientes de alto riesgo (bilirrubina sérica > 4 mg/dL, creatinina > 1 mg/dL, BUN > 30 mg/dL)²³ es de 1.5 g de albúmina/kg en el día 1 y 1 g/kg en el día 3.^{5,24}

Síndrome hepatorenal (SHR) y albúmina

La lesión renal ocurre en 60% de los pacientes con cirrosis hospitalizados y hasta en 32% en los pacientes con hepatitis asociada a consumo de alcohol y está asociada con incremento en la morbilidad y mortalidad;²⁵ el SHR es un espectro de la enfermedad que se considera grave y se caracteriza por empeoramiento de la función renal en pacientes con cirrosis y ascitis causado por varias etiologías dentro de las principales la PBE. Se clasifica de la siguiente forma: SHR-ERA si la duración es de menos de 90 días (síndrome hepatorenal-enfermedad renal aguda, por sus siglas en inglés: HRS-AKD); si cumple criterios de lesión renal aguda se debe denominar de esta forma SHR-LRA (síndrome hepatorenal-lesión renal aguda, por sus siglas en inglés: HRS-AKI, previamente denominado SHR tipo 1); si la lesión persiste más de 90 días se debe denominar SHR-ERC (síndrome hepatorenal-enfermedad renal crónica, por sus siglas en inglés: HRS-CKD, previamente conocido como SHR tipo 2); en aquellos pacientes con alguna condición preexistente que condicione ERC (por ejemplo, nefropatía diabética) y que desarrollan SHR-LRA se deberían clasificar como SHR-LRA sobre ERC (síndrome hepatorenal-lesión renal aguda sobre enfermedad renal crónica, HRS-AKI on CKD).²⁵ Dentro de las principales terapias de tratamiento para este tipo de pacientes que desarrollan lesión renal, además de retirar nefrotóxicos, diuréticos y betabloqueadores, son la expansión de volumen con albúmina al 20 o 25% el primer día la dosis sugerida es de 1 g/kg con un máximo de 100 gramos; posteriormente se debe continuar con 20-40 g/día por un máximo de 2 semanas,^{10,26} aunque se debe vigilar el estado de volemia del paciente, se debe suspender si presenta datos de sobrecarga o edema pulmonar; y vasopresores (midodrina, octreotride, noradrenalina y terlipresina). Previamente se apoyaba el uso de albúmina por 48 horas para el diagnóstico de SHR, actualmente se recomienda sólo 24 horas para su identificación y tratamiento temprano.²⁵

Encefalopatía hepática y albúmina

La encefalopatía hepática (EH) es una condición que afecta a los pacientes con cirrosis, es un factor pronóstico negativo ya que los pacientes que la desarrollan tienen una tasa de sobrevida a 3 años de la presentación de 23%;¹⁰ se desarrolla principalmente por acumulación de amonio, formación de falsos neurotransmisores como consecuencia de las vías hepáticas alteradas para su eliminación, producción intestinal aumentada; en aquellos pacientes que tienen poliuria aumenta la concentración de BUN, que es el primer paso para la síntesis de amonio; la presencia de colaterales vasculares que permiten el paso directo de la circulación portal a la sistémica y con esto su llegada al sistema nervioso central, causando edema cerebral y disfunción celular (astrocitos).^{6,27,28}

La dosis de albúmina no está estandarizada; diferentes estudios han evaluado la respuesta de los pacientes con EH encubierta y se ha reportado que a dosis de 1.5 g/día 1 con conjunto con lactulosa comparado con aquellos que sólo recibieron lactulosa se observó que el grupo combinado tenía mejores tasas de sobrevida y de mejoría de la EH; en otro estudio se reportó que administrar 1.5 g/kg/semana por 5 semanas mejoraba la calidad de vida y los exámenes neurológicos.²⁹ Esta indicación es controversial, ya que se necesitan más estudios aleatorizados para poder apoyar el uso de albúmina en EH.³⁰

Indicaciones controversiales

Aunque las indicaciones para el uso de albúmina en complicaciones específicas de la cirrosis, como la peritonitis bacteriana espontánea, el síndrome hepatorenal y la paracentesis de gran volumen, están bien establecidas, su aplicación en otros escenarios clínicos sigue siendo objeto de debate. Las indicaciones controvertidas reflejan la complejidad de su manejo en pacientes con cirrosis avanzada, así como la necesidad de equilibrar sus beneficios potenciales frente a los riesgos y costos asociados.³¹

Hiponatremia y albúmina

La hiponatremia en los pacientes con cirrosis es el resultado de algunas vías metabólicas alteradas, principalmente la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y la secreción de hormona antidiurética. Evidencia previa ha demostrado que pacientes que reciben albúmina intravenosa tienen menos hiponatremia cuando se compara con aquellos que no la recibieron. A pesar de esto la evidencia es poca, por lo que no se sugiere usarla de forma rutinaria para este desenlace primario.^{6,7}

Otras infecciones

El uso de albúmina en el contexto de otras infecciones diferentes a peritonitis bacteriana espontánea también es controversial porque los estudios previos no han documentado diferencia al comparar el uso de albúmina, ni en mortalidad o desarrollo de lesión renal; en cambio, se ha descrito edema pulmonar y muerte por esta causa en pacientes en quienes se utiliza albúmina a dosis de 1.5 g/kg en el día 1 y 1 g/kg en el día 3.⁶

Es importante individualizar al paciente y la indicación que tiene para el uso de albúmina; a pesar de ser un medicamento ampliamente utilizado en este contexto es importante recalcar que puede tener efectos adversos, sobre todo sobrecarga y pulmonares.

Conclusiones

Las indicaciones del uso de albúmina en las complicaciones de la cirrosis hepática están sólidamente respaldadas en contextos como la paracentesis de gran volumen, la peritonitis bacteriana espontánea y el síndrome hepatorenal, donde su eficacia en la mejora hemodinámica, la reducción de la inflamación y la preservación de la función renal ha sido ampliamente demostrada. En escenarios menos definidos, como la encefalopatía hepática, la hiponatremia y otras infecciones bacterianas, su aplicación sigue siendo controvertida y debe individualizarse con base en las características

del paciente y los riesgos asociados, como la sobrecarga de volumen. En conclusión, la albúmina es una herramienta fundamental en el manejo de las complicaciones de la cirrosis, pero su uso debe guiarse por evidencia sólida y criterios clínicos claros para maximizar sus beneficios y garantizar la seguridad del paciente.

Referencias bibliográficas

1. Ginès P, Krag A, Abraldes JG, et al. Liver cirrhosis. *The Lancet* 2021; 398 (10308): 1359-1376.
2. Iwakiri Y, Trebicka J. Portal hypertension in cirrhosis: Pathophysiological mechanisms and therapy. *JHEP Reports* 2021; 3 (4): 100316.
3. Mauro E, Gadano A. What's new in portal hypertension? *Liver Int* 2020; 40 (Suppl 1): 122-127.
4. Bernardi M, Angeli P, Claria J, et al. Albumin in decompensated cirrhosis: new concepts and perspectives. *Gut* 2020; 69 (6): 1127-1138.
5. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Rich NE, et al. AGA Clinical Practice Update on the Use of Vasoactive Drugs and Intravenous Albumin in Cirrhosis: Expert Review. *Gastroenterology* 2024; 166 (1): 202-210.
6. Trebicka J, Garcia-Tsao G. Controversies regarding albumin therapy in cirrhosis. *Hepatology* 2025; 81 (1): 288-303.
7. Bai Z, Xu W, Chai L, et al. Effects of Short-Term Human Albumin Infusion for the Prevention and Treatment of Hyponatremia in Patients with Liver Cirrhosis. *Journal of Clinical Medicine* 2023; 12 (1): 107.
8. Moman RN, Gupta N, Varacallo MA. Physiology, Albumin. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC; 2025.
9. Carvalho JR, Machado MV. New Insights About Albumin and Liver Disease. *Annals of Hepatology* 2018; 17 (4): 547-560.
10. Heybe MA, Mehta KJ. Role of albumin infusion in cirrhosis-associated complications. *Clinical and Experimental Medicine* 2024; 24 (1): 58.
11. Arroyo V, Fernandez J. Pathophysiological basis of albumin use in cirrhosis. *Annals of Hepatology* 2011; 10: S6-S14.
12. Bolognesi M, Di Pascoli M, Verardo A, et al. Splanchnic vasodilation and hyperdynamic circulatory syndrome in cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (10): 2555-2563.
13. Adebayo D, Wong F. Pathophysiology of Hepatorenal Syndrome - Acute Kidney Injury. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2023; 21 (10): S1-S10.
14. Tufoni M, Baldassarre M, Zaccherini G, et al. Hemodynamic and Systemic Effects of Albumin in Patients with Advanced Liver Disease. *Curr Hepatol Rep* 2020; 19 (3): 147-158.
15. Muciño-Bermejo J, Carrillo-Esper R, Uribe M, et al. Coagulation abnormalities in the cirrhotic patient. *Annals of Hepatology* 2013; 12 (5): 713-724.

16. Lam FW, Cruz MA, Leung HC, et al. Histone induced platelet aggregation is inhibited by normal albumin. *Thromb Res* 2013; 132 (1): 69-76.
17. Zhang WJ, Frei B. Albumin selectively inhibits TNF alpha-induced expression of vascular cell adhesion molecule-1 in human aortic endothelial cells. *Cardiovasc Res* 2002; 55 (4): 820-829.
18. Bai Z, Wang L, Wang R, et al. Use of human albumin infusion in cirrhotic patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Hepatol Int* 2022; 16 (6): 1468-1483.
19. Bai Z, Méndez-Sánchez N, Romeiro FG, et al. Use of albumin infusion for cirrhosis-related complications: An international position statement. *JHEP Rep* 2023; 5 (8): 100785.
20. Ibrahim YM, Tapper EB, Drenth JP, et al. Human albumin administration at the time of large volume paracentesis: a modified Delphi study. *J Hepatol* 2024.
21. Sort P, Navasa M, Arroyo V, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999; 341 (6): 403-409.
22. Chen TA, Tsao YC, Chen A, et al. Effect of intravenous albumin on endotoxin removal, cytokines, and nitric oxide production in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44 (5): 619-625.
23. Salerno F, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin infusion improves outcomes of patients with spontaneous bacterial peritonitis: a meta-analysis of randomized trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11 (2): 123-130.e1.
24. Sigal SH, Stanca CM, Fernandez J, et al. Restricted use of albumin for spontaneous bacterial peritonitis. *Gut* 2007; 56 (4): 597-599.
25. Nadim MK, Kellum JA, Forni L, et al. Acute kidney injury in patients with cirrhosis: Acute Disease Quality Initiative (ADQI) and International Club of Ascites (ICA) joint multidisciplinary consensus meeting. *J Hepatol* 2024; 81 (1): 163-183.
26. Salerno F, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin treatment regimen for type 1 hepatorenal syndrome: a dose-response meta-analysis. *BMC Gastroenterology* 2015; 15 (1): 167.
27. Is B, Bombassaro IZ, Tovo CV, et al. Albumin in the management of hepatic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis. *Ann Hepatol* 2021; 26: 100541.
28. Bai Z, Bernardi M, Yoshida EM, et al. Albumin infusion may decrease the incidence and severity of overt hepatic encephalopathy in liver cirrhosis. *Aging (Albany NY)* 2019; 11 (19): 8502-8525.
29. Gagliardi R, Zeni N, Piano S. Intravenous albumin in cirrhosis: Updated clinical uses and novel perspectives. *Ann Hepatol* 2023; 28 (6): 101150.
30. Wong YJ, Loo JH. Albumin therapy for hepatic encephalopathy: current evidence and controversies. *Metab Brain Dis* 2023; 38 (5): 1759-1763.
31. Bai Z, Cheng G, Méndez-Sánchez N, et al. Human albumin infusion strategy in liver cirrhosis: liberal or restrictive? *Ann Transl Med* 2021; 9 (14): 1114.



Capítulo 26

**Diagnóstico temprano y referencia oportuna
del paciente con cirrosis hepática**

26. Diagnóstico temprano y referencia oportuna del paciente con cirrosis hepática

Dra. Linda E. Muñoz Espinosa

Dr. Samuel Rivas López

Dra. Alexandra Yamileth Costilla Martínez

Unidad de Hígado, Hospital Universitario "José E. González", Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León

Definición

La cirrosis hepática es una enfermedad crónica derivada del daño hepático inflamatorio crónico, es definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como un proceso difuso caracterizado por fibrosis y conversión de la estructura normal en una disposición nodular anormal, que se presenta como la etapa final de diversas enfermedades hepáticas de distinto origen.¹ Se caracteriza histológicamente por la pérdida de hepatocitos, presencia de necrosis con amplias zonas de cicatrización y alteración de la vasculatura intrahepática; conduciendo al reemplazo del parénquima hepático por nódulos hepáticos regenerativos, los cuales se componen de tejido fibroso denso, así como proteínas de matriz extracelular como el colágeno tipo I, III y IV. En conjunto, generan una disfunción en la circulación del flujo sanguíneo portal, culminando en diversas complicaciones clínicamente significativas en etapas posteriores de la enfermedad.²

Epidemiología

El panorama mundial de la cirrosis hepática representa un serio problema de salud que afecta a millones de personas; en el 2017 el estudio de carga global de enfermedades (GBD) estimó que el número de personas con cirrosis compensada era de 112 millones, con una prevalencia global estimada según la edad de 1,395 casos por 100 mil habitantes.³ Las muertes a nivel global relacionadas con la cirrosis constituyeron 2.4% del total de muertes en ese mismo año, superando en gran medida el

porcentaje obtenido en 1990 (1.9%).⁴ Las regiones de África subsahariana sustentan la mayor carga de cirrosis a nivel mundial.⁴

México presenta la prevalencia más alta de cirrosis compensada y descompensada en toda América.⁴ Tan sólo en 2021, la mortalidad por cirrosis hepática obtuvo el sexto lugar (3.6%) del total de defunciones; además, fue la octava causa de años de vida perdidos (2.8%). El incremento de la tasa de mortalidad fue de 26.7% en 1990 a 34.2% por 100 mil habitantes en 2021.⁵

Las etiologías más comunes asociadas a cirrosis hepática a nivel global son el virus de la hepatitis C (VHC), enfermedad hepática relacionada al alcohol (ARLD), enfermedad hepática autoinmune (AILD), virus de la hepatitis B (VHB) y en años reciente la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD).³

Fisiopatología

La fisiopatología de la cirrosis hepática es derivada de los factores etiológicos mencionados anteriormente; estos dan inicio a la apoptosis de los hepatocitos, el depósito de colágeno en la matriz extracelular y la liberación de células proinflamatorias que median el proceso de inflamación, además del factor activador de plaquetas (VEGF) que, en conjunto a los neutrófilos y macrófagos, formarán redes de fibrina resultando en cambios microvasculares hepáticos. Esta disfunción endotelial impedirá la correcta liberación de vasodilatadores, favoreciendo la aparición de la hipertensión portal y, con ello, el aumento en el

estrés oxidativo. Como sistema de compensación a los cambios hemodinámicos que se presentan, la vasodilatación esplácnica aparece como sistema de respuesta adaptativa con el objetivo de compensar el aumento en la presión portal; no obstante, la suma de todos estos factores: angiogénesis, presión portal elevada, flujo sanguíneo colateral y la modificación del factor anatómico, propiciarán al sangrado de tubo digestivo alto de origen varicoso.⁶

Los cambios en la remodelación vascular también se definen mediante la anastomosis portales-centrales a través de cortocircuitos entre vasos aferentes y eferentes caracterizados por la contracción de las células estrelladas y miofibroblastos que determinan la aparición de la encefalopatía hepática.⁶

Cuadro clínico y complicaciones

El cuadro clínico de la cirrosis hepática en estadios iniciales por lo general es asintomático y puede pasar desapercibido durante años hasta el desarrollo de complicaciones y su diagnóstico inicial mediante pruebas no invasivas como la elastografía, la cual mide la rigidez hepática en kPa, normalmente puede confirmar cirrosis a niveles de 12 kPa o más. Aproximadamente 40% de las personas con cirrosis son diagnosticadas cuando presentan complicaciones como encefalopatía hepática o ascitis (tabla 1).⁷

La cirrosis hepática también compromete al sistema tegumentario, con la presencia de prurito sobre todo en enfermedades colestásicas. Su mecanismo se deriva en central y periférico. El central está regido por la liberación aumentada de β -endorfina,

Tabla 1. Diagnóstico y seguimiento de cirrosis hepática

Grado de fibrosis	F0-F1	F2	F3	F4	
	Sin fibrosis	Fibrosis moderada	Fibrosis severa	Cirrosis	
Kilopascales	< 6 kPa	6-8 kPa	9-10 kPa	> 12 kPa	
Estadio crónico de enfermedad hepática	Sin cirrosis	Sin cirrosis	Precirróticos	Cirrosis compensada	Descompensación total con o sin tratamiento ACLF
Síntomas clínicos	Asintomático Hasta 20 años				Sangrado variceal recurrente, ascitis refractaria, PBE y encefalopatía hepática
Estrategias de tratamiento	Tratamiento de la etiología adyacente				
			Tratamiento antifibrótico	Tratamiento antifibrótico y tratamiento de la HTP	Valoración para THO
			Tratamiento de la HTP	Tratamiento específico a las complicaciones	
Potencial de reversibilidad		Reversible	Reversible	¿Reversible?	No reversible

metencefalina y endomorfina-1,2, que estimulan los receptores μ del tejido nervioso. El periférico, liderado por la descarga de histamina por parte de los mastocitos, activando a los receptores de la interfaz epidérmica-dérmica.⁸ La pigmentación de la piel generalizada es una manifestación de hepatopatía crónica, que puede acentuarse en las enfermedades colestásicas. La hipertensión portal (HTP) es una consecuencia importante de la cirrosis y es responsable de sus complicaciones más graves, incluyendo ascitis, sangrado por várices gastroesofágicas y encefalopatía. Es definida por el consenso Baveno VII como un gradiente de presión venosa hepática (GPVH) ≥ 10 mm Hg; sin embargo, la hipertensión portal clínicamente significativa (HPCS) corresponde a cifras ≥ 12 mm Hg y clasifica en 3 estadios clínicos de acuerdo con el grado de compensación de cirrosis y el riesgo a descompensación.⁹ La ascitis corresponde al acúmulo excesivo del líquido dentro de la cavidad peritoneal, se debe al exceso de sodio y agua corporal. El mecanismo que la produce incluye diversos factores, como la retención de líquido en la circulación esplácnica, y retención de sodio por el riñón, con ello una disminución del líquido intravascular que estimula la retención de agua y sodio mediante el SRAA, sistema nervioso simpático y hormona antidiurética.⁷ La peritonitis bacteriana espontánea (PBE) es favorecida por las bajas concentraciones de albúmina en el líquido ascítico, facilitando el paso de bacterias que proceden del intestino a través de la translocación bacteriana. A su vez, la bacteriemia es favorecida por las grandes cantidades de líquido peritoneal, imposibilitando el proceso de fagocitosis.⁸ Su diagnóstico se realiza mediante un citoquímico, cultivo, bacilos ácido alcohol resistente (BAAR) y citología, con 250 polimorfonucleares (PMN).

La insuficiencia renal aguda (AKI) se define como el aumento de creatinina sérica ≥ 0.3 mg/dL en 48 horas o aumento de la creatinina sérica > 1.5 veces del valor basal. Además, se divide en 3 estadios de acuerdo con el incremento de la creatinina sérica:

AKI 1. Aumento de creatinina sérica de más de 0.3 mg/dL o aumento de más de 1.5-2 veces respecto a la cifra basal.

• **AKI 1A:** Creatinina sérica al diagnóstico menor de 1.5 mg/dL.

• **AKI 1B:** Creatinina sérica al diagnóstico mayor de 1.5 mg/dL.

AKI 2. Aumento de la creatinina sérica 2-3 veces respecto a la cifra basal.

AKI 3. Aumento de la creatinina sérica más de 3 veces respecto a la cifra basal, o creatinina sérica mayor de 4 mg/dL después de un aumento mínimo de 0.5 mg/dL o inicio de terapia de sustitución renal.¹⁰

El síndrome hepatorenal (SHR) es una lesión renal aguda característica de los pacientes con cirrosis hepática que consiste en la vasoconstricción arteriolar intrarrenal conduciendo a la disminución del flujo sanguíneo renal. En la actualidad el tipo 1 se denomina síndrome hepatorenal-AKI, mientras que el tipo 2 se define como síndrome hepatorenal-enfermedad renal crónica.¹⁰

La encefalopatía hepática (EH) es un síndrome neuropsiquiátrico que a menudo se presenta como un cuadro agudo y reversible; sin embargo, en algunos pacientes puede ser crónico y progresivo sin abordaje. Se caracteriza por alteraciones de la conciencia y la conducta, cambios de la personalidad, signos neurológicos fluctuantes, asterixis y anormalidades electroencefalográficas.⁹ Su fisiopatología se explica a través de la presencia de falsos neurotransmisores como el amonio que induce cambios astrogiales que contribuyen a la hinchazón de la célula mediante el aumento de la glutamina intracelular, lo que produce alteraciones en la barrera hematoencefálica que influyen en la neurotransmisión glutamatérgica y aumentan la expresión del óxido nítrico sintetasa neuronal.¹¹

La cirrosis es el principal factor de riesgo para el desarrollo de carcinoma hepatocelular (CHC). Cerca de una tercera parte de los pacientes con cirrosis desarrollarán CHC, siendo el riesgo de 1-8% por año, dependiendo de la etiología de la hepatopatía. Aproximadamente 80% de los pacientes

diagnosticados con CHC cursan con cirrosis hepática subyacente. El riesgo anual de CHC es mayor en pacientes con cirrosis de etiología viral (VHB 3-8%/año, VHC 3-5%/año) que por alcohol (1.3-3.0%/año), colangitis biliar primaria (3-5%/año) y EHGNA (> 1.5%/año).¹²

Diagnóstico

Realizar una correcta historia clínica y un examen físico, además de conocer los antecedentes de nuestro paciente, son clave para asegurar con éxito un diagnóstico oportuno en etapas tempranas de la enfermedad. Evaluar la etiología subyacente que causa el daño es crucial para determinar el manejo; posterior a ello los estudios de laboratorio y métodos no invasivos son una herramienta indispensable para confirmar el diagnóstico y determinar la etapa de la enfermedad y garantizar un tratamiento adecuado. En la actualidad, el uso de múltiples métodos no invasivos para la estadiación de la fibrosis hepática ha revolucionado el campo diagnóstico; sin embargo, la biopsia hepática aún es considerada como el "estándar de oro".¹³ La detección de fibrosis hepática ha tenido avances significativos en los últimos 20 años. Actualmente, el abordaje no invasivo de la fibrosis hepática se compone de dos vertientes, una es la estimación biológica basada en la cuantificación de biomarcadores principalmente serológicos, y el otro es el abordaje físico de la medición de la dureza hepática. La combinación de los abordajes biológicos y físicos resulta en una mayor precisión diagnóstica.¹⁴ En los años 90 se desarrollaron métodos no invasivos para medir la dureza hepática en kPa, el primero aprobado por FDA en 2013 fue el FibroScan®.¹⁵ En un metaanálisis basado en elastografía 2D SWE se reportó el área bajo la curva (ABC) de 0.91 para estadios F2-F4 y 0.95 para cirrosis, de manera que este método puede usarse como equivalente a la elastografía transitoria controlada por vibración (FibroScan®).¹⁶ La elastografía transitoria es la técnica más validada para el diagnóstico de fibrosis y cirrosis en hepatitis B y

C, por lo que ha sido incorporado de varias guías de manejo en estas etiologías.¹⁷ La elastografía por resonancia magnética (ERM) cuenta con un menor número de estudios prospectivos, muchos son cohortes con etiologías mixtas con ausencia de cohortes de validación. La ERM ha mostrado excelente precisión diagnóstica en fibrosis hepática y cirrosis, con ABC para el diagnóstico de fibrosis en estadios F2-F4, F3-F4 y F4 de 0.95-0.99, 0.94-1 y 0.92-1, respectivamente. Se sabe que la inflamación y la congestión pueden incrementar la dureza hepática, por lo que los resultados deben tomarse con precaución si están presentes. En un estudio transversal retrospectivo biomarcadores como ácido hialurónico, laminina y colágeno IV estuvieron relacionados de forma positiva con el grado de disfunción hepática en pacientes con cirrosis de acuerdo con las clasificaciones funcionales *Child-Pugh* y MELD. Otro biomarcador, el propéptido de colágena III, no mostró correlación. Es importante señalar que tanto laminina como colágena IV correlacionaron de forma positiva con bilirrubina tota e INR, reflejando disfunción hepática.¹⁸ Estos nuevos métodos mejoran la proyección diagnóstica oportuna facilitando el diagnóstico temprano y referencia oportuna.

Tratamiento y manejo oportuno

El manejo inicial de pacientes con cirrosis descompensada debe enfocarse en dos aspectos clave, la eliminación del o los factores etiológicos y frenar la progresión de la cirrosis. Sin embargo, aún con estos esfuerzos los resultados están directamente relacionados con el estadio de la enfermedad y la etiología de adyacente. Ante la confirmación de cirrosis, el abordaje debe ser multidisciplinario, es importante prevenir las complicaciones a través de estudios tanto de imagen como de laboratorios y con ello frenar la progresión, el uso de la endoscopia para evaluar las várices esofágicas, la medición de la presión portal clínicamente significativa (CPSH) por medio de la medición del gradiente de presión venosa hepática (HVPG) alfafetoproteína

(AFP). Los objetivos de la investigación actual sobre la cirrosis son en el desarrollo de terapias efectivas para mejorar los resultados clínicamente.¹³ La fibrosis hepática puede ser reversible, incluso la cirrosis establecida puede retroceder sustancialmente. Se han identificado mecanismos comunes en las hepatopatías crónicas como el estrés oxidativo independientemente de la etiología.¹⁹ Actualmente se encuentran múltiples medicamentos para revertir la fibrosis hepática que podrían iniciarse después de haber tratado la etiología de la cirrosis, la mayoría se encuentran en protocolos de investigación. Un ejemplo de estos avances es la pirferidona, un fármaco antifibrótico que se utiliza para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática, y que se ha propuesto como una opción terapéutica para la fibrosis hepática. Un estudio abierto multicéntrico en México evaluó la eficacia y seguridad de la pirferidona de liberación prolongada (PR-PFD) en comparación con el tratamiento estándar en pacientes con cirrosis. Se encontró una reducción significativa de la fibrosis en 35% de los pacientes con PR-PFD y sólo en 4.1% en los pacientes sin PR-PFD.²⁰

Hipertensión portal

El abordaje de la hipertensión portal va dirigido especialmente hacia la disminución del flujo esplácnico. La disminución de menos de 12 mm Hg o una reducción de 20% respecto al valor inicial se ha asociado con la disminución significativa en la incidencia de complicaciones, además de disminuir a largo plazo el riesgo de hemorragia variceal.²¹

Tratamiento farmacológico

Los betabloqueadores no selectivos (BBNS) han sido la primera familia de fármacos en demostrar una disminución en la presión portal, ya que inhiben la vasodilatación esplácnica inducida por receptores B2. El carvedilol, un BBNS con actividad antiadrenérgica α_1 , favorece una mayor reducción de la presión portal ya que posee un bloqueo adicional de los receptores α_1 y la disminución de la

resistencia vascular intrahepática y porto cavernosa.²² La derivación portosistémica intrahepática transyugular (TIPS) es una herramienta efectiva para la reducción de la presión portal y actualmente sus principales indicaciones están dirigidas al manejo de la ascitis refractaria y la hemorragia varicosa, sus contraindicaciones son la insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión pulmonar grave y encefalopatía hepática no controlada.²³⁻²⁵

Ascitis

El manejo de la ascitis asociada a hipertensión portal está dirigido principalmente a la reducción de los niveles de sodio y fármacos diuréticos. La dieta y los cambios en el estilo de vida son indispensables para el manejo; se recomienda una restricción dietética de sodio limitada a 2 g diarios y el tratamiento con diuréticos, preferentemente una combinación de furosemida y espironolactona ajustando la dosis cada 4-5 días.²⁶ Es importante considerar que el uso de diuréticos es limitado debido al desarrollo de lesión renal aguda o hiponatremia significativa; por tanto, el manejo debe ser cuidadoso y con vigilancia de electrolitos séricos y la función renal.²⁶ Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) están contraindicados en pacientes con cirrosis y ascitis; estos fármacos inhiben la síntesis de prostaglandinas renal y, por tanto, contrarresta los efectos vasoconstrictores de la angiotensina 2 y pueden conducir a insuficiencia renal aguda, hiponatremia y resistencia a los diuréticos.^{18,26} En pacientes con ascitis grado 2, 3 o refractaria a diuréticos a dosis máxima es necesario realizar paracentesis evacuadora terapéutica (PET); sin embargo, es importante considerar que el riesgo de complicaciones aumenta con la cantidad de líquido extraído, en ascitis grandes (> 5 litros), la complicación más grave es la disfunción circulatoria posparacentesis (PCD) y muerte. PCD se manifiesta con hipotensión, disfunción renal y alta mortalidad (75%); la manera de prevenirla es la administración de albumina intravenosa a dosis de 6-8 g/L de líquido extraído, también podrían

considerarse expansores de volumen como el dextrano-70 (8 g/L) y solución salina (170 mL/L) como segunda opción.^{26,27}

Hemorragia por várices gastroesofágicas

El tratamiento inicial está dirigido a la profilaxis primaria para la prevención de las hemorragias varicosas. En primera instancia el tratamiento con BBNS ha demostrado una mejor supervivencia en estudios retrospectivos.²³ En pacientes cirróticos con episodios de sangrado variceal se debe iniciar inmediatamente la reposición de la pérdida de volumen; posteriormente se debe mantener una vigilancia estrecha de la presión venosa central, la diuresis y el estado neurológico. La terapia vasoactiva con octreótide, somatostatina o terlipresina con albúmina y la profilaxis antimicrobiana debe iniciarse inmediatamente a la manifestación y mantenerse durante 2-5 días.²⁸ Las terapias endoscópicas deben ser la ligadura de varices esofágicas. Para el tratamiento de várices gástricas se inyectan con pegamento de cianoacrilato (CYA). Otras opciones de manejo incluyen la escleroterapia por inyección endoscópica (EIS), la inyección directa de trombina o pegamento de fibrina y la terapia guiada por ecografía endoscópica (EUS).²⁹

Peritonitis bacteriana espontánea

El tratamiento antibiótico empírico debe iniciarse inmediatamente al diagnóstico; la cefotaxima, una cefalosporina de tercera generación, consigue resolver la infección en 77-98% de los pacientes, la dosis recomendada es de 4-8 g/día durante 5-10 días.³⁰ La amoxicilina/ácido clavulánico tiene resultados similares y a costes más bajos; el ciprofloxacino vía intravenosa por 7 días o bien, 2 días IV seguido de 5 días VO también ha demostrado una tasa de resolución comparado con los anteriores.³¹ Están contraindicados aquellos antibióticos con potencial nefrotóxico como los aminoglucósidos.

Ante la sospecha de infección multirresistente, se recomienda el uso de un carbapenémico combinado con daptomicina y revalorar eficacia del

tratamiento con el conteo de neutrófilos en una nueva punción.³¹

Insuficiencia renal aguda

El manejo de la IRA se divide según su etiología, si es relacionada o no al SHR. Como manejo inicial, se debe reconocer de inmediato a los factores que contribuyen a la IRA y someter al paciente a una evaluación rigurosa para evaluar causas adyacentes como la deshidratación, el uso de diuréticos o diarrea excesiva por altas dosis de lactulosa. Además, se deben evaluar los beneficios sobre los riesgos respecto a cierto grupo de medicamentos, principalmente los nefrotóxicos. Es indispensable realizar un ensayo de expansión de volumen para cada paciente y, en caso de ser necesaria, una paracentesis de gran volumen, se deberá administrar 6-8 g de albúmina por litro de líquido eliminado después de 5 L. Ahora bien, la respuesta terapéutica se define como la mejora de la creatinina sérica al menos 0.3 mg/dL con valoración de 2-4 días después de la alta médica con un seguimiento de 2-4 semanas durante los primeros 6 posteriores. El manejo del SHR posterior al diagnóstico debe dirigirse en contrarrestar la vasodilatación arterial esplácnica con mejora de la perfusión renal. Los medicamentos vasoconstrictivos como la terlipresina combinada con albúmina han demostrado su eficacia en diferentes estudios. El tratamiento debe mantenerse hasta lograr una mejoría completa (creatinina sérica debajo de 1.5 mg/dL) o por máximo 14 días. Otros fármacos vasoconstrictivos incluyen la noradrenalina IV, midodrina oral más octreótide, ambas combinadas con albumina.²⁵

Encefalopatía hepática

El abordaje de la EH debe ser multidisciplinario y representa un reto para el médico especialista, es importante considerar causas alternativas de deterioro neuropsiquiátrico para dirigir un tratamiento más específico.³² Los tratamientos actuales están dirigidos a disminuir la concentración plasmática de amoniaco; los disacáridos no absorbibles como

lactulosa, L-ornitina y rifaximina están indicados como tratamiento de primera línea para el manejo de la EH, ya que estos fármacos disminuyen la producción de amoniaco en el intestino y aumentan la excreción fecal.³³ La rifaximina se considera segunda línea de tratamiento, en estudios ha demostrado disminuir la mortalidad.³³⁻³⁵ Otros antibióticos propuestos son la neomicina, vancomicina y metronidazol que también disminuyen el amoniaco intestinal.³⁵ En etapas avanzadas de la cirrosis hepática la desnutrición proteico-energética es muy prevalente y empeora el pronóstico; por tanto, es de carácter obligatorio establecer un plan nutricional dirigido al paciente con la ayuda de un equipo especializado. La recomendación según las guías de la Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabólica (ESPEN) es una ingesta energética de 30-35 kcal/kg/día y una ingesta de proteínas de 1.5-2.0 g/kg/día en los pacientes desnutridos y/o sarcopénicos.³⁵ Otras recomendaciones incluyen el uso de probióticos, aminoácidos de cadena ramificada (BCAA), diálisis de albúmina extracorpórea (ECAD) y expansores de volumen.³³ El concepto de la recompensación del paciente cirrótico se refiere a la regresión de cualquiera de las complicaciones antes mencionadas, lo cual se logra con un manejo adecuado y vigilancia cercana.⁹

¿Cuándo referir al centro de trasplante hepático?

Como la cirrosis hepática puede estar compensada durante muchos años, es muy importante el diagnóstico temprano en pacientes con factores de riesgo para hepatopatía crónica, como ya se describió en las secciones anteriores. Los puntos a vigilar son que el paciente tenga un estudio de imagen y AFP cada 6 meses, vigilar el estado nutricional y corregir desnutrición si es que la presenta o prevenirla; de la misma forma, si existe obesidad o sobrepeso deben corregirse, lo cual ayudará a prevenir otras complicaciones. Una vez tratada la etiología, se espera que haya mejoría en la fibrosis, que incluso puede disminuir significativamente

en el proceso de recompensación.⁹ La educación del paciente cirrótico y su familia, en especial el cuidador(a), es fundamental para que se entienda el proceso y se pueda evitar en la medida de lo posible la necesidad de un trasplante hepático, ya que en México existen pocos centros activos y el costo es alto. Si bien es cierto que IMSS e ISSSTE también disponen de programas de trasplante hepático ortotópico (THO), pero es muy difícil que se cubran las necesidades de todo el país, ya que, a nivel privado, son una minoría de pacientes que pueden recibir este beneficio. Cuando a pesar de que el paciente ha tenido apego a su manejo de la cirrosis y su evolución no mejora sus indicadores y las clasificaciones funcionales indican el avance de la enfermedad y, además, ha tenido ya complicaciones como STD secundario a HTP, ascitis intratable desnutrición, encefalopatía, PBE, debe de ser referido a un centro de THO para valorar si el paciente puede ser candidato a recibir THO.

Cuando el MELD es 15 puntos o superior o el *Child Pugh* es 8 (B) o superior, es importante hablar con el paciente y su familia, para iniciar valoración pre THO y ponerlo en lista de espera en un centro con experiencia. En la valoración pre THO deben revisarse todos sus órganos, para identificar si tiene contraindicaciones absolutas o relativas para someterse a THO. Las contraindicaciones relativas pueden ser tratadas, como por ejemplo, sinusitis crónica, problemas cardiacos que sean reversibles. En pacientes diabéticos de larga evolución se inicia con valoración cardiovascular y renal y, si no se encuentran contraindicaciones absolutas, se procede a completar para poder ponerlo en lista de espera. Hay que considerar que la lista de espera para recibir un injerto hepático puede ser tan larga como 1 año o más, por lo que es indispensable que el paciente esté bajo vigilancia estrecha, para evitar la mortalidad en lista de espera. Algunos criterios de excepción son, por ejemplo, el CHC, donde el paciente puede estar con puntuaciones bajas de las clasificaciones funcionales y someterse a THO, recibir con quimioembolización

o con medicamentos biológicos para evitar el avance (o metástasis) del CHC y tener un gammagrama óseo negativo. En general los cuidados del paciente cirrótico pueden evitar la necesidad de THO, pero cuando este ya es necesario, debe iniciarse a tiempo la valoración antes de que sea demasiado tarde.

Referencias bibliográficas

1. Méndez-Sánchez N, Fernández-Rivero J, Aguilar-Olivos N. Cirrosis hepática. Nahum M (Ed.) *Gastroenterología*. 4e. McGraw-Hill Education. 2022.
2. Philips CA. Commonly encountered symptoms and their management in patients with cirrhosis. *Frontiers in medicine* 2024; 11: 1442525.
3. Huang DQ, Terrault NA, Tacke F, et al. Global epidemiology of cirrhosis-aetiology, trends and predictions. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2023; 20 (6): 388-398.
4. 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. *The Lancet. Gastroenterology & Hepatology* 2020; 5 (3): 245-266.
5. Flores-García NC, Dirac M, Han H, et al. Burden of disease due to liver cirrhosis in Mexico. *Gaceta Medica de Mexico* 2023; 159 (6): 494-501.
6. Engelmann C, Claria J, Szabo G, et al. Fisiopatología de la cirrosis descompensada: hipertensión portal, disfunción circulatoria, inflamación, metabolismo y disfunción mitocondrial. *J Hepatol* 2021; 75 (Suppl 1): S49-S66.
7. Lee MJ. A review of liver fibrosis and cirrhosis regression. *Journal of pathology and translational medicine* 2023; 57 (4): 189-195.
8. Rodríguez-Aguilar EF, Sánchez-Herrera D, Mellado-Orellana R, et al. Lesión renal aguda en cirrosis hepática. *Med Int Méx* 2022; 38 (4): 847-858.
9. De Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, et al. Baveno VII-Renewing consensus in portal hypertension. *Review J Hepatol* 2022; 76 (4): 959-974.
10. Márquez-Aguirre A, Canales-Aguirre A, Gómez-Pinedo U, et al. Aspectos moleculares de la encefalopatía hepática. *Neurología* 2010; 25 (4): 239-247.
11. Miño Bernal JF, López Morales E, Sandino NJ, et al. Cirrosis hepática o falla hepática crónica agudizada: definición y clasificación. *Revista Repertorio de Medicina y Cirugía* 2022; 31 (2): 112-122.
12. Tapper EB, Parikh ND. Diagnosis and Management of Cirrhosis and Its Complications: A Review. *JAMA* 2023; 329 (18): 1589-1602.
13. Soublett J, Páez M, Aldana L. Cirrosis Hepática: características de la peritonitis bacteriana espontánea. *Gen* 2017; 71 (2): 68-73.
14. McCormick PA, Donnelly C. Management of hepatorenal syndrome. *Pharmacol Ther* 2008; 119 (1): 1-6.
15. Aguilar Reina J. Encefalopatía hepática. *Medicine* 2022; 11 (11): 652-659.
16. Boursier J, Guillaume M, Leroy V, et al. New sequential combinations of non-invasive fibrosis tests provide an accurate diagnosis of advanced fibrosis in NAFLD. *Journal of Hepatology* 2019; 71 (2): 389-396.
17. Kennedy P, Wagner M, Castéra L, et al. Quantitative Elastography Methods in Liver Disease: Current Evidence and Future Directions. *Radiology* 2018; 286 (3): 738-763.
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. *Hepatology International* 2020; 14 (5): 817-827.
19. Jiang T, Tian G, Zhao Q, et al. Diagnostic Accuracy of 2D-Shear Wave Elastography for Liver Fibrosis Severity: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2016; 11 (6): e0157219.
20. Huang DQ, Terrault NA, Tacke F, et al. Global epidemiology of cirrhosis-aetiology, trends and predictions. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2023; 20 (6): 388-398.
21. Zhu C, Qi X, Li H, et al. Correlation of serum liver fibrosis markers with severity of liver dysfunction in liver cirrhosis: a retrospective cross-sectional study. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine* 2015; 8 (4): 5989-5998.
22. Fallowfield JA, Jimenez-Ramos M, Robertson A. Emerging synthetic drugs for the treatment of liver cirrhosis. *Expert Opinion on Emerging Drugs* 2021; 26 (2): 149-163.
23. Allaire M, Walter A, Sutter O, et al. TIPS for management of portal-hypertension-related complications in patients with cirrhosis. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* 2020; 44 (3): 249-263.
24. European Association for the Study of the Liver. Corrigendum to "EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis" [*J Hepatol* 2018; 69: 406-460]. *Journal of Hepatology* 2018; 69 (5): 1207.
25. Kaplan DE, Ripoll C, Thiele M, et al. AASLD Practice Guidance on risk stratification and management of portal hypertension and varices in cirrhosis. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 2024; 79 (5): 1180-1211.
26. Simonetto DA, Liu M, Kamath PS. Portal Hypertension and Related Complications: Diagnosis and Management. *Mayo Clinic Proceedings* 2019; 94 (4): 714-726.
27. Tandon B, Ramachandran J, Narayana S, et al. Outcomes of transjugular intrahepatic portosystemic shunt procedures: a 10-year experience. *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology* 2021; 65 (6): 655-662.
28. Aleem A, Shah H. Gastric Varices 2025. In: StatPearls [Internet]. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*; 2025 Jan. 2023 Mar 27.
29. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2010; 53 (3): 397-417.

30. Ahumada SE, García OM, et al. Peritonitis bacteriana espontánea: la evolución de una patología infecciosa importante. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología* 2023; 43 (3): 101-105.
31. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatic encephalopathy. *Journal of Hepatology* 2022; 77 (3): 807-824.
32. Rose CF, Amodio P, Bajaj JS, et al. Hepatic encephalopathy: Novel insights into classification, pathophysiology and therapy. *Journal of Hepatology* 2020; 73 (6): 1526-1547.
33. Kimer N, Krag A, Møller S, et al. Systematic review with meta-analysis: the effects of rifaximin in hepatic encephalopathy. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2014; 40 (2): 123-132.
34. Abraldes JG, Caraceni P, Ghabril M, et al. Update in the Treatment of the Complications of Cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association* 2023; 21 (8): 2100-2109.
35. Bischoff SC, Bernal W, Dasarthy S, et al. ESPEN Practical Guideline: Clinical nutrition in liver disease. *Nutrición Hospitalaria* 2022. <https://doi.org/10.20960/nh.03856>



Capítulo 27

**Betabloqueadores no selectivos.
Piedra angular en el tratamiento de la
hipertensión portal**

27. Betabloqueadores no selectivos. Piedra angular en el tratamiento de la hipertensión portal

Dra. Beatriz Barranco Fragoso

Departamento de Gastroenterología y Hepatología

Centro Médico Nacional "20 de Noviembre"

Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, CDMX

Maestría en Ciencias Médicas, UNAM

Máster en Hepatología, Universidad Autónoma de Madrid

Introducción

La hipertensión portal (HP) se define como el aumento en el gradiente de presión portosistémica en cualquier segmento del sistema venoso portal. Es una complicación casi inevitable de la cirrosis y la mayoría de sus complicaciones, entre ellas, la enfermedad variceal, el desarrollo de ascitis y la encefalopatía, incrementan la morbimortalidad de los sujetos afectados sin tratamiento médico, endoscópico o quirúrgico. En la actualidad, representa la onceava causa de muerte global con tasas de mortalidad reportadas de hasta un millón de casos por año.¹

En los últimos años, el panorama epidemiológico ha cambiado y en países desarrollados son la enfermedad hepática por consumo de alcohol, el hígado esteatósico asociado a disfunción metabólica (MASLD) y las hepatitis virales B y C las principales entidades que desarrollan hipertensión portal y sus complicaciones.^{2,3}

Se ha establecido en diversos modelos que, la inflamación crónica a nivel hepático causa activación de miofibroblastos y macrófagos, los cuales estimulan la acumulación de colágena en la matriz extracelular.⁴ Lo anterior altera la formación de hepatocitos a lo largo del sinusoides favoreciendo el desarrollo de fibrosis, que impide el adecuado flujo portal y en consecuencia la aparición de HP.

El estándar de oro para determinar la presión portal implica acceder a la vena hepática a través de un catéter femoral y medir las presiones en libras y en cuña; la diferencia de estas dos presiones se denomina gradiente de presión venosa hepática (GPVH). En sujetos sanos, este gradiente tiene un valor que oscila entre 1-5 mm Hg.

La hipertensión portal clínicamente significativa (HPCS) ocurre cuando los valores del gradiente exceden los 10 mm Hg y es el principal predictor de descompensación y riesgo para el desarrollo de várices esofágicas.⁵

Desafortunadamente, el GPVH es un estudio operador-dependiente, invasivo, con disponibilidad limitada en nuestro medio y, sobre todo, subestima la presión portal en paciente con obesidad y MASLD, por lo que en la búsqueda de pruebas diagnósticas no invasivas para medir la magnitud de la enfermedad surgen varias ampliamente validadas, tales como la medición de la rigidez hepática por elastografía de transición (ET), que por el consenso de expertos más reciente,⁶ determinan la magnitud de la enfermedad y permiten la toma de decisiones en el abordaje y seguimiento.

La enfermedad hepática crónica avanzada (EHCA) o cirrosis, surge a consecuencia de la inflamación crónica, persistente y es resultado de la fibrosis progresiva. De manera práctica, se clasifica en *compensada*, en cualquier caso sin evidencia clínica del deterioro en la función de síntesis de la glándula hepática, así como en *descompensada*, cuando existe evidencia de las complicaciones por HP.

En estudios comparados contra población sana, el riesgo de mortalidad en pacientes con EHCA compensada y descompensada es de hasta 5-10 veces más alta, respectivamente.⁷ Sin tratamiento, cerca de 60% de los pacientes en esta etapa se descompensan en los siguientes 10 años del diagnóstico y su prevención es fundamental para tener un impacto significativo en la supervivencia.⁸

A lo largo de las últimas décadas y en la búsqueda de tratamientos eficaces para modificar la historia natural de la cirrosis, los betabloqueadores no selectivos clásicos (BBNS_c) han sido establecidos como la terapia estándar en la prevención primaria y secundaria del sangrado variceal en pacientes con cirrosis.⁹ Con la inclusión del carvedilol como fármaco de elección, se vuelve a abrir la ventana terapéutica en todos los pacientes con hipertensión portal clínicamente significativa (HPCS)¹⁰ que aunados al uso de pruebas no invasivas (PNI's), han logrado predecir la respuesta hemodinámica con la finalidad de reducir la presión portal y sólo considerar otras alternativas hasta el momento en que por el curso clínico de la enfermedad, la presencia de ascitis refractaria, hipotensión y el daño renal limitan su uso.

Los BBNS_c, tales como el propranolol, surgieron como parte del armamentario terapéutico en los pacientes con cirrosis con la finalidad de reducir el gasto cardíaco por bloqueo β 1 adrenérgico, así como el flujo esplácnico por boqueo β 2 adrenérgico ocasionando vasoconstricción.¹¹ Lo anterior se ve favorecido en los casos en los que el gradiente de presión venosa hepática (GPVH) alcanza los 10 mm Hg y se desarrolla HPCS.

Estos efectos hemodinámicos fueron descritos con la finalidad de evaluar a respuesta clínica al uso de BBNS_c, definiendo así al grupo de hemodinámicamente respondedores, a quienes logran una reducción menor a 10 mm Hg el GPVH o 20% de reducción respecto de su valor basal.¹² La meta radica en reducir la probabilidad de presentar el primer episodio de sangrado variceal y/o deterioro clínico por descompensación hepática.

Por otro lado, también se han descrito otros efectos benéficos de los BBNS_c en pacientes con cirrosis hepática, mejor conocidos como efectos no hemodinámicos. Uno de ellos fue descrito en un estudio que comparó los desenlaces en pacientes con falla hepática aguda sobre crónica (ACLF) contra los pacientes sin este escenario clínico, proponiendo que los BBNS_c tienen un efecto inmunomodulador sobre la respuesta inflamatoria sistémica¹³

Además, los BBNS_c reducen la permeabilidad gastrointestinal y la traslocación bacteriana, mejorando la disbiosis intestinal.^{14,15} Lo anterior es de suma importancia ya que, hasta ahora, se consideran como factores independientes de la descompensación en el paciente con cirrosis.

Diversos ensayos clínicos controlados y metaanálisis han sido publicados con la intención de poner de manifiesto el riesgo-beneficio del uso de los BBNS_c en pacientes con cirrosis compensada y descompensada con resultados contrastantes.

Bajo la premisa de que el principal mecanismo fisiopatogénico del paciente con cirrosis compensada es la coexistencia de hipertensión portal (HP), en el paciente descompensado es la disfunción circulatoria hiperdinámica (vasodilatación sistémica y esplácnica) que, aunadas al incremento de la frecuencia cardíaca y el gasto cardíaco como fenómenos compensatorios en pacientes en etapa avanzada de la enfermedad, incrementan el riesgo de retención de líquidos, disminución del volumen arterial efectivo e hipoperfusión renal por activación del sistema simpático y el sistema renina-angiotensina.

Con el paso del tiempo, la reducción de la HPCS inducida por los BBNS_c se vio limitada en algunos escenarios, particularmente en sujetos con enfermedad descompensada (peritonitis bacteriana espontánea, sepsis, ascitis refractaria y síndrome hepatorenal). Lo anterior dio pauta a la *hipótesis de la ventana*, que fue postulada 12 años atrás y en la que se afirmaba que la eficacia de los BBNS_c era variable según el espectro de la enfermedad.¹⁶

A partir de entonces, fueron publicados diversos estudios transversales y cohortes retrospectivas en la intención de señalar el riesgo-beneficio del uso de BBNS_c, particularmente en la cirrosis descompensada. Uno de ellos, publicado por Téllez y cols., demostró que, en este grupo de pacientes, el uso de BBNS_c entorpecen la sobreactivación del simpático sobre la función cardíaca, comprometiendo aún más el gasto cardíaco y la perfusión renal, lo cual impacta negativamente en la supervivencia global.¹⁷

En la búsqueda de alternativas más eficaces, tuvieron que ser adoptados otros fármacos para reducir la presión portal y, quizá, romper así las fronteras que habían sido creadas para utilizarlos.

Reapertura de la ventana terapéutica en el paciente con hipertensión portal. ¿Ya es una realidad?

El carvedilol es una mezcla racémica con la capacidad de bloquear los receptores adrenérgicos β_1 y β_2 . Adicionalmente, bloquea los receptores α_1 adrenérgicos reduciendo la resistencia vascular sistémica e intrahepática que reduce significativamente la presión portal. Estos efectos son comparables con los BBNS.

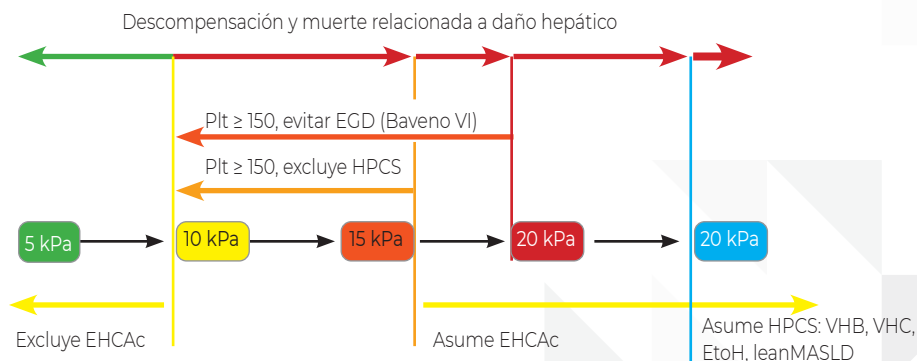
Tras varios años de estudio, fue hasta el 2019 que se publica el primer ensayo clínico aleatorizado doble ciego para prevenir la descompensación de la cirrosis (PREDESCI) en pacientes con HPCS, demostrando la eficacia del carvedilol a largo plazo para reducir el riesgo de complicaciones o muerte asociada a descompensación hepática.¹⁸ Este ensayo agrupó ocho centros hospitalarios en España, evaluando la supervivencia libre de descompensación entre pacientes hemodinámicamente respondedores y no respondedores bajo tratamiento con propranolol/placebo vs. carvedilol/placebo,

respectivamente. Los resultados demuestran que el uso de carvedilol frente a propranolol/placebo, reduce significativamente el GPVH y, con ello, una de las complicaciones más severas de la enfermedad asociadas a hipertensión portal, como lo es la ascitis y para la que anteriormente no existía terapia farmacológica efectiva.

El consenso Baveno VII publicado hace un par de años, propone de manera práctica la utilización de herramientas no invasivas, tales como la medición de la rigidez hepática por elastografía transitoria (TE) que, según la regla de los 5 (10-15-20-25 kPa) y que, sumado al conteo plaquetario, determinan qué grupo de pacientes se encuentran en riesgo de desarrollar la muerte relacionada a enfermedad hepática independientemente de su etiología⁵ y, con ello, seleccionar quiénes se benefician del tratamiento farmacológico (figura 1).

Si bien Baveno VII también recomienda el carvedilol como BBNS de elección para prevenir la primera descompensación hepática y primer sangrado variceal en pacientes con cirrosis, la evidencia obtenida utilizando PNI's para confirmar la presencia de hipertensión portal surgió de cohortes retrospectivas y, aunque existen estudios de validación que recomiendan evitar endoscopias etapificadoras innecesarias,¹⁹⁻²¹ no se tenía

Figura 1. Algoritmo para la evaluación no invasiva de la enfermedad hepática crónica avanzada compensada (EHCA) y la hipertensión portal clínicamente significativa (HPCS) de acuerdo con la regla de los 5. LeanMASLD (enfermedad por hígado esteatósico en sujetos delgados)



evidencia lo suficientemente sólida para establecer estrategias de tratamiento farmacológico para prevenir la primera descompensación.

Un análisis *post-hoc* de la cohorte realizada en 2019 y publicado recientemente por Dajti y cols.,²² demostró que cerca de la mitad de la muestra estudiada se encontraba en zona gris o indefinida para identificar a aquellos pacientes con EHCAc e HPCS verdadera mediante PNI's, por lo que los autores desarrollaron cuatro modelos o algoritmos diagnósticos que combinaron TE, cuenta plaquetaria y endoscopia incrementando en ellos el valor predictivo positivo (VPP) hasta 84% y reduciendo el número de casos en zona gris a 22%. Este algoritmo fue validado con una cohorte independiente de 195 pacientes, reportando mejor rendimiento como prueba diagnóstica al incrementar hasta 91% el VPP.

Consideraciones prácticas en el tratamiento con BBNS

Actualmente, el BBNS seleccionado para el tratamiento de la HP debe titularse a la dosis máxima tolerada o hasta lograr una reducción de la frecuencia cardíaca (FC) hasta 55-60 latidos por min y/o mantener una presión sistólica de al menos 90 mm Hg. Esta estrategia ha demostrado ser más eficaz que la de reducir 25% la FC basal, ya que es subóptima y con una concordancia débil entre la reducción de esta y el GPVH.

El carvedilol se debe iniciar a una dosis de 6.25 mg/día la primera semana hasta un máximo de 12.5 mg/día al final de la segunda semana. Esta titulación debe ser lenta, paulatina, con la finalidad de evitar los efectos secundarios más comunes como bradicardia e hipotensión. Deben suspenderse inmediatamente en descompensación de la enfermedad, e instaurarlos nuevamente en cuanto la hepatopatía pueda ser recompensada. Hasta ahora, una indicación absoluta para suspenderlos es la presencia de insuficiencia cardíaca o bradicardia sinusal severa, la cual se ha observado hasta en 5% de los casos.²³

En el paciente con cirrosis, la principal indicación para usar un BBNS (propranolol o carvedilol)

es la prevención del primer episodio de sangrado variceal o descompensación clínica o la recurrencia del sangrado variceal y descompensación del paciente en estadio clínico *Child-Pugh B* o *C*.^{24,25}

En ausencia de biomarcadores o PNI's, se recomienda seleccionar el mejor tratamiento (farmacológico o endoscópico) y el mejor fármaco (carvedilol o propranolol) en función al estadio de la enfermedad, el perfil y hasta la preferencia del paciente.¹¹ Está bien documentado que el carvedilol es superior al tratamiento combinado estándar (BBNS_c + ligadura variceal) para prevenir el primer episodio de sangrado o descompensación. Una cohorte multicéntrica retrospectiva recientemente descrita por Fortea y cols.²⁶ comparó la eficacia del carvedilol vs. BBNSc (propranolol) en la prevención primaria y secundaria de la hemorragia variceal, así como la recurrencia de la descompensación hepática en pacientes con cirrosis, encontrando que el carvedilol tiende a ser superior. Sin embargo, por la naturaleza observacional y retrospectiva del estudio, aún no es posible asumir que el carvedilol deba ser recomendado en todos los escenarios clínicos del paciente con hepatopatía crónica compensada y descompensada. La presencia de ascitis es un factor que influye sobre la elección del fármaco para el control de la HP. Existe evidencia que afirma que, el uso de BBNS en pacientes con ascitis no complicada mejora la supervivencia,²⁷ a menos que se encuentren en lista de espera para trasplante o con ascitis refractaria, donde la supervivencia puede limitarse aún más con carvedilol o donde el uso de BBNSc a dosis máximas es futil.²⁸

Conclusiones

Los BBNS siguen siendo la piedra angular en el tratamiento de las complicaciones de la HP, particularmente en la profilaxis primaria y secundaria de la hemorragia variceal.

En pacientes bien seleccionados, su uso a largo plazo incrementa la supervivencia libre de descompensación y mejora la descompensación en pacientes con HPCS y cirrosis

La utilización de PNI's en el tamizaje de la HPCS e incluso endoscopia superior en el paciente con EHCA_c, favorecen el uso de BBNS de manera temprana con la intención de reducir el riesgo de descompensación y la morbimortalidad.

En el escenario de PBE, ascitis refractaria y lesión renal aguda (descompensación), deben suspenderse inmediatamente y reiniciarlos lo más pronto posible en cuanto se recompense la enfermedad con la finalidad de obtener el beneficio máximo posible.

Referencias bibliográficas

1. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet* 2014; 383 (9930): 1749-1761.
2. Méndez-Sánchez N, Zamarripa-Dorsey F, Panduro A, et al. Current trends of liver cirrhosis in Mexico: Similitudes and differences with other world regions. *W J Clin Cases* 2018; 6 (15): 922-930.
3. Cromer M, Wilcox CM, Shoreliah M. Betablockers and cirrhosis: Striking the right balance. *Am J Med Sci* 2024; 367 (4): 228-234.
4. Tapper E, Parikh N. Diagnosis and Management of Cirrhosis and Its Complications. *A Review JAMA* 2023; 329 (18): 1589-1602.
5. Kaplan DE, Ripoll C, Thiele M, et al. AASLD Practice Guidance on risk stratification and management of portal hypertension and varices in cirrhosis. *Hepatal* 2024; 79 (5): 1180-1211.
6. De Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, et al. Baveno VII-renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatal* 2022; 76: 959-974.
7. Flemming KM, et al. All cause mortality in people with cirrhosis compared with the general population: a population-based cohort study. *Liver Int* 2012; 32 (1): 79-84.
8. Asrani SK, Kamath PS. Natural history of cirrhosis *Curr Gastroenterol Rep* 2013; 15 (2): 308.
9. European Association for the Study of the Liver. European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatal* 2018; 69: 406-460.
10. Garcia-Tsao G. Beta blockers in cirrhosis: The window reopens. *J Hepatal* 2016; 64 (j): 532-534.
11. Albillos A, Krag A. Beta-blockers in the era of precision medicine in patients with cirrhosis. *J Hepatal* 2023; 78 (j): 866-872.
12. Suk KT. Hepatic venous pressure gradient: clinical use in chronic liver disease. *Clin Mol Hepatal* 2014; 20 (1): 6-14.
13. Mookerjee RP, et al. Treatment with non-selective beta-blockers is associated with reduced severity of systemic inflammation and improved survival of patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatal* 2016; 64 (3): 574-582.
14. Reiberger T, Ferlitsch A, Payer BA, et al. Non-selective beta-blocker therapy decreases intestinal permeability and serum levels of LBP and IL-6 in patients with cirrhosis. *J Hepatal* 2013; 58 (5): 911-912.
15. Pérez-Paramo M, Muñoz J, Albls A, et al. Effect of propranolol on the factors promoting bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites. *Hepatal* 2000; 31 (1): 43-48.
16. Krag A, Wiest R, Albillos A, et al. The window hypothesis: haemodynamic and non-haemodynamic effects of beta-blockers improve survival of patients with cirrhosis during a window in the disease. *Gut* 2012; 61: 967-969.
17. Téllez L, Ibáñez-Samaniego L, Pérez Del Villar C, et al. Non-selective beta-blockers impair global circulatory homeostasis and renal function in cirrhotic patients with refractory ascites. *J Hepatal* 2020; 73: 1404-1414.
18. Villanueva C, Albillos A, Genescà J, et al. β blockers to prevent decompensation of cirrhosis in patients with clinically significant portal hypertension (PREDESCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Lancet* 2019; 393 (10181): 1597-1608.
19. Wong GL-H, Liang LY, Kwok R, et al. Low risk of variceal bleeding in patients with cirrhosis after variceal screening stratified by liver/spleen stiffness. *Hepatal* 2019; 70 (3): 971-981.
20. Colecchia A, Ravaioli F, Marasco G, et al. A combined model based on spleen stiffness measurement and Baveno VI criteria to rule out high-risk varices in advanced chronic liver disease. *J Hepatal* 2018; 69 (2): 308-317.
21. Bai W, Abraldes JG. Noninvasive assessment oesophageal varices: impact of the Baveno VI criteria. *Curr Opin Gastroenterol* 2022; 38 (3): 206-215.
22. Dajti E, Villanueva C, Berzigotti A, et al. Exploring algorithms to select candidates for non-selective beta-blockers in cirrhosis: A post hoc analysis of the PREDESCI trial. *J Hepatal* 2024; S0168-8278.
23. Gluud LL, Krag A. Banding ligation versus beta-blockers for primary prevention in oesophageal varices in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (8).
24. European Association for the Study of the Liver. European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatal* 2018; 69: 406-460.
25. Albillos A, Rafael Bañares R, Hernández-Gea V, et al. Portal hypertension: recommendations for diagnosis and treatment. Consensus document sponsored by the Spanish Association for the Study of the Liver (AEEH) and the Biomedical Research Network Center for Liver and Digestive Diseases (CIBERhd). *Rev Esp Enferm Dig* 2024.
26. Fortea J, Alvarado-Tapias E, Simbrunner B, et al. Carvedilol vs. propranolol for the prevention of decompensation and mortality in patients with compensated and decompensated cirrhosis. *J Hepatal* 2024.
27. Albillos A, Zamora J, Martínez J, et al. Stratifying risk in the prevention of recurrent variceal haemorrhage: results of an individual patient meta-analysis. *Hepatal* 2017; 66: 1219-1231.
28. Leithead JA, Rajoriya N, Tehami N, et al. Non-selective beta-blockers are associated with improved survival in patients with ascites listed for liver transplantation. *Gut* 2015; 64: 1111-1119.



Capítulo 28

**Manejo y prevención de las infecciones en
el paciente con cirrosis**

28. Manejo y prevención de las infecciones en el paciente con cirrosis

Dra. Alma Laura Ladrón de Guevara

Directora del Centro de Investigación y Gastroenterología, Ciudad de México

Introducción

La cirrosis es uno de los padecimientos crónico-degenerativos más complejos y se ha dividido en una etapa compensada y otra descompensada. Los eventos clave que determinan la transición entre la etapa compensada y la descompensada son la ascitis, la encefalopatía hepática y el sangrado gastrointestinal. Durante estos eventos de descompensación, los pacientes con cirrosis están propensos a padecer infecciones que complican todo el curso de la descompensación y aumentan el riesgo de mortalidad. Las infecciones son una complicación tan importante que se pueden considerar la cuarta complicación de la cirrosis.

Epidemiología

Las infecciones en pacientes con cirrosis representan una de las complicaciones más difíciles de abordar en el sistema de salud, ya que aumentan la mortalidad de los pacientes más de 50% y la hospitalización dura el doble comparada con los pacientes sin cirrosis; por ejemplo, en pacientes con cirrosis y síndrome de infección respiratoria aguda por coronavirus 2 (SARS-COV2), las complicaciones y la mortalidad se elevaron en comparación a las personas sin cirrosis.^{1,3}

En un estudio de infecciones en pacientes con cirrosis, 48% de las infecciones fueron adquiridas en comunidad, 26% estuvieron relacionadas a cuidados de la salud (definida como el diagnóstico dentro de las primeras 48 horas de estancia hospitalaria) y 26% se identificaron como nosocomiales (diagnósticos posteriores a las 48 horas de la hospitalización). Sólo se obtuvieron cultivos positivos en 59% de los casos. La infección más frecuente fue la

peritonitis bacteriana espontánea (PBE) en 27% de los casos, seguida de infecciones de vías urinarias y neumonías. Es importante señalar que se detectaron 35% de infecciones con bacterias multirresistentes. Otro hallazgo interesante es que la administración de antibióticos para la profilaxis de PBE no se asoció a la presencia de resistencia a antibióticos. La resistencia a antibióticos fue más frecuente en países asiáticos y mucho menor en Norteamérica.⁴

Patogénesis

La cirrosis está asociada a factores propios del paciente como externos que incrementan la susceptibilidad y progresión de las infecciones; este estado es conocido como disfunción inmunológica. La disfunción inmunológica de la cirrosis es un estado complejo y multifactorial; durante la enfermedad hepática crónica, la población de células de la inmunidad innata, que incluyen los macrófagos, monocitos y neutrófilos, son mediadores críticos del proceso de fibrosis, inicialmente como la respuesta a los patrones moleculares asociados al daño (DAMPs, por sus siglas en inglés) liberados de las células hepáticas dañadas y que activan a las células estelares, lo que perpetúa la inflamación tanto por la acción de las células como de las citoquinas liberadas por este proceso. Los macrófagos residentes en el hígado, que son una población de macrófagos con acceso directo al flujo sanguíneo, son un elemento crítico para la vigilancia de infecciones provenientes de la circulación, ya que impiden la diseminación de patógenos y antígenos bacterianos. En la cirrosis, la actividad fagocítica de los macrófagos está disminuida y se correlaciona con la progresión y severidad del daño hepático,

lo que contribuye a los procesos infecciosos y a la mortalidad. Durante la fase precirrótica y el inicio de la fase de cirrosis, se ha observado que se va desarrollando una alteración de la homeostasis intestinal que, en la fase de descompensación de la cirrosis, se manifiestan como alteraciones del microbioma, disminución de la motilidad, sobrecrecimiento bacteriano y aumento de la permeabilidad intestinal, lo que incrementa la exposición a toxinas bacterianas y perpetúa un estado de inflamación crónica. El incremento de la exposición a toxinas bacterianas es un paso importante ya que esta sobreestimulación juega un papel importante en el desarrollo del fenotipo inmunodeficiente de la cirrosis descompensada.^{3,5,6}

Los niveles de sustancias circulantes que normalmente son depuradas por el hígado se ven incrementadas aunadas a una disminución de factores humorales producidos por el hígado. Los hepatocitos y los macrófagos residentes producen los factores del complemento y receptores de reconocimiento solubles como la proteína fijadora de poliliposacárido bacteriano (LPS) CD14, la manosa fijadora de lectina, la proteína C reactiva, la hepcidina, el fibrinógeno, así como inhibidores de proteinasas, todas estas sustancias participan en la respuesta inmune innata y en el control de reparación de los tejidos.^{3,5,6}

Un evento crucial en la progresión de la enfermedad hepática es la translocación bacteriana, que se define como la migración de bacterias viables y productos bacterianos desde el lumen intestinal a los ganglios mesentéricos y más sitios del organismo; este fenómeno fue demostrado por los trabajos de Bergh publicados en 1979.⁷ Entre los factores que propician esta translocación se encuentran el sobrecrecimiento bacteriano y un aumento de la permeabilidad de la barrera mucosa intestinal. Otros componentes que participan son los polimorfismos en el receptor TLR2 (*toll like receptor 2*) y del NOD2 (dominio de oligomerización de nucleótidos tipo 2).^{3,8,9}

Las alteraciones del microbioma que son secundarias a la disminución de la motilidad intestinal,

las alteraciones del metabolismo y flujo de los ácidos biliares, así como el uso indiscriminado de inhibidores de protones y proliferación de especies fúngicas que alcanzan la circulación. Una de las infecciones fúngicas con más alta mortalidad es la peritonitis espontánea fúngica, que tiene una mortalidad a 1 mes hasta de 73%.^{9,10}

Pautas para el diagnóstico y tratamiento

Como ya se mencionó con anterioridad, las infecciones más prevalentes en los pacientes con cirrosis son las infecciones urinarias, la peritonitis bacteriana espontánea y la neumonía, las bacteremias espontáneas, las infecciones de tejidos blandos y la infección por *Clostridium difficile*. Las infecciones por hongos se presentan en 10-13% de frecuencia y es necesario sospecharlas cuando no hay un desarrollo y aislamiento bacteriano en pacientes que han recibido múltiples esquemas antibióticos.^{10,11} Dentro del cuadro clínico hay que recordar que los pacientes con cirrosis pueden no presentar fiebre, ya que, por la disfunción inmunológica, tienen alterados los mecanismos de inmunidad innata. Con excepción de la PBE que es una infección con mayor frecuencia en la cirrosis, todas las demás infecciones tienen cuadros clínicos semejantes a los pacientes sin cirrosis.

En el manejo de las infecciones en los pacientes con cirrosis es primordial considerar las siguientes condiciones: **1.** Identificar el patógeno causante de la infección; la toma de cultivos y antibiograma no debe omitirse. **2.** Prevenir la aparición de falla orgánica múltiple (falla hepática aguda sobre crónica), y **3.** Evitar la aparición de infecciones nosocomiales. Como en todo enfermo, es necesario determinar el pronóstico de la infección, ya que esta medida puede ayudar a tomar decisiones en cuanto a la valoración de cuidados intensivos, trasplante hepático o cuidados terminales. El tratamiento antibiótico empírico debe guiarse en factores como si el paciente es ambulatorio o está hospitalizado, la severidad de la presentación, la fuente de la infección y los patrones de resistencia antibiótica.

En pacientes que tienen choque séptico, la identificación del agente etiológico es crítico tanto por la agresividad como el tiempo, es por eso que el inicio de antibióticos efectivos puede iniciar desde el ingreso a urgencias, pues cada hora que pasa incrementa el riesgo de muerte por 1.86 veces.^{1,12}

Aunque las infecciones pueden tener un curso sin complicaciones, en el contexto de pacientes con cirrosis descompensada puede presentarse una evolución tórpida y desarrollar falla orgánica múltiple, que es conocida como falla hepática aguda en crónica. El curso de esta condición es un choque distributivo que se caracteriza por anormalidades celulares, circulatorias y metabólicas. La mortalidad asociada al choque séptico es aproximadamente de 65%. El choque séptico se caracteriza por presiones arteriales medias menores de 65 mm Hg y niveles de lactato mayores de 2 mmol/L en ausencia de hipovolemia, aunque estos criterios no han sido validados en la cirrosis. Como ya se había mencionado anteriormente, dentro de las pautas del manejo del choque séptico hay que iniciar la antibioticoterapia a la brevedad, dar una resucitación intravascular agresiva y monitorear el lactato y la oxigenación tisular. La colocación de un catéter arterial, líneas venosas centrales y el uso de ecocardiografía para la evaluación de la resucitación son recomendados, ya que la ascitis puede incrementar la presión intraabdominal y no reflejar la necesidad de resucitación intravascular.

En el contexto de esta complicación infecciosa, hay medidas que pueden ayudar a tener un mejor pronóstico. Una de estas medidas es el uso de albúmina, aunque cabe señalar que existen cambios estructurales y funcionales en la albúmina sintetizada en pacientes con cirrosis, que impactan su función. La aplicación de infusiones de albúmina mejora tanto la expansión del volumen intravascular como la supervivencia a 90 días. El volumen de expansión cuando se usan soluciones de albúmina al 5% es igual al volumen infundido. Cuando se utiliza albúmina al 25%, el volumen de expansión es 3-5 veces el volumen infundido pero a una velocidad

menor. Es por esta diferencia que se prefiere el uso de albúmina al 5%. Cuando existen criterios de síndrome hepatorenal, el uso de terlipresina en conjunto con albúmina es más efectivo en mejorar la función renal. Otras medidas que deben considerarse es el uso de norepinefrina cuando no se puede mantener la presión arterial media por arriba de 60 mm Hg a pesar de la resucitación de volumen y el uso de antibióticos por las primeras 48 horas. Los glucocorticoides aumentan la resolución del choque pero no tienen un impacto en la supervivencia a largo plazo y se ha asociado con hemorragia gastrointestinal.^{1,12,13}

Prevención y profilaxis secundaria

La PBE está asociada aun pronóstico sombrío. Después de un episodio de PBE, la probabilidad de supervivencia a un año es de 30-50% y de 25-30% a dos años. Posterior a un episodio de PBE la posibilidad de recurrencia es de 70% en un año si no se utiliza una profilaxis secundaria, por lo cual la estrategia de profilaxis secundaria es vital para mejorar el pronóstico de los pacientes con cirrosis; sin embargo, existe un debate sobre cuál es el mejor antibiótico para este propósito. Abordando el concepto de profilaxis primaria, que está recomendada cuando el nivel de proteína de la ascitis es menor de 1.5 g/dL, puntaje de *Child Pugh* > 9 o bilirrubina sérica mayor de 3 mg/dL, y disfunción renal, la norfloxacina diaria ha sido efectiva en la prevención de PBE. La administración de norfloxacina 400 mg en dosis semanal vs. 400 mg dosis diaria demostró no inferioridad. Asimismo, el uso de trimetropim-sulfametoxazol comparado con norfloxacina tiene la misma eficacia para la prevención primaria. Otra estrategia que ha sido utilizada es el régimen alternado de rifaximina 1,200 mg al día y norfloxacina 400 mg al día, que demostró mayor eficacia comparada con la norfloxacina. Para la profilaxis secundaria, que es aquella en la que el paciente ya tuvo un episodio de PBE, la rifaximina ha demostrado ser superior a la norfloxacina. En cuanto a la mortalidad, la rifaximina reportó

13.74% de mortalidad comparada con la norfloxacina que obtuvo 24.43% ($p = 0.044$). La resistencia a quinolonas es una realidad, que se ha reportado en seis estudios tratados con este antibiótico.^{1,4,15}

Conclusión

Las infecciones afectan el pronóstico de la cirrosis, por lo que la identificación temprana, la administración de antibióticos correctamente elegidos y la prevención de la falla multiorgánica son cruciales para mejorar la supervivencia de los pacientes.

Referencias bibliográficas

1. Bonnel AR, Bunchorntavakul C, Reddy KR. Immune dysfunction and infections in patients with cirrhosis. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2011; 9 (9): 727-738.
2. Abdo-Francis JM, Moreno-Alcantar R, Pérez-Hernández JL, et al. Impact of COVID-19 on pre-existing liver disease. Impacto de COVID-19 en enfermedad hepática pre-existente. *Cirugía y cirujanos* 2024; 92 (1): 131-136.
3. Arroyo V, Angeli P, Moreau R, et al. The systemic inflammation hypothesis: Towards a new paradigm of acute decompensation and multiorgan failure in cirrhosis. *Journal of hepatology* 2021; 74 (3): 670-685.
4. Piano S, Singh V, Caraceni P, et al. Epidemiology and Effects of Bacterial Infections in Patients With Cirrhosis Worldwide. *Gastroenterology* 2019; 156 (5): 1368-1380.e10.
5. Irvine KM, Ratnasekera I, Powell EE, et al. Causes and Consequences of Innate Immune Dysfunction in Cirrhosis. *Frontiers in immunology* 2019; 10: 293.

6. Hasa E, Hartmann P, Schnabl B. Liver cirrhosis and immune dysfunction. *International immunology* 2022; 34 (9): 455-466.
7. Berg RD, Garlington AW. Translocation of certain indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph nodes and other organs in a gnotobiotic mouse model. *Infection and immunity* 1979; 23 (2): 403-411.
8. Bruns T, Reuken PA, Fischer J, et al. Further evidence for the relevance of TLR2 gene variants in spontaneous bacterial peritonitis. *Journal of hepatology* 2012; 56 (5): 1207-1208.
9. Appenrodt B, Grünhage F, Gentemann MG, et al. Nucleotide-binding oligomerization domain containing 2 (NOD2) variants are genetic risk factors for death and spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 2010; 51 (4): 1327-1333.
10. Bajaj JS, Liu EJ, Kheradman R, et al. Fungal dysbiosis in cirrhosis. *Gut* 2018; 67 (6): 1146-1154.
11. Bartoletti M, Rinaldi M, Pasquini Z, et al. Risk factors for candidaemia in hospitalized patients with liver cirrhosis: a multicentre case-control-control study. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2021; 27 (2): 276-282.
12. Karvellas CJ, Abalde JG, Zepeda-Gomez S, et al. The impact of delayed biliary decompression and anti-microbial therapy in 260 patients with cholangitis-associated septic shock. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2016; 44 (7): 755-766.
13. Ye C, Li W, Li L, et al. Glucocorticoid Treatment Strategies in Liver Failure. *Frontiers in immunology* 2022; 13: 846091.
14. Pimentel R, Gregório C, Figueiredo P. Antibiotic prophylaxis for prevention of spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis: systematic review. *Acta gastro-enterologica Belgica* 2021; 84 (2): 333-342.
15. Caraceni P, Vargas V, Solà E, et al. The Use of Rifaximin in Patients With Cirrhosis. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 2021; 74 (3): 1660-1673.



Capítulo 29

**Recompensación en cirrosis:
¿Qué es y cuáles son sus implicaciones?**

29. Recompensación en cirrosis: ¿Qué es y cuáles son sus implicaciones?

Dr. Nicolás Joaquín Fernández Pérez

Servicio de Gastroenterología, Endoscopia y Hepatología, Hospital Christus Muguerza Altigracia, León, Guanajuato

Dra. Sandra Paola Nolazco Contreras

Dr. Isaac Daniel Barrera Chávez

División de Ciencias de la Salud, Universidad de Guanajuato, León, Guanajuato

Introducción

La cirrosis es el estadio final de una variedad de enfermedades hepáticas crónicas caracterizadas por fibrosis avanzada, la cual altera la arquitectura del hígado y su funcionalidad. Tradicionalmente, la cirrosis ha sido considerada una condición irreversible; sin embargo, estudios recientes sugieren que ciertos pacientes pueden experimentar un fenómeno conocido como *recompensación*, el cual indica un modelo dinámico de enfermedad hepática que representa un cambio paradigmático en la forma de entender y manejar la enfermedad hepática avanzada. (Figura 1.)

De acuerdo con las directrices Baveno VII sobre hipertensión portal, este concepto se refiere a una mejora clínica y funcional significativa del hígado, donde todos los criterios propuestos deben estar presentes para el diagnóstico de recompensación. El paciente recompensado debe cumplir: **1)** Curación sostenida, supresión o eliminación de la etiología de la cirrosis; **2)** Resolución de la ascitis y la encefalopatía hepática (EH) tras la discontinuación de diuréticos y terapias profilácticas, así como ausencia de hemorragia variceal durante 12 meses, y **3)** Mejoría sostenida de la función hepática a nivel bioquímico, medido con niveles de albúmina sérica, bilirrubina e INR¹

La recompensación no sólo desafía la percepción tradicional de la cirrosis como una enfermedad terminal "lineal", sino que también abre nuevas oportunidades para la investigación y el manejo clínico

de estos pacientes. Se han identificado múltiples factores promotores de la recompensación, desde la eliminación del estímulo lesivo hasta el uso de terapias específicas. Al mismo tiempo, es esencial comprender las implicaciones clínicas de este concepto para optimizar el tratamiento, ajustar el seguimiento y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Fisiopatología de la recompensación

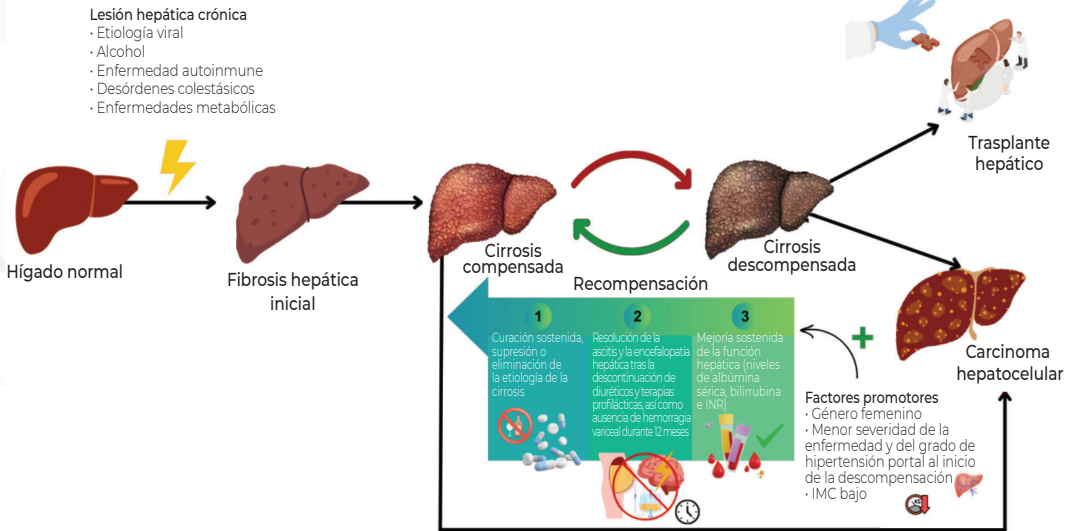
Para que ocurra la recompensación, es fundamental no haber alcanzado un punto de "no retorno" estructural,² permitiendo la regresión parcial de características histológicas de la cirrosis, como el grosor de los tabiques fibróticos. Esto mejora la función hepática y reduce la presión portal. Es muy importante conocer los mecanismos fisiopatológicos para prevenir la progresión de la enfermedad y facilitar su regresión.

Factores que contribuyen a la progresión de la cirrosis

Los distintos mecanismos involucrados en la progresión de la cirrosis parecen ocurrir de manera secuencial, donde destaca un evento inicial que es la causa etiológica que provoca daño hepático a través de anormalidades tóxicas, inflamatorias, circulatorias o metabólicas.³

Secundario a esto, ocurre una liberación de citoquinas proinflamatorias y patrones moleculares asociados al daño (DAMPS) que amplifican el proceso mediante la activación de macrófagos hepáticos y

Figura 1. Modelo dinámico de recompensación de la cirrosis hepática



células de Kupffer, provocando la disfunción y necrosis de los hepatocitos.⁴

La consecuencia de este evento lesivo crónico en el hígado es la generación de fibrosis hepática, donde las células estrelladas hepáticas juegan un papel importante al diferenciarse en miofibroblastos, logrando un aumento significativo en la síntesis de colágeno. Esta acumulación excesiva de matriz extracelular conduce a cambios arquitectónicos que distorsionan la microcirculación hepática, segmentan el parénquima y forman nódulos regenerativos, además de que promueven un aumento en la rigidez hepática.^{3,5}

Hipertensión portal

La hipertensión portal es un factor clave en el riesgo de descompensación y en la posibilidad de recompensación en la cirrosis hepática. Este riesgo comienza cuando el gradiente de presión venosa hepática (HVPG) alcanza valores iguales o superiores a 10 mm Hg, lo que define la hipertensión portal clínicamente significativa (CSPH).⁶⁻⁸ La relevancia de la hipertensión portal en el fenómeno

de recompensación se demuestra con la mejoría clínica observada cuando la presión se reduce por debajo de 12 mm Hg, disminuyendo o eliminando estas complicaciones.

La presencia de hipertensión portal se asocia con la formación de colaterales porto-sistémicas y várices esofágicas o gástricas, producto del aumento de la presión portal y de la angiogénesis mediada por el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).^{3,9} Las colaterales porto-sistémicas también desvían sustancias normalmente metabolizadas por el hígado hacia la circulación sistémica, lo que, junto con la insuficiencia hepática, contribuye al desarrollo de encefalopatía hepática. Esta inflamación sistémica juega un papel central en complicaciones como la ascitis, la peritonitis bacteriana espontánea (PBE) y el síndrome hepatorenal (AKI/HRS).¹⁰

Reducción de la hipertensión portal

La disminución de la hipertensión portal es clave para reducir el riesgo de descompensación y lograr recompensación. En cirrosis compensada, una reducción

del HVPG $\geq 10\%$ respecto al valor basal mediante bloqueadores beta no selectivos (NSBBs) se asocia con un menor riesgo de descompensación. En cirrosis descompensada, una reducción del HVPG por debajo de 12 mm Hg o $\geq 20\%$ del valor basal disminuye significativamente el riesgo de sangrado variceal, ascitis, síndrome hepatorenal, peritonitis bacteriana espontánea y aumenta la supervivencia.¹¹

Sin embargo, incluso en pacientes recompensados, pueden persistir septos fibróticos, hipertensión portal clínicamente significativa (CSPH) leve, esplenomegalia, várices y trombocitopenia. Es importante destacar que, aunque las várices pueden permanecer, suelen ser planas y de bajo riesgo de sangrado si la presión portal está controlada.^{12,13}

Impacto en la circulación sistémica y esplácnica

La recompensación puede restaurar la resistencia vascular sistémica y esplácnica, normalizando el gasto cardíaco, corrigiendo la circulación hiperdinámica y reduciendo la retención de sodio y agua, lo que contribuye al control de la ascitis y a una mayor reducción de la presión portal.¹⁴

Inflamación sistémica y función inmune

No está claro si la reducción de esta inflamación puede favorecer la recompensación ni si los pacientes recompensados presentan patrones inflamatorios similares a los de aquellos siempre compensados. La albúmina ha sido propuesta por sus efectos antiinflamatorios y moduladores del sistema inmune, pero los resultados de estudios a largo plazo sobre su uso siguen siendo controversiales y se necesita más investigación.¹⁵

Factores promotores de la recompensación

Se considera que el prerrequisito fundamental para lograr la recompensación hepática es la curación, supresión o eliminación del factor etiológico de la cirrosis. Al ser este concepto nuevo en la hepatología moderna, existe información limitada; sin embargo, se ha descrito para cirrosis asociada al alcohol y por virus de hepatitis B (VHB) y C (VHC).^{1,16,17}

Enfermedad hepática relacionada con alcohol (ALD)

La enfermedad hepática relacionada al alcohol supone una carga considerable para la salud pública y es responsable de la mitad de los casos de cirrosis en todo el mundo, representando la indicación más frecuente de trasplante hepático.^{18,19} La abstinencia de alcohol sostenida se ha asociado a mejor pronóstico y supervivencia de los pacientes con enfermedad hepática temprana y avanzada.^{19,20}

Diversos estudios han evidenciado el concepto de recompensación en este grupo, donde el mayor porcentaje de pacientes excluidos en la lista de trasplante hepático correspondían a pacientes con cirrosis relacionada al alcohol, en comparación con pacientes excluidos por otras causas como infecciones por VHC y VHB, enfermedad hepática esteatótica asociada a disfunción metabólica y colangitis esclerosante primaria.²¹⁻²³

Los factores independientes asociados con una mayor probabilidad de exclusión de pacientes incluyeron: menor edad, género femenino, menor índice de masa corporal (IMC), ausencia de complicaciones como ascitis y encefalopatía hepática, puntaje MELD más bajo, pertenencia a los grupos sanguíneos O, A o B (en comparación con el grupo AB) y menor tiempo en lista de espera.¹

Cirrosis por virus de hepatitis B y C

Con el uso de antivirales de acción directa (AAD) altamente efectivos contra el virus de la hepatitis C, los pacientes son capaces de alcanzar una respuesta virológica sostenida en 80-90% de los casos, incluso si presentaron descompensación hepática previa.^{24,25} Se ha documentado que en la evaluación posterior al tratamiento con antivirales de acción directa, los pacientes con VHC han mostrado una disminución importante en el puntaje MELD, así como menor incidencia de complicaciones relacionadas a la cirrosis;¹ sin embargo, la evidencia apunta a que esta mejoría en la función hepática sólo se observa en el corto plazo y no ha demostrado un impacto en la supervivencia de

los pacientes comparado con sujetos que nunca fueron tratados o que no tuvieron una respuesta virológica esperada.²⁶⁻²⁸

Según un estudio realizado por El-Sherif y cols., los factores previos al tratamiento con AAD asociados con una regresión de los pacientes a clasificación de *Child-Pugh* A incluyeron ausencia de ascitis o encefalopatía hepática, albúmina elevada, niveles menores de bilirrubina, niveles de ALT elevados y un IMC bajo.²⁹ El estudio realizado por Belli y cols. respalda la recompensación en este grupo de pacientes, donde 33% de los candidatos a trasplante hepático fueron puestos en espera tras una mejoría clínica posterior al uso de AAD, de los cuales eventualmente 62% fueron excluidos de la lista para trasplante. La misma situación fue publicada por Perricone y cols., donde 31% de los pacientes fueron excluidos de la lista para trasplante.³⁰

A comparación de los regímenes terapéuticos existentes para la erradicación del VHC, el tratamiento preferido para el VHB es el uso de análogos de nucleótidos/nucleósidos, los cuales pueden producir niveles de carga viral indetectables en 80% de los pacientes. Esta reducción ha demostrado mejoría en la función hepática, con una disminución evidente en el puntaje MELD y *Child-Pugh*, así como normalización en los niveles de ALT.¹ Wang y cols. fueron los primeros en documentar que los factores asociados a recompensación hepática en este grupo de pacientes incluían niveles elevados de ALT y sodio antes del tratamiento, y un conteo elevado de plaquetas y albúmina en la evaluación posterior a un año.³¹

Terapias específicas

El fenómeno de recompensación en cirrosis por enfermedad hepática esteatótica asociada a disfunción metabólica se ha observado en pacientes después de cirugía bariátrica. De igual manera, ha existido una respuesta hepática funcional al uso de ácido ursodeoxicólico en pacientes con cirrosis por colangitis biliar primaria, el cual ha demostrado disminuir el riesgo de descompensación hepática y

muerte. En pacientes coinfectados con virus de hepatitis delta (VHD) se demostró mejora en la función hepática con el uso de bulevirtide, no obstante, se necesita más evidencia científica para probar ser útil como promotor de recompensación.³²

El uso de estatinas (simvastatina) se mantiene controversial para prevenir la descompensación hepática y mortalidad. Sin embargo, se puede recomendar a dosis bajas en pacientes con cirrosis y una indicación aprobada para estatinas, ya que estos agentes pueden disminuir la presión portal y mejorar la supervivencia global.^{10,32}

Manejo de complicaciones

El tratamiento con betabloqueadores no cardioselectivos mejora la hipertensión portal y disminuye la probabilidad de descompensación en los pacientes de alto riesgo, siendo el carvedilol el de elección en estos pacientes. Sin embargo, con la evidencia existente no es posible saber si el uso de este fármaco facilita la recompensación.^{10,33} Debido a que la hipertensión portal clínicamente significativa puede persistir a pesar de que haya evidencia de recompensación, los betabloqueadores no cardioselectivos no deben suspenderse a menos que se resuelva la hipertensión portal.³²

Intervenciones como la colocación de una derivación portosistémica intrahepática transyugular (TIPS) pueden reducir significativamente la presión portal y, con ello, revertir complicaciones como la ascitis refractaria. Estas estrategias no sólo alivian síntomas, sino que también pueden facilitar la recuperación funcional del hígado, apoyando la transición hacia un estado recompensado. De igual manera, son necesarios más ensayos prospectivos para comprender cómo puede lograrse la recompensación con esta alternativa.³⁴⁻³⁶

Factores del paciente

En pacientes con cirrosis es común la presencia de sobrepeso/obesidad, factores que pueden promover la descompensación. Se recomienda actividad física regular (60 minutos a la semana) y una dieta

hipocalórica normoproteica. Otros factores inherentes a cada individuo son edad avanzada y la presencia de comorbilidades que pueden limitar el potencial de recompensación, así como ciertas variantes genéticas que favorecen la fibrosis (PNPLA3, SERPINA1, HFE).³²

La interacción de estos factores destaca la importancia de un enfoque integral y personalizado en el manejo de la cirrosis, considerando tanto intervenciones terapéuticas como características individuales del paciente.

Evaluación de la recompensación

Dentro de la evaluación clínica se busca la resolución de complicaciones (ascitis, hemorragia variceal y encefalopatía hepática) y el control de síntomas relacionados con la descompensación. En las escalas de evaluación funcional hepática, se busca una reducción en el puntaje MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*) y un cambio de estadio (de C o B a A) en *Child-Pugh*.^{37,38}

En conjunto, los parámetros bioquímicos como transaminasas (ALT/AST), bilirrubina y albúmina deben normalizarse, mientras que en pacientes con enfermedad hepática asociada al alcohol es precisa la disminución de la GGT. También, marcadores de inflamación sistémica como la proteína C reactiva deben encontrarse disminuidos.³⁹

Para la evaluación de la fibrosis hepática, el descenso del índice APRI (*Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio Index*), del índice FIB-4 (fibrosis-4), o de niveles de ácido hialurónico/TGF- β son fundamentales. Además, la evaluación de la rigidez hepática mediante elastografía transitoria (*FibroScan*) o elastografía por resonancia magnética (MRE) puede evaluar la regresión de la fibrosis y la presión portal. Otros estudios de imagen son el ultrasonido *Doppler*, el cual analiza el flujo portal y la resistencia vascular hepática, así como la tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM), las cuales ayudan a identificar cambios estructurales, como reducción de la esplenomegalia o desaparición de ascitis.⁴⁰

Como métodos invasivos encontramos la medición del gradiente de presión venosa hepática (HVPG), en donde se busca una disminución < 12 mm Hg o $\geq 20\%$ respecto al valor basal es un indicador clave de recompensación, y el uso de la biopsia hepática, la cual permite una evaluación directa de la regresión de la fibrosis y los cambios histológicos en el parénquima hepático.³²

Implicaciones clínicas

La recompensación tiene un impacto significativo en la estratificación del pronóstico de los pacientes con cirrosis. Los pacientes que logran un estado recompensado presentan una mejora sustancial en la sobrevida a largo plazo en comparación con aquellos que permanecen descompensados, esto puede reflejarse en una desaceleración del progreso de la cirrosis y en una reducción del riesgo de complicaciones graves. Los pacientes recompensados pueden experimentar una disminución en la frecuencia de hospitalizaciones debido a la menor incidencia de complicaciones asociadas con la cirrosis descompensada, logrando mejorar la calidad de vida del paciente.¹⁰

Este cambio puede influir en la priorización para trasplante hepático, al modificar las puntuaciones de MELD y *Child-Pugh*, que reflejan una menor urgencia de trasplante en estos casos.¹⁰ No obstante, incluso en pacientes recompensados, el riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular (HCC) persiste. La cirrosis sigue siendo un factor de riesgo significativo para el desarrollo de HCC, por lo que el monitoreo regular en estos pacientes es esencial.¹

Conclusiones

El fenómeno de recompensación en cirrosis considera la reversibilidad de la enfermedad hepática avanzada, condicionado por la eliminación del factor etiológico y el manejo optimizado de sus complicaciones. Los avances recientes en la comprensión de su fisiopatología han destacado el papel central que tienen la inflamación, la hipertensión portal y la remodelación hepática, destacando la

importancia de las intervenciones tempranas en estos pacientes. Terapias específicas, como el uso de antivirales y procedimientos como el TIPS, han demostrado mejorar la función hepática y reducir las complicaciones asociadas.

Aunque la recompensación en cirrosis ofrece múltiples beneficios, es importante destacar que no implica una resolución completa de la enfermedad. La cirrosis sigue siendo un proceso patológico progresivo y la función hepática recompensada no es un estado de cura de la enfermedad. La fibrosis hepática persiste y el daño hepático puede continuar, aunque a un ritmo más lento.

Dado que este concepto constituye un área emergente en la hepatología moderna, es necesario desarrollar investigaciones adicionales para consolidar su aplicabilidad clínica. No obstante, la propuesta de un modelo dinámico ofrece un marco prometedor para futuras exploraciones científicas y representa una oportunidad para avanzar en la calidad de vida de los pacientes con cirrosis.

Referencias bibliográficas

1. Reiberger T, Hofer BS The Baveno VII concept of cirrhosis recompensation. *Digestive and Liver Disease* 2023; 55 (4): 431-441. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2022.12.014>
2. Felli E, Selicean S, Guixé-Muntet S, et al. Mechanobiology of portal hypertension. *JHEP Reports* 2023; 5 (11): 100869. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2023.100869>
3. Bosch J, Groszmann RJ, Shah VH. Evolution in the understanding of the pathophysiological basis of portal hypertension: How changes in paradigm are leading to successful new treatments. *Journal of Hepatology* 2015; 62 (1): S121-S130. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.01.003>
4. Marrone G, Shah VH, et al. Sinusoidal communication in liver fibrosis and regeneration. *Journal of Hepatology* 2016; 65 (3): 608-617. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.04.018>
5. Ortega-Ribera M, Gibert-Ramos A, Abad-Jordà L, et al. Increased sinusoidal pressure impairs liver endothelial mechanosensing, uncovering novel biomarkers of portal hypertension. *JHEP Reports* 2023; 5 (6): 100722. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2023.100722>
6. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *Journal of Hepatology* 2006; 44 (1): 217-231. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2005.10.013>
7. Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, et al. Beta-Blockers to Prevent Gastroesophageal Varices in Patients with Cirrhosis.

New England Journal of Medicine 2005; 353 (21): 2254-2261. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa044456>

8. Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, et al. Hepatic Venous Pressure Gradient Predicts Clinical Decompensation in Patients With Compensated Cirrhosis. *Gastroenterology* 2007; 133 (2): 481-488. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.05.024>
9. Fernandez M, Vizzutti F, Garcia-Pagan JC, et al. Anti-VEGF receptor-2 monoclonal antibody prevents portal-systemic collateral vessel formation in portal hypertensive mice. *Gastroenterology* 2004; 126 (3): 886-894. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2003.12.012>
10. Piano S, Reiberger T, Bosch J. Mechanisms and implications of recompensation in cirrhosis. *JHEP Reports* 2024; 6 (12): 101233. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2024.101233>
11. Villanueva C, Albillos A, Genesà J, et al. Development of hyperdynamic circulation and response to β -blockers in compensated cirrhosis with portal hypertension. *Hepatology* 2016; 63 (1): 197-206. <https://doi.org/10.1002/hep.28264>
12. Bellot P, García-Pagán JC, Francés R, et al. Bacterial DNA translocation is associated with systemic circulatory abnormalities and intrahepatic endothelial dysfunction in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2010; 52 (6): 2044-2052. <https://doi.org/10.1002/hep.23918>
13. Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C, et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 2005; 42 (2): 439-447. <https://doi.org/10.1002/hep.20766>
14. Caraceni P, Riggio O, Angeli P, et al. Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER): An open-label randomized trial. *The Lancet* 2018; 391 (10138): 2417-2429. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30840-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30840-7)
15. Solà E, Solé C, Simón-Talero M, et al. Midodrine and albumin for prevention of complications in patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. A randomized placebo-controlled trial. *Journal of Hepatology* 2018; 69 (6): 1250-1259. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.08.006>
16. Marcellin P, Gane E, Buti M, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: A 5-year open-label follow-up study. *The Lancet* 2013; 381 (9865): 468-475. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61425-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61425-1)
17. Poynard T, McHutchison J, Manns M, et al. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002; 122 (5): 1303-1313. <https://doi.org/10.1053/gast.2002.33023>
18. Danpanichkul P, Díaz LA, Suparan K, et al. Global Epidemiology of Alcohol-Related Liver Disease, Liver Cancer, and Alcohol Use Disorder, 2000-2021. *Clinical and Molecular Hepatology* 2025. <https://doi.org/10.3350/cmh.2024.0835>
19. Lackner C, Spindelboeck W, Haybaeck J, et al. Histological parameters and alcohol abstinence determine long-term prognosis in patients with alcoholic liver disease. *Journal of Hepatology* 2017; 66 (3): 610-618. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.11.011>

20. Pearson MM, Kim NJ, Berry K, et al. Associations Between Alcohol Use and Liver-Related Outcomes in a Large National Cohort of Patients With Cirrhosis. *Hepatology Communications* 2021; 5 (12): 2080-2095. <https://doi.org/10.1002/hep4.1776>
21. Aravinthan AD, Barbas AS, Doyle AC, et al. Characteristics of liver transplant candidates delisted following recompensation and predictors of such delisting in alcohol-related liver disease: A case-control study. *Transplant International* 2017; 30 (11): 1140-1149. <https://doi.org/10.1111/tri.13008>
22. Giard J, Dodge JL, Terrault NA. Superior Wait-List Outcomes in Patients with Alcohol-Associated Liver Disease Compared With Other Indications for Liver Transplantation. *Liver Transplantation* 2019; 25 (9): 1310-1320. <https://doi.org/10.1002/lt.25485>
23. Pose E, Torrents A, Reverter E, et al. A notable proportion of liver transplant candidates with alcohol-related cirrhosis can be delisted because of clinical improvement. *Journal of Hepatology* 2021; 75 (2): 275-283. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.02.033>
24. Foster GR, Irving WL, Cheung MCM, et al. Impact of direct-acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2016; 64 (6): 1224-1231. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.01.029>
25. Pawlotsky JM, Negro F, Aghemo A, et al. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *Journal of Hepatology* 2020; 73 (5): 1170-1218. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.08.018>
26. Cheung MCM, Walker AJ, Hudson BE, et al. Outcomes after successful direct-acting antiviral therapy for patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2016; 65 (4): 741-747. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.06.019>
27. Krassenburg LAP, Maan R, Ramji A, et al. Clinical outcomes following DAA therapy in patients with HCV-related cirrhosis depend on disease severity. *Journal of Hepatology* 2021; 74 (5): 1053-1063. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.11.021>
28. Verna EC, Morelli G, Terrault NA, et al. DAA therapy and long-term hepatic function in advanced/decompensated cirrhosis: Real-world experience from HCV-TARGET cohort. *Journal of Hepatology* 2020; 73 (3): 540-548. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.031>
29. El-Sherif O, Jiang ZG, Tapper EB, et al. Baseline factors associated with improvements in decompensated cirrhosis after direct-acting antiviral therapy for hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 2018; 154 (8): 2111-2121.e8. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.03.022>
30. Perricone G, Duvoux C, Berenguer M, et al. Delisting HCV-infected liver transplant candidates who improved after viral eradication: Outcome 2 years after delisting. *Liver International* 2018; 38 (12): 2170-2177. <https://doi.org/10.1111/liv.13878>
31. Wang Q, Zhao H, Deng Y, et al. Validation of Baveno VII criteria for recompensation in entecavir-treated patients with hepatitis B-related decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2022; 77 (6): 1564-1572. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.07.037>
32. De Franchis R, Bosch J, et al. Baveno VII-Renewing consensus in portal hypertension. *Journal of Hepatology* 2022; 76 (4): 959-974. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.12.022>
33. Téllez L, Guerrero A, et al. Update on the diagnosis and management of portal hypertension in cirrhosis according to the Baveno VII Consensus Conference recommendations. *Revista Española de Enfermedades Digestivas* 2022; 114. <https://doi.org/10.17235/reed.2022.8868/2022>
34. Anis MA, Majeed AA, Abid S. Road to recompensation: Baveno VII criteria and transjugular intrahepatic portosystemic shunt in liver cirrhosis. *World Journal of Gastroenterology* 2024; 30 (32): 3743-3747. <https://doi.org/10.3748/wjg.v30.i32.3743>
35. García-Pagán JC, Saffo S, et al. Where does TIPS fit in the management of patients with cirrhosis? *JHEP Reports* 2020; 2 (4): 100122. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100122>
36. Ridola L, Del Cioppo S. Advancing hepatic recompensation: Baveno VII criteria and therapeutic innovations in liver cirrhosis management. *World Journal of Gastroenterology* 2024; 30 (23): 2954-2958. <https://doi.org/10.3748/wjg.v30.i23.2954>
37. Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2018; 69 (2): 406-460. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.024>
38. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, et al. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis. *Hepatology* 2017; 65 (1): 310-335. <https://doi.org/10.1002/hep.28906>
39. Lamba M, Wakeman C, Ebel R, et al. Associations Between Mutations in MSH6 and PMS2 and Risk of Surveillance-detected Colorectal Cancer. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2020; 18 (12): 2768-2774. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.03.048>
40. Tapper EB, Lok ASF. Use of Liver Imaging and Biopsy in Clinical Practice. *New England Journal of Medicine* 2017; 377 (8): 756-768. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1610570>



Capítulo 30

**Abordaje y manejo actual
de la ascitis**

30. Abordaje y manejo actual de la ascitis

Dr. Rafael Trejo Estrada

Médico Adscrito de Gastroenterología, Centro Médico American British Cowdray, Hospital ABC

Dr. Juan Pablo Ochoa Maya

Médico Residente del Departamento de Gastroenterología, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional "Siglo XXI"

Introducción

Ascitis es el acúmulo patológico de líquido en la cavidad peritoneal. La etiología más frecuente es la cirrosis. El desarrollo de ascitis es una de las complicaciones, probablemente la de mayor frecuencia, que marcan la transición del estadio de compensación al de descompensación de la cirrosis.

La ascitis está presente en 20-60% de los pacientes en el momento que se diagnostica la cirrosis. La probabilidad acumulada de desarrollo de ascitis en pacientes con cirrosis compensada varía de 35-50% a 5 años.¹

Patogénesis

Dos mecanismos patogénicos principales en la formación de ascitis son la hipertensión sinusoidal y la vasodilatación que conduce a la activación de los sistemas neurohumorales y a la retención de sodio y agua. En la cirrosis, la filtración de líquido al espacio peritoneal ocurre como resultado de la hipertensión sinusoidal secundaria al bloqueo en el drenaje venoso hepático provocado por la fibrosis hepática y la distorsión de la arquitectura por los nódulos de regeneración. La formación de ascitis requiere, al igual que la formación de várices esofágicas, un gradiente de presión portal de 10-12 mm Hg, lo que se ha denominado hipertensión portal clínicamente significativa.² La expansión del volumen derivada de la retención de sodio y agua perpetúa la formación de ascitis. Sin la reexpansión del volumen intravascular, el escape de líquido hacia la cavidad peritoneal sería un fenómeno autolimitado. La vasodilatación arterial, esplácnica

y sistémica conduce a la retención de sodio pues resulta en una reducción del volumen sanguíneo arterial efectivo que estimula los sistemas neurohumorales, sistema renina angiotensina aldosterona y el sistema nervioso simpático y a la liberación no osmótica de la hormona antidiurética. En cirrosis, un aumento en la producción de óxido nítrico es considerado actualmente la causa principal de la vasodilatación.

Diagnóstico

Las manifestaciones más frecuentes por ascitis son el aumento en el volumen abdominal y el aumento de peso corporal. Por exploración física pueden documentarse en ascitis moderada, el aumento de volumen en flancos, la matidez en sitios declive y la matidez cambiante. De acuerdo con la cantidad de líquido, la ascitis puede clasificarse en: grado 1 (leve), cuando es detectable únicamente por ultrasonografía; grado 2 (moderada), cuando hay distensión simétrica moderada en el abdomen, así como grado 3 (severa), cuando existe una gran distensión abdominal.³

La evaluación inicial debe incluir una historia clínica y exploración física detalladas, ultrasonido *doppler* de abdomen, pruebas de función hepática y renal, electrolitos séricos y urinarios y una paracentesis diagnóstica para análisis del líquido. El ultrasonido abdominal es el estudio menos invasivo y más costo-efectivo y se considera el estándar de oro para el diagnóstico inicial. Puede detectar cantidades escasas de líquido y guiar la punción diagnóstica, demostrar cambios morfológicos por

cirrosis u obstrucción de las venas suprahepáticas. Si bien la cirrosis es la causa de la ascitis en más de 75% de los pacientes, otras causas como carcinomatosis peritoneal, insuficiencia cardíaca y tuberculosis, deben considerarse en el diagnóstico diferencial. La medición de las proteínas totales en el líquido y del gradiente de albúmina suero/ascitis (GASA) constituyen pruebas que en conjunto aportan información de gran utilidad para determinar la causa de la ascitis y guiar el abordaje y manejo del paciente.⁴ Proteínas totales > 2.5 g/dL ocurren en patología peritoneal (neoplasias, tuberculosis) o en hipertensión portal post-hepática o post-sinusoidal. A su vez, el valor del GASA ha mostrado correlacionar con la presión sinusoidal hepática. Un valor de corte de 1.1 g/dL ha demostrado ser el mejor para diferenciar pacientes en quienes la ascitis es secundaria a enfermedad hepática de aquellos con enfermedad maligna.

En general, en cirrosis el GASA es alto (igual o mayor de 1.1) y las proteínas totales en ascitis bajas; en causas post-hepáticas o post-sinusoidales de hipertensión portal como insuficiencia cardíaca, el GASA es alto al igual que las proteínas totales, mientras que en causas peritoneales primarias el GASA es bajo (< 1.1) y las proteínas totales altas.

Otras pruebas en líquido de ascitis como determinación de amilasa, citología o cultivos para tuberculosis no están indicadas de forma rutinaria, sino guiadas por el contexto clínico del paciente individual.

La sospecha clínica de peritonitis bacteriana espontánea deberá conducir a la medición de la cuenta de neutrófilos totales y el cultivo de ascitis en medios de hemocultivo.

Tratamiento

El tratamiento de la ascitis en el paciente cirrótico es importante no únicamente por la repercusión en la mejoría de la calidad de vida, sino por la prevención del desarrollo de peritonitis bacteriana espontánea, la cual no ocurre en ausencia de ascitis.

Las modalidades terapéuticas para ascitis incluyen la restricción de sodio de la dieta, el uso de diuréticos, la paracentesis de grandes volúmenes, la derivación portosistémica transyugular intrahepática (TIPS) y la derivación peritoneovenosa. El desarrollo de ascitis en el paciente con cirrosis señala progresión de la enfermedad y un peor pronóstico y es una indicación para considerar iniciar la evaluación para trasplante hepático.

Aproximadamente 90% de los pacientes con ascitis responden al alcanzar un balance negativo de sodio a través de la restricción del sodio de la dieta y el uso de diuréticos. Estas medidas constituyen la piedra angular del tratamiento. Así, la categorización de los pacientes cirróticos con ascitis se basa en la respuesta al tratamiento diurético: ascitis no complicada se refiere a la ascitis con buena respuesta a diuréticos y sin evidencia de infección, mientras que la ascitis refractaria es aquella que no puede ser resuelta o que recurre posterior a una paracentesis de gran volumen a pesar de la restricción del sodio de la dieta y el uso de diuréticos. La ascitis refractaria se subdivide en ascitis resistente a diuréticos (ascitis persistente a pesar de dosis máximas de diuréticos) y ascitis intratable con diuréticos (en la cual el desarrollo de efectos secundarios impide el uso de dosis máximas de diuréticos). La ascitis recurrente se define como aquella que vuelve a desarrollarse por lo menos tres veces durante un año a pesar de la restricción de sodio y el uso de diuréticos.⁵ Se considera que esta puede ser un precursor de la ascitis refractaria.

La ascitis refractaria ocurre en 5-10% de los pacientes con cirrosis y se asocia a un riesgo de mortalidad de 50% a 6 meses.

Restricción de sodio

La restricción moderada de sodio en la dieta es una medida que debe recomendarse a todo paciente con cirrosis y ascitis. Para alcanzar un balance negativo de sodio que conduzca a una pérdida neta de líquido, deberá prescribirse un máximo de 2 g de sodio, correspondientes a

5.2 g de sal o 90 mEq/día. Una restricción mayor es difícil de alcanzar. Las instrucciones para la restricción del sodio en la dieta incluyen recomendar atención sobre el contenido de sal en los alimentos preparados y evitar añadir sal a los alimentos en la mesa, a la par de evitar la deficiencia nutricional por una baja ingesta de alimentos en general debida a una dieta poco atractiva. En estos casos puede considerarse liberalizar un poco el aporte de sodio y añadir el uso de diuréticos.⁶

Tratamiento diurético

El paciente cirrótico con excreción de sodio urinario superior a 50 mEq en 24 horas puede responder a la restricción de sodio como medida única; sin embargo, esta circunstancia ocurre en una minoría de los casos, por lo que en un alto porcentaje de pacientes es necesario añadir el tratamiento con diuréticos.

El objetivo terapéutico es alcanzar la natriuresis que permita movilizar el líquido de ascitis. En ausencia de edema periférico, el descenso de peso deseable es 500 g/día. Cantidades mayores a esta pueden resultar en reducción del volumen intravascular y predisponer al desarrollo de daño renal agudo e hiponatremia. La medición cotidiana del peso es la medida ideal para monitorizar la respuesta al tratamiento. El descenso de peso en pacientes con edema puede ser de hasta 1 kg/día. La vigilancia clínica frecuente y la medición de los azoados y los electrolitos séricos son indispensables, particularmente durante las semanas iniciales del manejo.

Es importante señalar la utilidad de la determinación de la excreción de sodio en orina de 24 horas. Una excreción de sodio menor a la ingesta indica dosis insuficiente de diuréticos, mientras que la persistencia de ascitis a pesar de una excreción adecuada de sodio urinario señala ingesta excesiva de sodio en la dieta. En la determinación en una muestra de orina al azar, la concentración de sodio urinario mayor a la concentración de potasio correlaciona bien con la excreción de sodio urinario

en 24 horas. De esta forma, si la relación Na/K es mayor de 1 el paciente debería mostrar reducción en el peso, de no ser así debe sospecharse falta de apego en la dieta. Una relación Na/K igual o menor a 1 es indicador de natriuresis insuficiente, por lo que el aumento en la dosis de diuréticos debe considerarse.

La espironolactona, antagonista de aldosterona, con o sin diurético de asa como furosemide, es la primera línea de tratamiento para pacientes con ascitis moderada. La espironolactona como agente único incrementa la natriuresis lentamente y requiere varios días para obtener descenso de peso. Se ha demostrado que para el episodio inicial de ascitis el tratamiento con antagonistas de la aldosterona genera una respuesta adecuada y se acompaña de pocos efectos secundarios, mientras que la ascitis de larga evolución responde mejor al tratamiento diurético combinado.

Una estrategia correcta es iniciar la combinación de espironolactona y furosemide en dosis de 100 mg/40 mg respectivamente, en una toma por la mañana. Si estas dosis son insuficientes para aumentar la excreción de sodio en orina y obtener el descenso de peso, las dosis de ambos medicamentos deberán incrementarse de forma simultánea de acuerdo con necesidad hasta alcanzar las dosis máximas de 400 mg/160 mg. Mantener la relación 100:40 usualmente mantiene la normocalemia.⁷

La espironolactona y sus metabolitos activos tienen una vida media larga y el efecto farmacológico del incremento de la dosis puede no obtenerse hasta las 72 horas, por lo que las modificaciones en la dosis deben ajustarse a ese lapso. La bumetanida puede mejorar la natriuresis en algunos pacientes con respuesta subóptima a la furosemida.

La restricción indiscriminada de líquidos por vía oral en el paciente con cirrosis y ascitis es inapropiada. Está indicada la reducción a 1,000 mL/24 horas en el paciente con hiponatremia moderada (120-125 mEq/L) a severa (< 120 mEq/L).

Una vez obtenida la movilización de la ascitis, pueden reducirse los diuréticos hasta la dosis mínima posible que permita la natriuresis suficiente para mantener sin ascitis al paciente.

Efectos adversos por el uso de diuréticos pueden ocurrir hasta en 40% de los pacientes con cirrosis y ascitis: hiponatremia, hiper o hipocalemia, daño renal agudo, encefalopatía, ginecomastia dolorosa asociada a espironolactona y calambres musculares.

El tratamiento de elección para la ascitis tensa (grado 3) es la paracentesis de grandes volúmenes combinada con la administración de albúmina, seguida del inicio de la restricción de sodio y el tratamiento diurético.⁹

Ascitis refractaria

El paciente con ascitis refractaria se caracteriza por tener buena adherencia a la restricción del sodio en la dieta, excreción urinaria mínima de sodio y ausencia de respuesta a dosis máximas de diuréticos o desarrollo de complicaciones derivadas del uso de diuréticos.

La paracentesis de grandes volúmenes (> 5 litros) ha mostrado ser eficaz y segura en la ascitis refractaria y constituye el tratamiento de primera elección. Las paracentesis repetidas tienen menor incidencia de alteraciones electrolíticas, disfunción renal y alteraciones hemodinámicas y una supervivencia similar, cuando se comparan con el uso continuado de diuréticos.

Una complicación potencial de este tratamiento es la disfunción circulatoria post-paracentesis, secundaria a una reducción del volumen arterial circulante efectivo y que puede conducir a deterioro de la función renal, incluyendo síndrome hepatorenal, hiponatremia dilucional, encefalopatía y muerte. La administración de albúmina intravenosa puede prevenir el desarrollo de esta complicación y deberá administrarse siempre que la extracción sea mayor a 5 litros, a razón de 6-8 g por litro. Si bien no se ha establecido un límite para el volumen extraído, es probable que el riesgo de

disfunción circulatoria post-paracentesis aumente en punciones superiores a 8 litros. De igual forma, se ha sugerido que punciones menores a 8 litros por sesión y la administración de 9 g de albúmina por litro extraído pueden incidir positivamente en el riesgo de disfunción renal y de supervivencia a 2 años.

Si la paracentesis es necesaria en un paciente con hipotensión arterial, hiponatremia o daño renal agudo, será conveniente administrar albúmina aún en punciones menores a 5 litros.⁹

La infusión de albúmina a largo plazo, administrada en el paciente ambulatorio en dosis de 40 g dos veces por semana durante 2 semanas y posteriormente 40 g una vez por semana por 18 meses, ha sido evaluada como tratamiento para ascitis refractaria. Los resultados de este primer estudio que comparó pacientes con tratamiento estándar contra pacientes con tratamiento estándar y albúmina, indicaron una reducción en la mortalidad cercana a 40%.¹⁰ Un segundo estudio comparó pacientes con tratamiento médico estándar más midodrina 15-30 mg/día y 40 g de albúmina cada 15 días. No se demostró reducción de las tasas de complicación o mortalidad en los 12 meses de seguimiento.¹¹ Un tercer estudio evaluó la infusión crónica de albúmina en pacientes con cirrosis y ascitis refractaria. De 70 pacientes, 45 recibieron 20 g de albúmina dos veces por semana. Hubo una reducción significativa en hospitalizaciones asociadas a complicaciones por cirrosis y en mortalidad a 24 meses.¹²

Derivación portosistémica intrahepática transyugular (TIPS)

Los metaanálisis de los estudios que han comparado TIPS contra paracentesis de grandes volúmenes muestran que la derivación portosistémica es más eficaz en la prevención de ascitis recurrente. De igual forma, estudios recientes han reportado ventaja en la supervivencia.¹³ La colocación de TIPS se asocia con la normalización de la presión sinusoidal y con mejoría significativa en la excreción de

sodio en orina, que se traducen en mejoría del volumen sanguíneo efectivo derivado del retorno del volumen esplácnico a la circulación sistémica. No obstante, la supresión gradual de los sistemas vasoconstrictores neurohormonales ocurre en un lapso de 4-6 meses, por lo que la resolución completa de la ascitis no sería inmediata.

Es importante subrayar que la selección cuidadosa de los pacientes y la realización oportuna del TIPS son de importancia crucial para el resultado exitoso. De igual forma, las características de la prótesis empleada, prótesis cubiertas y de menor diámetro (8-10 mm), inciden en las probabilidades de éxito, así como del desarrollo de complicaciones.

TIPS es una opción para pacientes que requieren paracentesis evacuadoras frecuentes, con puntajes de MELD < 15 y bilirrubinas < 3 mg/dL. Puntajes de MELD de 18 o más o con factores de riesgo como edad avanzada o insuficiencia cardiopulmonar tienen mayor riesgo de complicaciones pos-TIPS y de encefalopatía.

Trasplante hepático

Como se mencionó anteriormente, los pacientes con cirrosis y ascitis refractaria tienen un riesgo de mortalidad de 50% a 6 meses, por lo que esta condición es indicación de evaluación para trasplante hepático. Aquellos pacientes con ascitis refractaria y disfunción hepática significativa que no permite la colocación de TIPS, deben considerarse para trasplante.

Condiciones asociadas y consideraciones generales

En el manejo del paciente cirrótico con ascitis se debe evitar la exposición a medicamentos nefrotóxicos, como los aminoglucósidos y medicamentos que reduzcan el volumen arterial efectivo. Los antiinflamatorios no esteroideos pueden provocar hiponatremia, refractariedad a diuréticos y daño renal agudo.

El empleo de beta bloqueadores no selectivos debe ser cauteloso en pacientes con cirrosis y ascitis

refractaria y considerar una reducción temporal de la dosis, particularmente en aquellos con presión arterial sistólica < 90 mm Hg, sodio sérico < 130 mEq/L o creatinina elevada > 1.5 mg%; sin embargo, podrán regresar a la dosis previa una vez alcanzada la mejoría en estos parámetros.¹⁴

La restricción de líquidos por vía oral a 1-1.5 L/día previene la reducción progresiva del sodio sérico, pero no corrige la hiponatremia; puede emplearse como medida única en pacientes con sodio sérico de 126-135 mEq/L y asociada a suspensión de diuréticos en pacientes con concentración de sodio entre 120-125 mEq/L. El efecto benéfico de la expansión de volumen plasmático sobre la concentración del sodio sérico es la razón para el empleo de albúmina como tratamiento de la hiponatremia, si bien el efecto es transitorio; está indicada en pacientes con sodio < 120 mEq/L.

En general, la administración de soluciones hipertónicas no se recomienda por el riesgo de reacúmulo de ascitis y edema. Cuando la corrección de la hiponatremia crónica es necesaria o en aquel paciente sintomático o con inminencia de trasplante hepático, el incremento deseable del sodio es de 4-6 mEq/L en 24 horas y no debe exceder 8 mEq/L por día para disminuir el riesgo de síndrome de desmielinización osmótica.⁹

El abordaje del paciente cirrótico con hidrotórax es similar al del paciente con ascitis. La primera línea de tratamiento es la restricción de sodio y el uso de diuréticos; deberá considerarse la toracocentesis de acuerdo con requerimientos y más remotamente la colocación de catéteres tunelizados como alternativa a las punciones torácicas repetidas, si bien la decisión debe ser individualizada y en conocimiento del potencial desarrollo de complicaciones como infecciones, reacúmulo de líquido y pleurodesis espontánea. TIPS pueden considerarse en pacientes seleccionados como tratamiento para hidrotórax refractario.¹⁵ Finalmente, el paciente cirrótico con hidrotórax debe ser considerado como un potencial candidato a trasplante hepático.

Conclusiones

El desarrollo de ascitis es el evento que más frecuentemente marca el inicio de la etapa de descompensación de la cirrosis. El diagnóstico debe conducir a establecer el tratamiento ordenado, cuyos pilares son la restricción de sodio y el manejo diurético, pero debe alertar sobre la conveniencia de la evaluación para trasplante hepático. El reconocimiento de la ascitis refractaria dará paso al manejo con paracentesis de grandes volúmenes acompañadas de la infusión de albúmina y la selección adecuada y oportuna para la potencial colocación de TIPS.

Referencias bibliográficas

1. D'Amico, García-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis. A systematic review of 118 studies. *J Hepatic* 2006; 444: 217-231.
2. Ripoll C. Hepatic venous gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 2007; 133: 481-488.
3. Moore KP, Wong F, Gines P, et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003; 38: 258-266.
4. Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA, et al. The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. *Ann Intern Med* 1992; 117: 215-220.
5. Arroyo V, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996; 23: 164-176.
6. Morando F, Rosi S, Gola E, et al. Adherence to a moderate sodium restriction diet in outpatients with cirrhosis and ascites: a real-life cross-sectional study. *Liver Int* 2015; 35: 1508-1515.
7. Runyon BA. Management of adult patients with ascites caused by cirrhosis. *Hepatology* 2004; 39: 841-856.
8. Gines P, Arroyo V, Quintero E, et al. Comparison of paracentesis and diuretics in the treatment of cirrhotics with tense ascites. Results of a randomized study. *Gastroenterology* 1987; 93: 234-241.
9. Biggins SW, Angeli P, García-Tsao G, et al. Diagnosis, evaluation and management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome: 2021 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2021; 74: 1014-1048.
10. Caraceni P, Riggio O, Angeli P, et al. Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER): an open-label randomised trial. *Lancet* 2018; 391: 2417-2429.
11. Sola E, Solé C, Simón-Talero M, et al. Midodrine and albumin for prevention of complications in patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. A randomized placebo controlled trial. *J Hepatic* 2018; 69: 1250-1259.
12. Di Pascoli M, Fasolato S, Piano S, et al. Long-term administration of human albumin improves survival in patients with cirrhosis and refractory ascites. *Liv Int* 2019; 39: 98-105.
13. Bai M, Qj XS, Yang ZP, et al. TIPS improves liver transplantation-free survival in cirrhotic patients with refractory ascites: an updated meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 2704-2714.
14. Bhutta AQ, García-Tsao G, Reddy KR, et al. Beta-blockers in hospitalised patients with cirrhosis and ascites: mortality and factors determining discontinuation and reinitiation. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47: 78-85.
15. Dhanasekaran R, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for symptomatic refractory hepatic hydrothorax in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2010; 105 (3): 635-641.



Capítulo 31

Tratamiento de la
hemorragia variceal

31. Tratamiento de la hemorragia variceal

Dr. Ángel Andrés Reyes Dorantes

Ex Jefe del Departamento de Endoscopia del Hospital Central Militar, México

Ex Presidente de la Asociación Mexicana de Endoscopia Gastrointestinal

La hipertensión portal es una complicación progresiva de la enfermedad hepática crónica avanzada y su manejo depende de la fase en la que se encuentra el paciente, desde la etapa cuando todavía no ha desarrollado várices, hasta el momento en que se presenta con una hemorragia variceal aguda, en cuyo caso se tiene como objetivo el control del episodio agudo y la prevención del resangrado. Cada vez existe más evidencia que sustenta que la reducción de la presión portal mediante el tratamiento etiológico de la cirrosis, terapias farmacológicas o intervenciones endovasculares se acompaña de un menor riesgo de complicaciones y un mejor pronóstico global.¹

La conferencia de consenso de Baveno VI, celebrada en 2015, validó el cambio de paradigma de considerar a la cirrosis como una enfermedad estática e irreversible con un solo estadio, a entenderse como otra de carácter dinámico y potencialmente reversible con varios estadios y aceptando la denominación de enfermedad hepática crónica avanzada.² En octubre de 2021, la conferencia de consenso de Baveno VII titulada "Cuidado personalizado del paciente con hipertensión portal" afianzó y desarrolló los conceptos enunciados en Baveno VI e incorporó los avances más recientes que se están produciendo en el campo para elaborar recomendaciones prácticas.³

El principal factor que determina el pronóstico de la enfermedad hepática crónica avanzada (o cirrosis) compensada es el desarrollo de hipertensión portal clínicamente significativa (HPCS), que se define por el aumento de la presión portal con un gradiente de presión venosa hepática (GPVH) > 10 mm Hg. La escasa disponibilidad de herramientas para medir el GPVH ha impulsado el desarrollo

de métodos no invasivos, especialmente la medida de la rigidez hepática mediante elastografía de transición. Los valores de rigidez hepática < 10 kPa en ausencia de signos característicos en las pruebas de imagen descartan la presencia de cirrosis de cualquier etiología, mientras que los valores entre 10-15 kPa son sugestivos y los valores > 15 kPa son altamente compatibles. La denominada "regla de los 5" establece diferentes valores de rigidez hepática que combinados con la cifra de plaquetas, permiten estimar con notable precisión la presencia o ausencia de HPCS. Los pacientes con valores de rigidez hepática entre 20-25 kPa o entre 15-20 kPa junto con un recuento de plaquetas < 150 x 10⁹/L o < 110 x 10⁹/L, respectivamente, presentan una probabilidad de al menos 60% de HPCS, por lo que en ellos es aconsejable investigar la existencia de otros signos de HPCS, como várices esofagogástricas o colaterales abdominales.⁴

La supresión del factor etiológico de la cirrosis reduce de manera significativa el riesgo de descompensación y muerte de causa hepática. Este hecho, conocido en los pacientes con cirrosis secundaria al consumo de alcohol que se encuentran en abstinencia, se ha constatado de forma más sólida con el tratamiento antiviral en la cirrosis de etiología viral.⁵ En consecuencia, la eliminación de la causa del daño hepático implica reevaluar el riesgo de descompensación en los pacientes con cirrosis compensada e introduce un nuevo concepto, la "recompensación", en aquellos con cirrosis previamente descompensada. Como norma general, los pacientes en los que se reduce el GPVH por debajo de 10 mm Hg tras el tratamiento etiológico de la cirrosis están protegidos de presentar descompensación, aunque mantienen el riesgo de carcinoma hepatocelular.

Profilaxis primaria. Hasta el momento, ninguna medida, incluyendo los betabloqueadores no selectivos (NSBB), ha demostrado eficacia para evitar la aparición de las várices esofagogástricas.⁶

Se denomina profilaxis primaria a la prevención del primer episodio de descompensación manifestado como ascitis, encefalopatía o sangrado de las várices en los pacientes que ya las desarrollaron. Los NSBB (propranolol, nalodol, carvedilol), por su efecto de reducción del gasto cardiaco y de vasodilatación esplácnica, reducen el riesgo de sangrado del 15-25% a los 2 años de seguimiento.⁷ El carvedilol tiene además efectos intrínsecos anti-alfa-adrenérgicos que contribuyen a un efecto mayor en la reducción de la presión portal y lo han posicionado como el de elección para tratar a los pacientes con cirrosis compensada.^{8,9} La decisión de usar NSBB se debe tomar si está clínicamente indicada, independientemente de la posibilidad de medir el HVPG. Los pacientes con cirrosis compensada que están con tratamiento con NSBB para prevenir la descompensación, no requieren endoscopia de escrutinio, ya que la endoscopia no cambiará el manejo.

La ligadura endoscópica de las várices esofágicas es el otro método de profilaxis primaria utilizado principalmente en pacientes con intolerancia a los NSBB o con várices de mayor tamaño, así como en aquellos sujetos con signos endoscópicos de riesgo.¹⁰

Sangrado variceal agudo. Ocurre con una tasa anual de 5-15%, siendo una complicación grave con una mortalidad de 20% a las 6 semanas.

El uso de agentes vasoactivos como la terlipresina, la somatostatina o el octreótido, administrados a un paciente con sangrado variceal agudo, pueden alcanzar una hemostasia inicial en 60-80% de los casos,¹¹ por lo que se deben iniciar tan pronto como sea posible, antes de la endoscopia y continuarse por 2-5 días.

En pacientes que reciben terlipresina se ha reportado hiponatremia, por lo que en ellos se deben monitorizar los niveles de sodio.

Como parte del manejo inicial de estabilización del paciente antes de la endoscopia se debe considerar la intubación endotraqueal para la protección de la vía aérea por el riesgo de broncoaspiración en pacientes con alteración del estado de conciencia o con hematemesis. La extubación se debe realizar lo más pronto posible después de la endoscopia.

Para mantener una adecuada perfusión tisular, se debe iniciar la reanimación con líquidos parenterales y con sangre, pero considerando como metas una presión arterial de 90/60 mm Hg y valores de hemoglobina entre 7-8 g/dL como umbral para decidir transfusión; valores más altos de presión arterial o de hemoglobina se han asociado a un mayor índice de resangrado, pero desde luego se deben considerar otros factores como la edad, el estado hemodinámico, trastornos cardiovasculares y la actividad del sangrado. No se recomienda la transfusión de plasma fresco porque no tiene efecto para corregir la coagulopatía y sí puede conducir a una sobrecarga de volumen y empeoramiento de la hipertensión portal. Tampoco se recomienda el uso de factor VIIa recombinante ni de ácido tranexámico.

Se debe administrar profilaxis con antibióticos (ceftriaxona 1 g cada 24 horas) en todo paciente con cirrosis y hemorragia por várices esofagogástricas para abatir el riesgo y la mortalidad secundaria a peritonitis bacteriana espontánea y otras infecciones.

La presencia de sangre y coágulos en la cavidad gástrica interfiere con la evaluación endoscópica de los pacientes con hemorragia digestiva alta, dificulta la aplicación de las técnicas hemostáticas e incrementa el riesgo de aspiración bronquial. La administración intravenosa de eritromicina (125-250 mg) 15-30 minutos antes de la endoscopia urgente acelera el vaciamiento gástrico y aclara el contenido hemático de la cavidad gástrica, lo que mejora la calidad de la endoscopia y disminuye la necesidad de realizar una segunda. En México no está disponible la eritromicina endovenosa, por lo

que en la práctica se emplean otros procinéticos gástricos, pero no hay estudios que demuestren su beneficio.

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP), si fueron indicados antes de la endoscopia, deben suspenderse inmediatamente a menos que exista una indicación estricta para continuarlos.

El taponamiento con balón (sonda de *Sengstaken Blakemore*) sólo se recomienda como medida temporal en lo que se realiza la endoscopia, o en sangrados refractarios como una terapia puente para otro procedimiento hemostático y por un periodo máximo de 24 horas.

El tratamiento endoscópico de elección de las várices esofágicas sangrantes es la ligadura endoscópica.¹² Si es realizada por un especialista en endoscopia con experiencia se alcanza una efectividad para detener el sangrado variceal mayor a 85%. Este procedimiento ha reemplazado completamente a la escleroterapia por ser altamente efectivo, ser menos operador-dependiente y por tener menos complicaciones mediatas. Debe realizarse lo más pronto posible (antes de 12 horas), después de la estabilización inicial del paciente.¹³

La derivación portosistémica intrahepática transyugular (TIPS) es la creación, por radiología intervencionista con acceso por la vena yugular, de un canal intrahepático que conecte una rama de la vena porta a la vena suprahepática y mantenido con una prótesis metálica autoexpandible cubierta, con la cual se logra una disminución significativa de la presión portal y que ha demostrado eficacia para detener un sangrado por várices esofagogástricas. Su principal indicación es en sangrados refractarios al tratamiento endoscópico o en pacientes que serán llevados a un trasplante hepático.¹⁴

El uso de endoprótesis metálicas autoexpandibles totalmente cubiertas liberadas en la luz esofágica como medida de compresión intraluminal, ha sido reportado como un manejo exitoso de rescate en sangrados refractarios por várices esofágicas.¹⁵

Profilaxis secundaria. La mortalidad inicial de la hemorragia variceal es de 5-8%, pero se eleva al

20% a las 6 semanas. El riesgo de resangrado en los primeros 2 años es de 60% con una mortalidad de 35%. El tratamiento más efectivo de profilaxis secundaria del sangrado variceal es la ligadura endoscópica hasta la erradicación total de las várices combinada con NSBB.¹⁶ En los pacientes con ascitis refractaria, los NSBB deben utilizarse con cuidado, monitorizando frecuentemente la presión arterial y la concentración sérica de sodio y de creatinina, y deben suspenderse si la presión sistólica es menor de 90 mm Hg, si hay hiponatremia menor de 130 mEq/L o se presenta lesión renal aguda.

El TIPS es el tratamiento de elección en los pacientes que resangran a pesar de los NSBB y la ligadura.

Abraldes y cols. demostraron que la prescripción de simvastatina durante un episodio de sangrado variceal se asoció a una menor mortalidad a un año, sin cambiar el índice de resangrado, en un marco de profilaxis secundaria convencional con betabloqueadores y ligadura.¹⁷

La malnutrición y la sarcopenia tienen un impacto en la sobrevida de los pacientes con cirrosis descompensada, por lo que estos pacientes deben ser evaluados y apoyados en su nutrición y ejercicio físico.

Várices gástricas. Las várices gástricas están presentes en aproximadamente 20% de los pacientes con hipertensión portal. La hemorragia por várices gástricas no es tan común como la secundaria a várices esofágicas, pero suele ser más grave, con mayores requerimientos de transfusión y un mayor índice de resangrado. A nivel mundial, el tratamiento más efectivo y preferido es la inyección endoscópica intravariceal de cianoacrilato, el cual al polimerizar al contacto con la sangre, produce obliteración de la várice y la detención del sangrado activo.¹⁸ Se ha descrito la inyección del cianoacrilato guiado por ultrasonido endoscópico (EUS), aunado a la inyección intravariceal de endocoils, con gran efectividad para detener el sangrado activo y con disminución del riesgo de embolización, que es una de las complicaciones más temidas con la inyección intravascular del adhesivo tisular.¹⁹

Conclusiones

Cuando se establece el diagnóstico de enfermedad hepática crónica avanzada con hipertensión portal clínicamente significativa, se debe realizar endoscopia de tubo digestivo proximal para el diagnóstico de la presencia y tamaño de las várices esofagogástricas. En los pacientes con cirrosis compensada y HPCS se deben iniciar profilaxis con BBNS (carvedilol), especialmente en los que han desarrollado várices de cualquier tamaño. Si tiene várices grandes o con signos de riesgo (puntos rojos), o no tolera los betabloqueadores, se puede realizar la profilaxis primaria del sangrado con ligadura endoscópica de las várices. Si el paciente presenta sangrado agudo se debe estabilizar antes de la endoscopia, usar drogas vasoactivas (terlipresina, somatostatina u octreótido) antes de la endoscopia y mantenerlas por 2-5 días. Realizar endoscopia temprana con ligadura de las várices esofágicas sangrantes. Si el sangrado es por várices gástricas, obliterarlas con la inyección intravariceal de cianoacrilato. Cuando el paciente ha sobrevivido al episodio de sangrado agudo siempre debe realizarse profilaxis secundaria con ligadura hasta la erradicación total de las várices, combinada con betabloqueadores no selectivos.

Referencias bibliográficas

1. Téllez L, Guerrero A, Albillos A. Actualización del diagnóstico y el tratamiento de la hipertensión portal en la cirrosis según las recomendaciones de la Conferencia de Consenso de Baveno VII. *Rev Esp Enferm Dig* 2022; 114 (9): 534-542.
2. 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 (3): 743-752. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.05.022
3. De Franchis R, on behalf of the Baveno VII Faculty. Baveno VII Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol* 2022; 76: 959-974.
4. Vuille-Lessard É, Rodrigues SG, Berzigotti A. Noninvasive Detection of Clinically Significant Portal Hypertension in Compensated Advanced Chronic Liver Disease. *Clin Liver Dis* 2021; 25 (2): 253-289. DOI: 10.1016/j.cld.2021.01.005

5. Lens S, Baiges A, Alvarado-Tapias E, et al. Clinical outcome and hemodynamic changes following HCV eradication with oral antiviral therapy in patients with clinically significant portal hypertension. *J Hepatol* 2020; 73 (6): 1415-1424. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.05.050
6. Grozmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, et al. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 2005; 353 (22): 2254-2261.
7. Touba N, Saryal AJ. Portal hypertension and variceal hemorrhage. *The Medical Clinics of North America* 2008; 92 (3): 551-574.
8. Malandris K, Paschos P, Katsoula A, et al. Carvedilol for prevention of variceal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol* 2019; 32 (3): 287-297. DOI: 10.20524/aog.2019.0368
9. Dwinata M, et al. Carvedilol vs. endoscopic variceal ligation for primary and secondary prevention of variceal bleeding: Systematic review and meta-analysis. *World J Hepatol* 2019; 11 (5): 464-476.
10. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, et al. AASLD/ACG Guidelines. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 2007; 46: 922-938.
11. Chen Y, Ghai P. Prevention and management of gastroesophageal varices in cirrhosis. *International Journal of Hepatology* 2012; 2012 (1): 750150.
12. Nett A, Binmoeller K. Endoscopic Management of Portal Hypertension-related bleeding. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 2019; 29: 321-337.
13. Garcia Tsao G. Portal hypertension. *Current opinion in gastroenterology* 2006; 22 (3): 254-262.
14. Tripathi D, Therapondos G, Jackson E, et al. The role of the transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt (TIPSS) in the management of bleeding gastric varices: clinical and haemodynamic correlations. *Gut* 2002; 51: 270-274.
15. Hubman R, Bodlaj G, Czompo M, et al. The use of self-expanding metal stents to treat acute esophageal variceal bleeding. *Endoscopy* 2006; 38: 896.
16. Qureshi W, Adler DG, Davila R, et al. ASGE guideline: the role of endoscopy in the management of variceal hemorrhage, updated July 2005. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 651-655.
17. Abinales JC, Villanueva C, Aracil C, et al. BLEPS Study Group. Addition of simvastatin to standard therapy for the prevention of variceal rebleeding does not reduce rebleeding but increases survival in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2016; 150: 1160-1170.
18. Welert F, Binmoeller K. Endoscopic management of gastric variceal bleeding. *Gastroenterology Clinics of North America* 2014; 43 (4): 807-818.
19. Binmoeller K. Endoscopic Ultrasound-Guided Coil and Glue Injection for Gastric Variceal Bleeding. *Gastroenterology & Hepatology* 2018; 14 (2): 123-126.



Capítulo 32

**Nuevos conceptos en el diagnóstico y
tratamiento de la encefalopatía hepática**

32. Nuevos conceptos en el diagnóstico y tratamiento de la encefalopatía hepática

Dr. José Luis Pérez Hernández

Coordinador de la Clínica de Hígado, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"
Profesor Titular del Curso de Alta Especialidad en Hepatología y Trasplante Hepático UNAM
Miembro del Sistema Nacional de Investigadores CONAHCYT Nivel 2

Dr. Carlos Andrés Campoverde Espinoza

Dr. Alejandro Tovar Durán

Residentes del Curso de Alta Especialidad en Hepatología y Trasplante Hepático
UNAM-Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

Definición

La encefalopatía hepática (EH) se denomina como una disfunción cerebral causada por insuficiencia hepática y/o derivación porto-sistémica, que se manifiesta como un amplio espectro de anormalidades neurológicas y/o psiquiátricas que van desde alteraciones subclínicas hasta el coma, y además se asocia con una carga significativa en materia de salud y asistencia no sólo para los pacientes, sino también para sus cuidadores primarios.¹

Epidemiología

La incidencia de HE es de 11.6 por cada 100 años de persona, que aumenta a 40% en 5 años.² La prevalencia de EH manifiesta en el momento del diagnóstico de cirrosis es de 10-14%,³ 16-21% en cirrosis descompensada y 10-50% en pacientes que han tenido una derivación portosistémica intrahepática transyugular (TIPS) insertada.⁴

Clasificación

La EH puede clasificarse de diferentes maneras: por su causa, puede ser tipo A, si es por falla hepática aguda; tipo B, si es secundaria a la colocación de una derivación porto-sistémica (TIPS), y por último la tipo C, que es la más frecuente, cuando es por cirrosis de cualquier causa. West Haven describió una subclasificación que la divide en dos grandes grupos: la EH encubierta y la manifiesta

o clínica (EHC). La EH encubierta incluye a la EH mínima y grado I, aquellas en grado II, III y IV entran en la categoría de clínica o manifiesta, los hallazgos son más evidentes y se observan en una exploración neurológica de rutina.¹

Abordaje diagnóstico

Las pruebas neuropsicológicas, neurofisiológicas y psicofísicas se utilizan para el diagnóstico de la EHM y/o para estadificar la EH manifiesta o clínica (EHC). Las pruebas neuropsicológicas están más cerca de la realidad fenotípica, pero son propensas a los efectos del aprendizaje, y la existencia de valores de referencia locales es crucial, ya que la edad y el nivel educativo son los principales factores de confusión. Las pruebas neurofisiológicas como el electroencefalograma (EEG) se pueden obtener en pacientes con cualquier gravedad de HE (también en pacientes no cooperativos), pero están más lejos del fenotipo, y su registro/análisis requiere equipos y experiencia que pueden no estar necesariamente disponibles para los departamentos de hepato-gastroenterología. La puntuación de EH psicométrica (PHES, por sus siglas en inglés) es una combinación de cinco pruebas de papel y lápiz que evalúan el procesamiento cognitivo y psicomotor, la velocidad y la coordinación visuomotora del paciente.⁵ Las pruebas son relativamente fáciles de ejecutar y se han traducido a

varios idiomas y validado en muchos países, incluida la población mexicana. La prueba de mención de animales, durante la cual se les pide a los pacientes que nombren tantos animales como sea posible en 60 segundos, se compara de manera favorable con otros métodos para identificar de manera más compleja la EHM y la EH manifiesta, y también predice el desarrollo de EH manifiesta.⁶

La prueba PHES es útil para identificar a aquellos pacientes con EHM, y actualmente se considera el estándar de oro por muchas guías internacionales. Este examen consiste en la suma total de puntos que derivan de realizar un subconjunto de cinco pruebas realizadas con papel y lápiz. La prueba evalúa la atención del paciente, percepción visuo-espacial, construcción visuo-espacial, velocidad psicomotora y, por tanto, incluye los dominios que se encuentran alterados en pacientes con EHM.⁷ Usando el punto de corte < -4 desviación estándar, la sensibilidad es de 96% y la especificidad de 100%. Muchas guías internacionales y nacionales recomiendan realizar el diagnóstico de EHM si un paciente con cirrosis sin EHM logra obtener una puntuación PHES de < -4 puntos.⁸

De las pruebas neurofisiológicas, el EEG puede detectar cambios en la actividad cerebral cortical en pacientes con cualquier grado de EH y su fiabilidad aumenta si se evalúa mediante análisis espectral semiautomático cuantitativo en lugar de visualmente.⁹

La medición de la frecuencia crítica de parpadeo (CFF, por sus siglas en inglés) mediante el Hepatonorm™ Analyzer (R&R Medi-Business Freiburg GmbH, Freiburg, Germany), pertenece al grupo de pruebas psicofísicas, y se realiza colocando un visor al paciente, donde visualiza una luz la cual tiene que discriminar en cuanto tenga algún cambio, en ese momento tiene que accionar un botón y se cuantifica en tiempo. Se realizan 10 mediciones y se obtiene la media. Se cuantifica en Herz tomando como punto de corte de 38. Si se obtiene una medida menor el paciente tiene diagnóstico de encefalopatía de cambios mínimos.¹

Existen otras pruebas que pueden identificar a pacientes con un uso limitado en la práctica clínica: **1.** La prueba de tiempo de reacción continua (CRT, por sus siglas en inglés) [versión 18.1.6598]: una prueba acústica de tiempo de reacción simple, que fue introducida por Elsass y cols. para diagnosticar la EHM; **2.** La prueba de control inhibitorio (TIC) basada en computadora (versión 1.1) pide a los participantes que inhiban una respuesta a un elemento incorrecto similar a los elementos correctos; y por último, **3.** La EncephalApp basada en una aplicación para dispositivos inteligentes, que proporciona la prueba *Stroop* introducida para el diagnóstico de MHE por Bajaj y cols. Esta prueba se ha validado en población mexicana y se realiza de la siguiente manera: primero, los pacientes se someten al ejercicio *Stroop Off* (eligiendo el color de los rombos) y después de *Stroop On* (eligiendo el color de la fuente de una palabra que nombra un color diferente), se suma el tiempo *Off* + *On*,¹⁰ resultado que se compara con el punto de corte para una población dada; en México, recientemente se publicó un estudio que reportó un punto de corte de 218.39s, con una sensibilidad de 74% y especificidad de 74% para EHM.¹¹

Biomarcadores de suero

La 3-nitrotirosina es un marcador de estrés oxidativo en enfermedades neurodegenerativas. Un estudio piloto mostró que los niveles séricos de 3-nitrotirosina (un producto de degradación de las proteínas nitradas de tirosina) podrían ser un biomarcador periférico de EHM.¹² En este estudio, los niveles de 3-nitrotirosina tuvieron buena sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos y negativos para MHE; sin embargo, estos hallazgos necesitan validación en una cohorte más grande. Se ha sugerido que la IL-6 es otro biomarcador de EHM, y un estudio encontró niveles séricos de IL-6 dos veces más altos en pacientes con cirrosis hepática y EHM en comparación con aquellos sin EHM.¹³ Además, los niveles séricos de IL-6 pueden identificar a pacientes con cirrosis hepática con alto riesgo de EH.¹⁴

Estudios de imagen complementarios

Como parte del abordaje, se recomienda realizar un estudio de imagen (angiografía portal con TC o RMI) en pacientes con EH y enfermedad hepática menos severa para descartar colaterales porto-sistémicas, las cuales podrían requerir de embolización.¹⁴ Los estudios de TC y RMI también pueden realizarse para descartar enfermedades cerebrales, que puede manifestarse y confundirse como EH, o incluso pueden coexistir ambas patologías en un paciente con cirrosis.^{14,15}

Niveles de amonio

Como el amonio es fundamental para la patogénesis de la EH, el diagnóstico de la EH no debería ser sostenible en ausencia de hiperamonemia. Aunque no hay una relación directa entre la gravedad de la hiperamonemia y la de la EH, los niveles elevados de amonio en sangre pueden predecir la hospitalización asociada a la EH, y los niveles de amonio de $> 150 \mu\text{mol/L}$ y $> 80 \mu\text{mol/L}$ definen el riesgo de mortalidad en la falla hepática aguda y la cirrosis, respectivamente.¹⁶ Además, el aumento de los niveles de amonio se asocia con un mayor riesgo de muerte, mientras que una reducción se asocia con la supervivencia,^{17,18} lo que sugiere que las mediciones secuenciales de amonio pueden ser útiles en la práctica clínica en el contexto de falla hepática aguda.

En la enfermedad hepática crónica la medición de amonio para correlacionar con la presencia de EH no se recomienda, ya que su correlación es debido a los problemas técnicos en cuanto a la toma de muestra, almacenamiento, rangos de referencia e interpretación.¹⁹

Tratamiento

La EH provoca un deterioro significativo de la calidad de vida y la capacidad laboral.²⁰ El tratamiento se asocia a una mejoría en la función cognitiva en pacientes cirróticos con EH.²¹ Un ensayo clínico comparó lactulosa vs. placebo en pacientes con EHM, mejorando los puntajes de pruebas neurofisiológicas

($p = 0.001$) y, por ende, calidad de vida ($p = 0.002$).²² Otro ensayo clínico con 160 pacientes con cirrosis y EHM que recibieron lactulosa o L-ornitina L-aspartato, presentaron mejoría en la calidad de vida relacionada con la salud según el cuestionario perfil de impacto de la enfermedad (SIP) [6.98 ± 4.1 puntos] en comparación con placebo (1.05 ± 2.6 puntos) [$p = 0.001$].²³ De la misma manera, en otros ensayos que compararon rifaximina con placebo en pacientes con EHM después de 8 semanas de tratamiento, presentaron mejoría de la calidad de vida los que recibieron el antibiótico ($p = 0.000$).²⁴

Profilaxis

Profilaxis primaria. No se recomienda de manera generalizada, sólo en caso de una hemorragia gastrointestinal;²⁵ entre los fármacos, la lactulosa o la rifaximina son eficaces y reducen el riesgo de EH manifiesta, a un 14 vs. 40% con placebo ($p = 0.03$).²⁶

Profilaxis secundaria. Se debe de iniciar con disacáridos no absorbibles;²⁷ en caso de presentarse un nuevo episodio se debe añadir rifaximina para tratarla y mantener la remisión,²⁸ no sólo en pacientes con encefalopatía tipo C, sino también luego de colocación de derivación portosistémica intrahepática transyugular (TIPS) 2 semanas antes y 6 meses después.²⁹ Una vez alcanzadas las características de mejoría de la función hepática (vías de recompensación) y estado nutricional se puede valorar suspender las medidas antiamonio^{27,30} con seguridad.

Prevención de la EH

Una de las conductas para el tratamiento de la EH es tratar o mejorar lo que llevó a la precipitación, como la infección o la hemorragia de tubo digestivo.²⁷ La sarcopenia afecta a 69-90% de los pacientes con cirrosis³¹ y favorece a la EH en 43% ($p = 0.02$).³² La prevención de la fragilidad y sarcopenia en pacientes con cirrosis, mediante una buena ingesta calórica y proteica previene la EH, ya que el músculo contribuye al metabolismo del

amonio. Para ello es necesario un adecuado régimen calórico (35 kcal/kg/día) con índice de masa corporal < 30 kg/m² y (500-800 kcal/día) con IMC > 30 kg/m², así como un consumo de proteínas (1.2-1.5 g/kg/día).³³

Tratamiento de la EH mínima y manifiesta

Existen datos insuficientes para recomendar el tratamiento de la EHM, pero la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD, por sus siglas en inglés) y la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL, por sus siglas en inglés) sugieren individualizar caso por caso, por tanto, se pueden introducir las mismas estrategias que se usan en la EH manifiesta.³⁴ La EASL recomienda inicio de disacáridos no absorbibles.²⁷

Lactulosa

Es un disacárido no absorbible que tiene efectos multidireccionales, esta acelera el tránsito intestinal al ser un laxante osmótico, reduciendo el contacto de las bacterias con sustratos intestinales, así como la absorción de toxinas por el intestino; también tiene un efecto eubiótico con la estimulación de la microbiota colónica con reducción de bacterias con potencial patológico; por último, la lactulosa acidifica el medio ambiente del colon facilitando la conversión de los iones amonio.³⁴ En un ensayo clínico comparado con placebo, mostró mejoría de la EHM con *Odds ratio* (OR) de 0.46 (68.18 vs. 22.58%) [$p = 0.0002$], y mejoría en el rendimiento físico ($p = 0.0212$).³⁵ Sin embargo, la limitación del uso de lactulosa son los efectos secundarios como: dolor y distensión abdominal, flatulencia y diarrea. Al momento es la primera línea de tratamiento de la EH manifiesta y evita las recurrencias, con titulación guiada por metas de evacuaciones de 2-3 al día.^{27,36}

Rifaximina

Es un antibiótico que inhibe la síntesis de ARN y proteínas bacterianas, además, tiene un efecto eubiótico modificando la composición de la microbiota

intestinal y reduciendo la producción de amonio, mercaptanos, ácido gamma-aminobutírico, ácidos grasos de cadena corta y media.³⁴ En un ensayo clínico de pacientes con EHM tratados con rifaximina vs. placebo, se presentó mejoría en las pruebas de conducción automovilística, evitando errores de conducción (76 vs. 31%, $p = 0.013$), aceleración (81 vs. 33%, $p = 0.005$) y giros ilegales (62 vs. 19%, $p = 0.01$), así como mejoría cognitiva y calidad de vida ($p = 0.01$ y $p = 0.04$).³⁷ En el estudio de Bass, la rifaximina vs. placebo disminuyó el riesgo de recurrencia de la EH en pacientes con diagnóstico de cirrosis y ≥ 2 episodios de HE manifiesta, 22.1 vs. 45.9%, con número necesario a tratar de 9.²⁸ En otro estudio se determinó que la adición de la rifaximina al tratamiento con lactulosa como complemento en pacientes con EH persistente, disminuyó la tasa de hospitalización y cuadros de EH.³⁸

L-ortinina L-aspartato (LOLA)

Es una sal de aminoácidos, ornitina y asparagina que estimula la síntesis de glutamina en el hígado, músculo y cerebro, además, interviene en el ciclo de la urea favoreciendo la conversión del amonio en urea en los hepatocitos.³⁴ En un metaanálisis de red, observaron que la LOLA revierte la EHM con OR de 4.45; 95% de intervalo predictivo (PrI) de 2.67-7.42; del mismo modo, se observó que la LOLA es un agente para prevención de la EH manifiesta con OR 0.22; 95% PrI, 0.09-0.52.³⁶ Mittal y cols. identificaron que LOLA a dosis de 6 g cada 8 horas redujo el amonio arterial y calidad de vida de los pacientes.²³ En otro estudio por He, LOLA revierte la EHM ($p = 0.000$) y prevenir la progresión a EH manifiesta ($p = 0.005$).³⁹ Por tanto, es una terapia de tercera línea, como se demuestra en un estudio de 140 pacientes con EH grado III-IV, que recibieron lactulosa más rifaximina, fueron aleatorizados para recibir LOLA. Los que recibieron LOLA tuvieron mayor resolución de la EH (88.57 vs. 68.57%, $p < 0.001$), un tiempo más corto de recuperación (2.70 \pm 0.46 días vs. 3.00 \pm 0.87 días; $p = 0.03$) y menor mortalidad a 28 días (16.4 vs. 41.8%, $p = 0.001$).⁴⁰

Zinc

La EASL no recomienda el uso del zinc para el EH; sin embargo, se ha documentado que el déficit de zinc se ha implicado en la patogénesis de la EH.²¹ En un ensayo clínico de 69 pacientes que fueron aleatorizados para recibir una terapia estandar más 51 mg de zinc vs. solo terapia estándar durante 6 meses, los pacientes que recibieron zinc presentaron disminución significativa del grado de EH y niveles de amonio ($p = 0.03$) y ($p = 0.01$).⁴¹

Aminoácidos de cadena ramificada (AACR) [leucina, isoleucina y valina]

El músculo convierte el amonio en glutamina, este proceso fisiológico se inhibe con niveles altos de amonio, los AACR contrarresta este efecto.³⁴ En un estudio por Thumburu, se observó una reducción de los niveles de amonio y mejoría en la EHM al administrar AACR.⁴² En un metaanálisis con 827 pacientes, la suplementación con AACR comparada sin intervención, placebo, neomicina, dieta o lactulosa fue beneficiosa en las manifestaciones clínicas de EH, con un número necesario para tratar de 5, sin eventos adversos graves.⁴³ Al momento no existe otro estudio donde los AACR prevengan la EH manifiesta.⁴⁴

L-Carinitina

Favorece el transporte de ácidos grasos desde el citoplasma a las mitocondrias con ureagénesis y reducción del amonio, mejorando la energía de los pacientes, la fatiga prolongada después del ejercicio: 51 vs. -4% ($p < 0.0001$); trastornos del sueño: 28 vs. 4% ($p < 0.05$); fatiga mental: -3.3 vs. 0.6 ($p < 0.0001$) y estado funcional 17.1 vs. 0.6 ($p < 0.0001$) y comparada con placebo.⁴⁵

Probióticos

Inducen mejoría en la microbiota intestinal, favoreciendo la reducción de los niveles de amonio ($p = 0.04$). En un metaanálisis los probióticos mejoraron la condición de la EHM ($p < 0.0001$), así como la reducción de la progresión a EH manifiesta.^{46,47}

Otro beneficio de los probióticos es la mejoría en la función de barrera del intestino, reduciendo la traslocación bacteriana, inflamación y endotoxemia. Por tanto, parecen ser prometedores para el tratamiento de la EHM.⁴⁸ Mientras que al momento no hay estudios de buena calidad en comparación con lactulosa o rifaximina para la EH manifiesta.⁴⁹

Polietilenglicol (PEG)

Es un polímero no tóxico, no absorbible, usado como laxante osmótico, al momento no existe ningún ensayo del uso de PEG en EHM; sin embargo, se ha probado en EH manifiesta, junto con dosis baja o sin de lactulosa, sobre todo en pacientes que no pueden tolerar la lactulosa por efectos secundarios.¹⁵ En una revisión sistemática y metaanálisis, el PEG puede lograr una resolución más rápida de la EH manifiesta que la lactulosa en las primeras 24 horas con dosis de 2-4 litros ($p = 0.0000$) sin mayores efectos secundarios ($p = 0.222$).⁵⁰ En la tabla 1 se resumen los medicamentos utilizados para EH.

Trasplante fecal

Es una transferencia de materia fecal de una persona completamente sana a una persona con disbiosis intestinal (enemas, colonoscopia o mediante sonda naso-duodenal).⁵¹ Un ensayo clínico, de trasplante fecal (*Firmicutes*, *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae* y abundancia de proteobacterias, como *Enterobacteriaceae*) vs. controles, observaron mejoría en la función cognitiva, con reducción del número de hospitalizaciones por EH ($p = 0.03$).⁵² En otro ensayo controlado con placebo para asignar a 20 pacientes 1:1 (10 pacientes 15 cápsulas de microbiota fecal:placebo), se documentó que fue bien toleradas en pacientes con cirrosis y EH recurrente.⁵³

Tratamiento de la falla hepática aguda

Los pacientes no se benefician de las medidas anti-amonio, además, no existen recomendaciones

Tabla 1. Fármacos usados para el tratamiento de la encefalopatía hepática

Fármacos	Vía de administración	Dosis
Proteínas	Oral	- 1.2 -1.5 g/kg/día
Disacáridos no absorbibles (lactulosa)	Oral	- EH aguda 25 mL c/1-2 horas hasta 2-3 evacuaciones - Mantenimiento 10-30 g (15-45 mL) 2-4/día con metas de 2-3 evacuaciones/día
Rifaximina	Oral	- 1,200 mg (550 mg cada 12 horas/400 mg cada 8 horas)
L-ornitina L-aspartato	Intravenosa Oral	- 15-20 g/día - 6 g cada 8 horas
Zinc	Oral	- 50 a 400 mg cada día
Polietilenglicol 109 g	Oral	- 2 a 4 litros
AACR	Oral Intravenoso	- 0.24 g/kg de peso al día - 40 g o 1 g/kg al día/5% de glucosada
L-carnitina	Oral	- 500 mg cada 8 horas
Probióticos	Oral	Variable - 500 millones, 2 cápsulas al día - 420 mg por cápsula, cada 12 horas
Trasplante fecal	Oral Sonda nasoduodenal enema	15 cápsulas en 3 semanas/24 g de materia fecal - 100 mL de materia fecal - 90 mL con retención de 30 minutos

EH: Encefalopatía hepática; mL: mililitros; g: Gramos; kg: Kilogramos.

con buena evidencia para pacientes con EH en falla hepática aguda, por lo que la EASL recomienda diálisis con albúmina para mejorar la EH; sin embargo, se desconoce el pronóstico.²⁷ El recambio plasmático de alto volumen no mejoró la supervivencia en comparación con terapia estándar ($p = 0.75$), sólo mejoró las puntuaciones del score de falla orgánica (SOFA).⁵⁴ En otro metaanálisis, el sistema de recirculación de adsorción molecular (MARS) no mejoró la supervivencia en comparación con la terapia estándar.⁵⁵

Obliteración de las derivaciones porto-sistémicas

Las derivaciones > 8 mm o que tengan un área superficial > 83 mm² se asocian el desarrollo de EH.⁵⁶ En un estudio se observó que la embolización de estas derivaciones logró alcanzar 60% de

pacientes libres de EH hasta 100 días después.⁵⁷ Por lo que la EASL recomienda realizarla en pacientes con EH recurrente o persistente con MELD < 11 puntos.

Trasplante de hígado

La EH induce una mala calidad de vida, por lo que en pacientes con un estado final de la enfermedad y datos de EH mínima o manifiesta persistente o recurrente (sin respuesta a las medidas antiamonio) deben ser considerados para trasplante hepático, ya que es la única terapia de rescate con reversibilidad de la EH.^{27,58} Esto sobre todo cuando se evidencie descompensaciones resistentes a los tratamiento, MELD > 15, carcinoma hepatocelular u otras indicaciones de trasplante según criterios de cada centro.²⁷

Referencias bibliográficas

1. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology* 2014; 60: 715-735.
2. Tapper EB, Henderson JB, Parikh ND, et al. Incidence of and risk factors for hepatic encephalopathy in a population-based cohort of Americans with cirrhosis. *Hepatol Commun* 2019; 3: 1510-1519.
3. Saunders JB, Walters JR, Davies AP, et al. A 20-year prospective study of cirrhosis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981; 282: 263-266.
4. D'amico G, Morabito A, Pagliaro L, et al. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1986; 31: 468-475.
5. Weissenborn K, Heidenreich S, Ennen J, et al. Attention deficits in minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2001; 16: 13-19.
6. Campagna F, et al. The animal naming test: an easy tool for the assessment of hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2017; 66: 198-208.
7. Lauridsen MM, GrønkJær LL, Atkins JH, et al. Portosystemic Hepatic Encephalopathy Scores (PHES) differ between Danish and German healthy populations despite their geographical and cultural similarities. *Metab Brain Dis* 2024; 39 (6): 1149-1155.
8. Li SW. Psychometric hepatic encephalopathy score for diagnosis of minimal hepatic encephalopathy in China. *World J Gastroenterol* 2013; 19 (46): 8745.
9. Amodio P, et al. Spectral versus visual EEG analysis in mild hepatic encephalopathy. *Clin Neurophysiol* 1999; 110: 1334-1344.
10. Ortiz-Treviño JF, Kuljacha-Gastélum AL, Tovar-Durán A, et al. Stroop test, Quickstrop, and the 1-min animal naming test for minimal hepatic encephalopathy diagnosis: A multicenter study in Mexico. *Annals of Hepatology* 2024; 29 (6): 101531.
11. Ehrenbauer AF, Egge JFM, Gabriel MM, et al. Comparison of 6 tests for diagnosing minimal hepatic encephalopathy and predicting clinical outcome: A prospective, observational study. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 2024; 80 (2): 389-402.
12. Montoliu C, et al. 3-nitro-tyrosine as a peripheral biomarker of minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1629-1637.
13. Gairing SJ, Anders J, Kaps L, et al. Evaluation of IL-6 for stepwise diagnosis of minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Commun* 2022; 6 (5): 1113-1122.
14. Labenz C, et al. Raised serum interleukin-6 identifies patients with liver cirrhosis at high risk for overt hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 50: 1112-1119.
15. Quero Guillén JC, Herrerías Gutiérrez JM. Diagnostic methods in hepatic encephalopathy. *Clin Chim Acta* 2006; 365: 1-8.
16. Grover VB. Current and future applications of magnetic resonance imaging and spectroscopy of the brain in hepatic encephalopathy. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2969.
17. Patwardhan VR, et al. Serum ammonia is associated with transplant-free survival in hospitalized patients with acutely decompensated cirrhosis [corrected]. *J Clin Gastroenterol* 2016; 50: 345-350.
18. Shalimar, et al. Prognostic role of ammonia in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2019; 70: 982-994.
19. Bhatia V, Singh R, Acharya SK. Predictive value of arterial ammonia for complications and outcome in acute liver failure. *Gut* 2006; 55: 98-104.
20. Shetty A, Saab EG, Choi G. Social Impact of Hepatic Encephalopathy. *Clin Liver Dis* 2024; 28 (2): 273-285.
21. Gluud LL, Vilstrup H, Morgan MY. Non-absorbable disaccharides versus placebo/no intervention and lactulose versus lactitol for the prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 4: CD003044.
22. Prasad S, Dhiman RK, Duseja A, et al. Lactulose improves cognitive functions and health-related quality of life in patients with cirrhosis who have minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2007; 45 (3): 549-559.
23. Mittal VV, Sharma BC, Sharma P, et al. A randomized controlled trial comparing lactulose, probiotics, and L-ornithine L-aspartate in treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23 (8): 725-732.
24. Sidhu SS, Goyal O, Mishra BP, et al. Rifaximin improves psychometric performance and health-related quality of life in patients with minimal hepatic encephalopathy (the RIME Trial). *Am J Gastroenterol* 2011; 106 (2): 307-316.
25. Sharma P, Agrawal A, Sharma BC, et al. Prophylaxis of hepatic encephalopathy in acute variceal bleed: a randomized controlled trial of lactulose versus no lactulose. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26 (6): 996-1003.
26. Nardelli S, Gioia S, Faccioli J, et al. Hepatic encephalopathy-recent advances in treatment and diagnosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2023; 17 (3): 225-235.
27. Liver EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2022; 77 (3): 807-824.
28. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2010; 362 (12): 1071-1081.
29. Bureau C, Thabut D, Jezequel C, et al. The Use of Rifaximin in the Prevention of Overt Hepatic Encephalopathy After Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt: A Randomized Controlled Trial. *Ann Intern Med* 2021; 174 (5): 633-640.
30. Reiberger T, Hofer BS. The Baveno VII concept of cirrhosis recompensation. *Dig Liver Dis* 2023; 55 (4): 431-441.
31. Higuera-de-la-Tijera F, Velarde-Ruiz Velasco JA, RaOa-Garibay RH, et al. Current vision on diagnosis and comprehensive care in hepatic encephalopathy. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)* 2023; 88 (2): 155-174.

32. Nardelli S, Lattanzi B, Merli M, et al. Muscle Alterations Are Associated With Minimal and Overt Hepatic Encephalopathy in Patients With Liver Cirrhosis. *Hepatology* 2019; 70 (5): 1704-1713.
33. Liver EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol* 2019; 70 (1): 172-193.
34. Pisarek W. Minimal hepatic encephalopathy-diagnosis and treatment. *Prz Gastroenterol* 2021; 16 (4): 311-317.
35. Wang JY, Bajaj JS, Wang JB, et al. Lactulose improves cognition, quality of life, and gut microbiota in minimal hepatic encephalopathy: A multicenter, randomized controlled trial. *J Dig Dis* 2019; 20 (10): 547-556.
36. Dhiman RK, Thumburu KK, Verma N, et al. Comparative Efficacy of Treatment Options for Minimal Hepatic Encephalopathy: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18 (4): 800-812.e25.
37. Bajaj JS, Heuman DM, Wade JB, et al. Rifaximin improves driving simulator performance in a randomized trial of patients with minimal hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 2011; 140 (2): 478-487.e1.
38. Hayakawa Y, Tamaki N, Nakanishi H, et al. Add-on Therapeutic Effects of Rifaximin on Treatment-resistant Hepatic Encephalopathy. *Intern Med* 2023; 62 (7): 973-978.
39. He Q, Mao C, Chen Z, et al. Efficacy of L-ornithine L-aspartate for minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arab J Gastroenterol* 2024; 25 (2): 84-92.
40. Jain A, Sharma BC, Mahajan B, et al. L-ornithine L-aspartate in acute treatment of severe hepatic encephalopathy: A double-blind randomized controlled trial. *Hepatology* 2022; 75 (5): 1194-203.
41. Takuma Y, Nouse K, Makino Y, et al. Clinical trial: oral zinc in hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32 (9): 1080-1090.
42. Thumburu KK, Dhiman RK, et al. Comparative effectiveness of different pharmacological interventions for the treatment of minimal hepatic encephalopathy: a systematic review with network meta-analysis. *J Clin Exp Hepatol* 2017; 7: 6-7.
43. Gluud LL, Dam G, Les I, et al. Branched-chain amino acids for people with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (9): CD001939.
44. Swansson WD, Anderson BM, Yeoh SW, et al. Management of minimal and overt hepatic encephalopathy with branched-chain amino acids: a review of the evidence. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2023; 35 (8): 812-821.
45. Malaguarnera M, Gargante MP, Cristaldi E, et al. Acetyl L-carnitine (ALC) treatment in elderly patients with fatigue. *Arch Gerontol Geriatr* 2008; 46 (2): 181-190.
46. Zhao LN, Yu T, Lan SY, et al. Probiotics can improve the clinical outcomes of hepatic encephalopathy: An update meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015; 39 (6): 674-682.
47. Wibawa IDN, Mariadi IK, Shalim CP, et al. Efficacy of probiotics in the treatment of minimal hepatic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Hepatol* 2023; 9 (2): 146-153.
48. Redfield R, Latt N, Munoz SJ. Minimal Hepatic Encephalopathy. *Clin Liver Dis* 2024; 28 (2): 237-252.
49. Dalal R, McGee RG, Riordan SM, et al. Probiotics for people with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 2 (2): CD008716.
50. Li M, Zhang Z, Chen Q, et al. Comparative Effectiveness and Safety of Polyethylene Glycol Electrolyte Solution Versus Lactulose for Treatment of Hepatic Encephalopathy: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2022; 56 (1): 41-48.
51. Stripling J, Rodriguez M. Current Evidence in Delivery and Therapeutic Uses of Fecal Microbiota Transplantation in Human Diseases-Clostridium difficile Disease and Beyond. *Am J Med Sci* 2018; 356 (5): 424-432.
52. Bajaj JS, Kassam Z, Fagan A, et al. Fecal microbiota transplant from a rational stool donor improves hepatic encephalopathy: A randomized clinical trial. *Hepatology* 2017; 66 (6): 1727-1738.
53. Bajaj JS, Salzman NH, Acharya C, et al. Fecal Microbial Transplant Capsules Are Safe in Hepatic Encephalopathy: A Phase 1, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Hepatology* 2019; 70 (5): 1690-1703.
54. Larsen FS, Schmidt LE, Bernsmeier C, et al. High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure: An open randomised controlled trial. *J Hepatol* 2016; 64 (1): 69-78.
55. Bañares R, Ibañez-Samaniego L, Torner JM, et al. Meta-analysis of individual patient data of albumin dialysis in acute-on-chronic liver failure: focus on treatment intensity. *Therap Adv Gastroenterol* 2019; 12: 1756284819879565.
56. Praktijnjo M, Simón-Talero M, Römer J, et al. Total area of spontaneous portosystemic shunts independently predicts hepatic encephalopathy and mortality in liver cirrhosis. *J Hepatol* 2020; 72 (6): 1140-1150.
57. Laleman W, Simon-Talero M, Maleux G, et al. Embolization of large spontaneous portosystemic shunts for refractory hepatic encephalopathy: a multicenter survey on safety and efficacy. *Hepatology* 2013; 57 (6): 2448-2457.
58. Häussinger D, Dhiman RK, Felipo V, et al. Hepatic encephalopathy. *Nat Rev Dis Primers* 2022; 8 (1): 43.



Capítulo 33

**Diagnóstico, impacto clínico y tratamiento
de la sarcopenia en cirrosis**

33. Diagnóstico, impacto clínico y tratamiento de la sarcopenia en cirrosis

Dra. Sophia Eugenia Martínez Vázquez

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

Dra. Inés Osvely Méndez Guerrero

Investigadora en el Laboratorio de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Introducción

La evaluación de la masa muscular ha cobrado relevancia a partir de los estudios de composición corporal debido a la dificultad para interpretar una medición generalizada del cuerpo en las condiciones evolutivas de las enfermedades del hígado, como lo es el índice de masa corporal (IMC). Se sabe que la cirrosis hepática (CH) es una enfermedad desgastante desde el punto de vista nutricional y que la frecuencia de desnutrición está por arriba de 50%.^{1,2} La interferencia de la extravasación por hipoalbuminemia que provoca edema y ascitis hacen compleja la evaluación del estado de nutrición a partir de sólo el peso corporal, por lo que mediciones directas o indirectas de los principales compartimentos estructurales del cuerpo se han vuelto un reto que ha propuesto entender mecanismos como la sarcopenia y la fragilidad. En este capítulo desarrollaremos las formas válidas para medir, interpretar, conocer el impacto y proporcionar tratamiento a la sarcopenia en la evolución de la CH.

Diagnóstico

La sarcopenia ha recibido tanta atención en los últimos años que ha sido objeto de estudios y consensos a nivel mundial. La definición más reciente es la que se acordó por el grupo europeo de trabajo en sarcopenia del adulto mayor (EWGSOP, por sus siglas en inglés) en la que se establece como un desorden músculo esquelético progresivo y generalizado que se asocia con mayor probabilidad de eventos adversos como caídas, fracturas, discapacidad física y mortalidad.³ A partir de la

versión 10 del código CIE (ICD, por sus siglas en inglés) se reconoce como una enfermedad muscular prevenible, retardable, tratable y reversible, lo cual indica que existen una serie de acciones terapéuticas que se abordarán más adelante en dicho apartado, pero también es un problema de salud que se puede medir. En este último sentido, el mismo consenso de la EWGSOP recomienda que la confirmación diagnóstica se establezca a partir de la fuerza, la cantidad y calidad muscular, así como el desempeño físico, por lo que las formas válidas para medir cada una de ellas se presentan en la tabla 1. La medición de la cantidad de masa muscular con mayor precisión es la que se obtiene a través de un estudio de imagen, el más aceptado es el que se obtiene por la evaluación a nivel de la lumbar (L-3) por tomografía computarizada o por resonancia magnética.³ Por otro lado, la evaluación del estado de nutrición no debe hacerse solamente dirigida a la sarcopenia, sino al estado general; es decir, considerar a la sarcopenia como una manifestación de eventos. En la última década se han hecho esfuerzos por identificar de manera estandarizada los factores que demarcan el estado nutricional de personas con enfermedades crónicas que pueden agravarse, ya que se sabe que su estado nutricional contribuye incluso a la mortalidad. También en la tabla 1 se describen indicadores para la evaluación de la masa muscular con la perspectiva de caracterizar la desnutrición de acuerdo con los criterios GLIM.⁴ En la CH los mecanismos por los cuales se disminuye la masa muscular son múltiples y van desde

los relacionados al propio proceso de desnutrición, que se han reconocido como patrón en esta enfermedad (inflamación, alteraciones hormonales, malabsorción, hipermetabolismo, metabolismo alterado de nutrimentos como la gluconeogénesis, disbiosis intestinal), hasta periodos constantes de

ayuno. En particular, la ingestión disminuida de proteínas en la dieta está dada por la presencia de ascitis, incremento de la grelina, complicaciones como hipertensión portal y encefalopatía, pérdida del apetito y saciedad precoz, deficiencia de nutrimentos, restricción de sal.⁵⁻⁹

Tabla 1. Indicadores y pruebas alternas al estándar de referencia para la evaluación de la masa muscular

Indicador o prueba	Constructo que mide o evalúa	Punto de corte para hombres	Punto de corte para mujeres	Comentarios
Fuerza de agarre (a)	Fuerza muscular	< 27 kg indica baja fuerza musculara	< 16 kg indica baja fuerza muscular	Se hace con dinamómetro calibrado, preferente profesional
Prueba de sentado-parado (a)	Desempeño muscular	> 15 segundos para 5 levantamientos indican bajo desempeño	> 15 segundos para 5 levantamientos indican bajo desempeño	Usar silla a altura estándar (50 cm del piso)
Masa apendicular esquelética (a)	Cantidad de masa muscular	< 20 kg indica baja cantidad de masa muscular	< 15 kg indica baja cantidad de masa muscular	Para población mexicana usar la fórmula al calce* o bien usar el valor de la masa muscular esquelética de la BIA+
Índice de masa apendicular esquelética/ talla 2* (b)	Cantidad de masa muscular	< 7 kg/m ² denota baja cantidad de masa muscular	< 5.5 kg/m ² denota baja cantidad de masa muscular	Para población mexicana, usar la fórmula al calce y dividir entre la talla 2. Usar los mismos puntos de corte si se usa la BIA+
Velocidad de marcha (a)	Desempeño muscular	< 0.8 m/segundo indica bajo desempeño	< 0.8 m/segundo indica bajo desempeño	Revisar que el piso esté liso, sin bordes
Batería SPPB (a)	Desempeño muscular	≤ 8 puntos denota bajo desempeño	≤ 8 puntos denota bajo desempeño	Realizar la batería completa validada para población mexicana: Guía_InstrumentosEvaluacion_2022_31oct.pdf
TUG (a)		> 20 segundos	> 20 segundos	
Prueba de longitud de caminata 400 m (a)	Desempeño muscular	No completar en > 6 min indica bajo desempeño	No completar en > 6 min indica bajo desempeño	Hay diversas pruebas de caminata, revisar puntos de corte para cada una
Índice de masa libre de grasa (b)	Cantidad de masa muscular	<17 kg/m ² indica baja cantidad de masa muscular	< 14.1 kg/m ² indica baja cantidad de masa muscular	Usar la masa muscular libre de grasa de la BIA+
Masa magra apendicular o esquelética (b)	Cantidad de masa muscular	< 21.4 kg indica baja cantidad de masa muscular	> 14.1 kg indica baja cantidad de masa muscular	Usar la masa o tejido esquelético magro de la BIA+
Masa magra apendicular ajustada por IMC (b)	Cantidad de masa muscular	< 0.725 kg/IMC indica baja cantidad de masa muscular	< 0.591 kg/IMC indica baja cantidad de masa muscular	Usar la masa o tejido esquelético magro de la BIA+ y dividir entre el IMC

a) Recomendaciones de la EWGSOP para sarcopenia; **b)** Recomendaciones de criterios GLIM para masa muscular. * Masa muscular esquelética apendicular = 0.215 x circunferencia de pantorrilla (cm) + 0.093 x fuerza de agarre (kg) + 3.637 x género + 0.112 (+1 cuando es hombre) x talla (cm) - 16.449 (Ramírez E, Enríquez-Reyna MC, Garza-Sepúlveda C, et al. Puntos de corte y validación de una ecuación antropométrica para estimar la masa muscular, en el estudio de la sarcopenia en población mexicana. *Salud Pública de México* 2015, 57 (6): 485-486) + BIA = impedancia bioeléctrica.

Se ha propuesto una estimación relativamente sencilla derivada de la impedancia bioeléctrica conocida como el ángulo de fase. Esta se basa en el tamaño e integridad de la membrana celular, reflejando la dinamicidad celular en la progresión de algunas enfermedades. Se puede utilizar para vigilar el estado nutricional de los pacientes, aunque tiene la desventaja de hacer una mala estimación si el estado de hidratación está alterado, como en el caso del edema severo o ascitis.¹⁰ En algunos estudios se ha evaluado su valor pronóstico con la presencia de encefalopatía, así como mortalidad por esta enfermedad (HR = 2.15 IC95% 1.18-3.92, $p = 0.001$) tomando como punto de corte el ángulo de fase de 4.9, que indica un mal pronóstico.^{11,12}

Impacto clínico

La sarcopenia se ha descrito como un factor pronóstico para las comorbilidades y la mortalidad de la CH.¹³⁻¹⁵ Uno de los estudios multicéntricos más relevantes que han evaluado este fenómeno en pacientes con cirrosis es el de Zeng y cols., quienes en casi 500 personas evaluaron de forma prospectiva la sarcopenia usando el método de índice de masa muscular esquelética medida con tomografía computarizada en L-3. Pudieron estimar que la sarcopenia triplica o cuadruplica el riesgo de mortalidad con MELD > 14 puntos (RR = 4.310, 95% CI 2.091-8.882, $P < 0.001$) o *Child-Pugh C* (RR = 3.08, IC95% 1.51-6.26, $p = 0.002$) describiendo también que la población con sarcopenia tuvo otros marcadores como la albúmina más bajos, así como el IMC, tiempos de protrombina más alargados, mayor deterioro de la función hepática y mayor número de complicaciones severas de la enfermedad.¹⁵ Un metaanálisis realizado con 22 estudios en los que se evaluó la sarcopenia también con la referencia del índice de masa muscular esquelética a nivel de L-3, concluyó que la frecuencia de sarcopenia en esta población es casi de 40%, que la probabilidad acumulada de supervivencia es de alrededor de 30% conforme a la edad y al género y que conforme se recupera, cada centímetro cuadrado de

masa muscular ajustada por la estatura, se asocia con disminución en el riesgo de mortalidad entre 3-12%.¹⁴

Tratamiento

Las opciones para el manejo de la sarcopenia deben basarse en una comprensión de la fisiopatología.¹⁶ Hasta el momento, no hay medicamentos autorizados para la sarcopenia porque las vías inicialmente prometedoras hasta la fecha no han sido respaldadas por hallazgos de ensayos controlados aleatorios bien realizados. Sin embargo, se ha reconocido el papel mecanicista de los aumentos relacionados con la testosterona¹⁷⁻¹⁹ y la hormona del crecimiento en la síntesis de proteínas y la masa muscular en la cirrosis, así como la regulación de la hiperamonemia mediante la regulación de moléculas relacionadas con disminución de la síntesis de proteínas y un aumento de la proteólisis autofágica, como la miostatina,^{16,20,21} siendo dianas terapéuticas con potencial a mayor investigación.

Debido a que la dieta y la disminución de ejercicio físico son los factores clave relacionados con la sarcopenia, se abordan como debe ser su recomendación haciendo énfasis que ambas estrategias para aumentar su eficiencia es esencial que se realicen de forma paralela.

Tratamiento nutricional

Todos los pacientes con enfermedad hepática deben recibir especial atención en su tratamiento nutricional, para prevenir y tratar la sarcopenia, debido a que la desnutrición es la consecuencia del suministro insuficiente de proteínas y energía.

Energía

Cuando esté disponible, se debe utilizar calorimetría indirecta para determinar el gasto energético en reposo. Debido a su baja disponibilidad, existen diversas aproximaciones utilizando ecuaciones de predicción, las cuales tienen grandes limitaciones cuando existe presencia de ascitis u obesidad sarcopénica y se ha demostrado en este contexto

que tienden a subestimar las necesidades energéticas de esta población.²² Las recomendaciones de energía por las principales sociedades internacionales, establecen una ingesta energética de 30-40 kcal/kg/día. Sin embargo, es importante individualizar este aporte de acuerdo con el escenario clínico, considerando un rango aceptable de 30-35 kcal/kg/día en pacientes sin desnutrición y de 35-40 kcal/kg/día en pacientes con sarcopenia.^{2,5,23}

Para el cálculo de las necesidades nutricionales en pacientes sin retención hídrica se utiliza el peso actual, mientras que en presencia de ascitis o edema se usa el peso ideal o seco que corresponde a la corrección del peso posterior a paracentesis o el registrado antes de presentar retención hídrica. Si no está disponible, se calcula restando un porcentaje del peso, basado en la gravedad de la ascitis (leve, 5%; moderada, 10%; grave, 15%), con una resta adicional de 5% si hay edema bilateral en miembros inferiores.²⁴

Macronutrientes (proteína, carbohidratos y lípidos)

La ingesta de proteínas no debe restringirse en la cirrosis descompensada, la recomendación va de 1.2-1.5 g/kg/día, y se recomienda una mayor ingesta en los pacientes críticos. En cuanto a la recomendación de carbohidratos, deben aportar de 45-65% de kilocalorías diarias mientras que los lípidos cubren la energía restante.^{23,25}

Suplementación

El estado hipermetabólico que conlleva la CH frecuentemente ocasiona que la ingesta dietética no sea suficiente para mantener los requerimientos energéticos. En este escenario clínico las fórmulas de aminoácidos de cadena ramificada (valina, leucina e isoleucina) tienen evidencia de beneficios en esta población. Recientemente, un metaanálisis de Cochrane con 16 ensayos clínicos y 827 pacientes, concluyó que la suplementación de aminoácidos de cadena ramificada es útil para el tratamiento de la encefalopatía hepática, no encontrando beneficio mayor al alcanzar los requerimientos de energía y

proteína para el aumento muscular.²⁶ Aunque no existe un consenso general, las dosis probadas de aminoácidos de cadena ramificada van de 0.15-0.25 g/kg (8-20 g/día).²⁷

Las fórmulas hipercalóricas e hiperproteicas son una alternativa para lograr los requerimientos de los pacientes cuya ingesta oral no satisface la demanda energética, ya que mejoran el balance nitrogenado, la masa y fuerza muscular, además de que es posible utilizarlas vía oral y enteral.²⁸

Otras estrategias

Existen estrategias que se han utilizado para minimizar el ayuno. Tal es el caso del uso de una colación nocturna (*Last evening snack* [LES], por sus siglas en inglés), la cual mejora el metabolismo al optimizar el estado de nutrición debido a que los periodos de ayuno serán menores e inducirá en menor medida la gluconeogénesis, mejorando la utilización de sustratos.^{29,30}

Ejercicio

El ejercicio físico es actualmente la terapia más eficaz para frenar el avance de la sarcopenia, siendo el ejercicio de resistencia el tratamiento de primera línea. Las intervenciones de entrenamiento físico supervisadas y organizadas con precisión tienen como objetivo prevenir la atrofia muscular, promover el crecimiento muscular y, en última instancia, mantener las funciones musculares.³¹

En pacientes con CH existen ensayos pequeños que han informado mejoras significativas en la salud muscular (masa, fuerza, capacidad funcional), calidad de vida, fatiga y reducciones en el gradiente de presión venosa hepática, sin eventos adversos; estos estudios se han centrado en estudiar población compensada de la enfermedad y con periodos de tiempo relativamente pequeños (8-12 semanas).³²⁻³⁵ Hacen falta estudios en pacientes descompensados; sin embargo, para las personas que viven con una enfermedad crónica, los programas de ejercicios programados generalmente están estructurados para incluir un calentamiento (5-10 minutos),

una fase de ejercicio con componentes de ejercicios aeróbicos y de resistencia (20-60 minutos; para pacientes gravemente descondicionados, esto se puede realizar con descansos, a medida que su estado físico mejora, puede volverse continuo) y una fase de enfriamiento que incluye entrenamiento de flexibilidad y equilibrio (5-10 minutos).³⁶

La prescripción de ejercicios que se proporciona a cada paciente sigue los principios FITT: frecuencia, intensidad, tiempo y tipo de ejercicio.³⁶ La tabla 2 muestra los componentes y las características para su prescripción.

Conclusión

La sarcopenia es un fenómeno de desnutrición en las personas que presentan cirrosis hepática con alta frecuencia el cual, de no ser tratado, tajantemente marca un mal pronóstico en el curso clínico de la enfermedad.

Tanto la detección como el tratamiento deben hacerse de manera temprana para evitar la gravedad de las complicaciones de la enfermedad, así como impactar en una mejor expectativa de calidad de vida.

Tabla 2. Prescripción de ejercicio físico utilizando el acrónimo FITT

Característica	Aeróbico	Resistencia	Flexibilidad y equilibrio
Frecuencia	Comenzar con 4 días a la semana	2 o más días/semana en días no consecutivos	2 o más días/semana
Intensidad	Moderada 5-6 en una escala de Borg de 10 puntos * Debe pasar la prueba del habla	Utilizar una pesa o una banda de resistencia, de modo que sea necesario descansar después de 10-15 repeticiones (una "serie"). Cuando pueda completar fácilmente 3 series de 10-15 repeticiones, aumente la rigidez de la banda de resistencia o del peso	Estiramientos hasta sentir una sensación de tirantez o una ligera molestia
Tiempo	Con muy poca condición física comenzar caminando 1 minuto, descansar 1 minuto y luego repetir durante un tiempo total de 5 minutos. Aumentar gradualmente el tiempo de caminata y disminuir el tiempo de descanso. Aumentar hasta 40 minutos en cada sesión Objetivo: 150 minutos por semana	Dividir los 7 grupos musculares principales. Comenzar con 3-4 ejercicios por sesión, haciendo 1 serie de 10-15 repeticiones Objetivo: Aumentar a los 7 ejercicios por día, haciendo 3 series de 10-15 repeticiones	1 serie de 3 repeticiones. Los estiramientos se pueden mantener durante 30-60 segundos Objetivo: 1 serie de 3 repeticiones (5-10 min)
Tipo	Caminar (en espacios interiores o exteriores) para mejorar la funcionalidad general. El paciente puede seleccionar otras actividades (por ejemplo, andar en bicicleta, máquina elíptica)	Actividades de entrenamiento con pesas progresivas o ejercicios de fortalecimiento funcional, como subir escaleras	Ejercicios de estiramiento y equilibrio dirigidos a los músculos grandes de la parte superior e inferior del cuerpo

Adaptado de: Tandon, et al. *Journal of Hepatology* 2018.

Referencias bibliográficas

1. Ghufuran A. Nutrition in Chronic Liver Disease: A Point-of-Care Review. *Nutrition in Clinical Practice* 2020; 35 (2): 211-217.
2. Merli M, Berzigotti A, Zelber-Sagi S, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *Journal of Hepatology* 2019; 70 (1): 172-193.
3. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing* 2019; 48 (1): 16-31.
4. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition-A consensus report from the global clinical nutrition community. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 2019; 10 (1): 207-217.
5. Bischoff SC, Bernal W, Dasarathy S, et al. ESPEN Practical Guideline: clinical nutrition in liver disease. *Nutrición Hospitalaria* 2022; 39 (2): 434-472.
6. Hammad A, Kaido T, Aliyev V, et al. Nutritional Therapy in Liver Transplantation. *Nutrients* 2017; 9 (10): 1126.
7. Juakiem W, Torres DM, Harrison SA. Nutrition in cirrhosis and chronic liver disease. *Clinics in Liver Disease* 2014; 18 (Issue 1): 179-190.
8. Plauth M, Bernal W, Dasarathy S, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. *Clinical Nutrition* 2019; 38 (2): 485-521.
9. Traub J, Reiss L, Aliwa B, et al. Malnutrition in patients with liver cirrhosis. *Nutrients* 2021; 13 (Issue 2): 1-19.
10. Casirati A, Crotti S, Raffaele A, et al. The use of phase angle in patients with digestive and liver diseases. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders* 2023; 24 (3): 503-524.
11. Ruiz-Margáin A, Macías-Rodríguez RU, Duarte-Rojo A, et al. Malnutrition assessed through phase angle and its relation to prognosis in patients with compensated liver cirrhosis: A prospective cohort study. *Digestive and Liver Disease* 2015; 47 (4): 309-314.
12. Ruiz-Margáin A, Macías-Rodríguez RU, Ampuero J, et al. Low phase angle is associated with the development of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *World Journal of Gastroenterology* 2016; 22 (45): 10064-10070.
13. Lai JC, Tandon P, Bernal W, et al. Malnutrition, Frailty, and Sarcopenia in Patients With Cirrhosis: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 2021; 74 (3): 1611.
14. Tantai X, Liu Y, Yeo YH, et al. Effect of sarcopenia on survival in patients with cirrhosis: A meta-analysis. *Journal of Hepatology* 2022; 76 (3): 588-599.
15. Zeng X, Shi ZW, Yu JJ, et al. Sarcopenia as a prognostic predictor of liver cirrhosis: a multicentre study in China. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 2021; 12 (6): 1948.
16. Dasarathy S. Myostatin and beyond in cirrhosis: all roads lead to sarcopenia. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 2017; 8 (6): 864-869.
17. Chrysavgis L, Adamantou M, Angelousi A, et al. The association of testosterone with sarcopenia and frailty in chronic liver disease. *European Journal of Clinical Investigation* 2024; 54 (2).
18. Dasarathy S, Mullen KD, Dodig M, et al. Inhibition of aromatase improves nutritional status following portacaval anastomosis in male rats. *Journal of Hepatology* 2006; 45 (2): 214-220.
19. Deng N, Mallepally N, Peng FB, et al. Serum testosterone levels and testosterone supplementation in cirrhosis: A systematic review. *Liver International* 2021; 41 (10): 2358-2370.
20. Elkina Y, von Haehling S, Anker SD, et al. The role of myostatin in muscle wasting: An overview. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 2011; 2 (3): 143-151.
21. García PS, Cabbabe A, Kambadur R, et al. Elevated Myostatin Levels in Patients with Liver Disease. *Anesthesia & Analgesia* 2010; 111 (3): 707-709.
22. Eslamparast T, Vandermeer B, Raman M, et al. Are predictive energy expenditure equations accurate in cirrhosis? *Nutrients* 2019; 11 (Issue 2).
23. Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2018.
24. Mendez-Guerrero O, Carranza-Carrasco A, Chi-Cervera LA, et al. Optimizing nutrition in hepatic cirrhosis: A comprehensive assessment and care approach. *World Journal of Gastroenterology* 2024; 30 (10): 1313.
25. Montagnese S, Rautou PE, Romero-Gómez M, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatic encephalopathy. *Journal of Hepatology* 2022; 77 (3).
26. Gluud LL, Dam G, Les I, et al. Branched-chain amino acids for people with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015; 2015 (Issue 2).
27. Ruiz-Margáin A, Macías-Rodríguez RU, Ríos-Torres SL, et al. Effect of a high-protein, high-fiber diet plus supplementation with branched-chain amino acids on the nutritional status of patients with cirrhosis. *Revista de Gastroenterología de México* 2016.
28. Chapman B, Wong D, Sinclair M, et al. Reversing malnutrition and low muscle strength with targeted enteral feeding in patients awaiting liver transplant: A randomized controlled trial. *Hepatology* 2024.
29. Yamanaka-Okumura H, Nakamura T, Takeuchi H, et al. Effect of late evening snack with rice ball on energy metabolism in liver cirrhosis. *European Journal of Clinical Nutrition* 2006; 60 (9): 1067-1072.
30. Leoni L, Valoriani F, Barbieri R, et al. Unlocking the Power of Late-Evening Snacks: Practical Ready-to-Prescribe Chart Menu for Patients with Cirrhosis. *Nutrients* 2023; 15 (15): 1-14.
31. Hurst C, Robinson SM, Witham MD, et al. Resistance exercise as a treatment for sarcopenia: prescription and delivery. *Age and Ageing* 2022; 51 (2): afac003.
32. Berzigotti A, Albillos A, Villanueva C, et al. Effects of an intensive lifestyle intervention program on portal hypertension in patients with cirrhosis and obesity: The SportDiet study. *Hepatology* 2017; 65 (4): 1293-1305.
33. Hiraoka A, Michitaka K, Kiguchi D, et al. Efficacy of branched-chain amino acid supplementation and walking exercise for preventing sarcopenia in patients with liver cirrhosis.

European Journal of Gastroenterology & Hepatology 2017; 29 (12): 1416-1423.

34. Macías-Rodríguez RU, Ilarraza-Lomelí H, Ruiz-Margáin A, et al. Changes in Hepatic Venous Pressure Gradient Induced by Physical Exercise in Cirrhosis: Results of a Pilot Randomized Open Clinical Trial. *Clinical and Translational Gastroenterology* 2016; 7 (7): e180.

35. Román E, García-Galcerán C, Torrades T, et al. Effects of an Exercise Programme on Functional Capacity, Body Composition and Risk of Falls in Patients with Cirrhosis: A Randomized Clinical Trial. *PLOS ONE* 2016; 11 (3): e0151652.

36. Tandon P, Ismond KP, Riess K, et al. Exercise in cirrhosis: Translating evidence and experience to practice. *Journal of Hepatology* 2018; 69 (5): 1164-1177.



Capítulo 34

**Manejo de la lesión renal aguda en el paciente
con cirrosis**

34. Manejo de la lesión renal aguda en el paciente con cirrosis

Dra. Valeria Michelle Fernández Garibay

Dra. Itzayana Rodríguez Antonio

Dr. Norberto C. Chávez Tapia

Clínica de Enfermedades Digestivas y Obesidad, Fundación Clínica Médica Sur, Ciudad de México

Introducción

La lesión renal aguda (LRA) representa una complicación frecuente y potencialmente mortal en pacientes con cirrosis descompensada, con una incidencia de 60% en hospitalizados¹ y de 30% en pacientes ambulatorios.² Los episodios repetidos de LRA aumentan la mortalidad³ y el riesgo de progresión a enfermedad renal crónica.⁴

El involucro de diversos factores como el estado de función hepática, renal y cardiovascular, así como la presencia de comorbilidades e infecciones, el uso de fármacos nefrotóxicos y el estado de volemia, se relacionan con la susceptibilidad.¹

Es importante que los médicos de primer contacto que se enfrentan a pacientes con cirrosis, conozcan esta entidad ya que, el pronóstico se asocia al reconocimiento temprano y al manejo adecuado basado en evidencia científica.

Fisiopatología y prevención

Existen alteraciones hemodinámicas que generan deterioro de la perfusión renal en los pacientes con cirrosis. Estas ocurren debido al aumento de la presión portal (ocasionada por la fibrosis extensa del parénquima hepático) y a la producción de vasodilatadores como el óxido nítrico y el monóxido de carbono. Como resultado, se promueve la vasodilatación arterial esplácnica,⁵ la redistribución del flujo sanguíneo y la disminución en el volumen arterial efectivo, con consecuencias deletéreas a nivel renal.⁶

Adicionalmente, existe activación de mecanismos compensatorios como el sistema renina-angiotensina-aldosterona, el sistema nervioso simpático y la arginina-vasopresina. A medida que la cirrosis progresa, estos mecanismos promueven mayor hipoperfusión renal y provocan LRA.⁷

Las infecciones bacterianas, particularmente la peritonitis bacteriana espontánea, son el principal factor de riesgo para el desarrollo de LRA en pacientes con cirrosis.⁸ Durante los eventos de infección se produce un estado de inflamación sistémica,⁹ que desencadena liberación de patrones moleculares asociados a patógenos y patrones moleculares asociados a daño, activación de células inmunitarias innatas circulantes,⁶ liberación de citocinas proinflamatorias (interleucina 6, interleucina 8, factor de necrosis tumoral α y proteína C-reactiva) y especies reactivas de oxígeno. Esto resulta en el aumento de mediadores vasodilatadores, que exacerban las alteraciones hemodinámicas previamente comentadas.¹⁰

Existen otros factores involucrados en el desarrollo de la LRA en pacientes con cirrosis como la cardiomiopatía cirrótica (en la que existe una reducción del gasto cardíaco e incapacidad para aumentarlo en respuesta al estrés),¹¹ y la retención de sodio y agua libre cuando existe ascitis y edema (con mayor vasoconstricción renal y disminución en la tasa de filtrado glomerular [TFG]).¹²

Estas son algunas de las medidas preventivas para el desarrollo de LRA en pacientes con cirrosis:¹

- Mantener un estado de euvolemia y valorar la suspensión de diuréticos o laxantes en estados de hipovolemia.
- Monitorizar la carga de fármacos nefrotóxicos y el ajuste correcto a las dosis de medicamentos con metabolismo renal.
- Iniciar cobertura antibiótica en pacientes con sangrado variceal y peritonitis bacteriana espontánea.
- Durante las paracentesis de alto volumen (más de 5 litros de ascitis en una sola sesión), administrar albúmina humana al 20-25%, en una dosis de 6-8 gramos por cada litro drenado para prevenir el

síndrome de disfunción circulatoria posparacentesis, un precipitante de la LRA.

- Después del diagnóstico de peritonitis bacteriana espontánea, además de iniciar cobertura antibiótica, se debe administrar albúmina de forma conjunta.

Definición de lesión renal aguda en pacientes con cirrosis

De acuerdo con la Iniciativa de Calidad de Enfermedades Agudas y el Club Internacional de Ascitis, la LRA en cirróticos se define con los criterios del *Kidney Disease Improving Global Outcomes* como: un valor de creatinina sérica ≥ 0.3 mg/dL en 48 horas o un aumento de $\geq 50\%$ del valor basal conocido en los 7 días previos.¹ Cuando no disponemos de un valor de creatinina sérica de los 7 días previos, es válido utilizar el valor de los últimos 3-12 meses como referencia.⁷

La Asociación Estadounidense para el Estudio de Enfermedades Hepáticas¹³ recomienda que en pacientes con cirrosis se clasifique en las siguientes etapas:

Etapas 1: Aumento de la creatinina sérica ≥ 0.3 mg/dL o aumento ≥ 1.5 a 2 veces con respecto al valor basal. Se determina como 1a cuando la creatinina sérica ≤ 1.5 mg/dL o 1b con creatinina sérica ≥ 1.5 mg/dL.

Etapas 2: Aumento de 2-3 veces con respecto a la creatinina sérica inicial.

Etapas 3: Creatinina sérica ≥ 4 mg/dL con un aumento súbito de ≥ 0.3 mg/dL o > 3 veces o necesidad de inicio de terapia de reemplazo renal.

El uso del volumen urinario como criterio diagnóstico no se acepta universalmente, ya que los pacientes cirróticos pueden presentar oliguria a pesar de una TFG normal; además de que este se afecta con la administración de diuréticos y suele ser difícil de cuantificar correctamente.¹⁴ Por otro lado, la medición de creatinina sérica tiene ciertas limitaciones, ya que subestima la función renal en cirrosis por factores como alteración en la producción de creatina,⁷ masa muscular disminuida, género femenino, secreción tubular renal de creatinina, aumento del volumen de distribución en estados de sobrecarga hídrica, transfusiones de sangre de gran volumen e hiperbilirrubinemia.¹⁵

En la actualidad algunos biomarcadores sirven como herramientas auxiliares en la estimación de la TFG y pueden ser útiles para diferenciar el síndrome hepatorenal (SHR) de otras etiologías.¹⁶ Por ejemplo, los niveles elevados de cistatina C preceden a los cambios en la creatinina sérica por 48 horas, no se afectan por factores como la edad y funcionan como un marcador pronóstico y de diagnóstico temprano.¹⁷ La lipocalina asociada a gelatinasa neutrófila permite diferenciar necrosis tubular aguda de otras causas de LRA y predecir respuesta a terlipresina con un punto de corte de > 220 ng/mL.¹⁸

Etiologías principales

Establecido el diagnóstico de LRA, se deben explorar las etiologías subyacentes: prerenales, intrínsecas o posrenales.⁷ Todos los tipos de LRA pueden presentarse en pacientes con cirrosis. Las tres causas principales de LRA en pacientes con cirrosis son la hipovolemia, la necrosis tubular aguda y el SHR:

- La hipovolemia representa 50% de los episodios y ocurre por pérdida del volumen circulante asociado a deshidratación, diuresis o pérdidas gastrointestinales. La mayoría de los casos pueden resolverse con la expansión de volumen.⁶
- La necrosis tubular aguda representa 25% de los casos, se asocia a vasoconstricción renal intensa y a eventos de inflamación sistémica que cursan con hipoxia renal sostenida. Esta se trata típicamente con medidas de soporte y una reposición hídrica menos agresiva.¹⁹
- El SHR ocurre en pacientes con enfermedad hepática avanzada con tres características principales: **1.** Marcada reducción de la TFG en ausencia de daño renal en la histología; **2.** Potencial reversibilidad con terapia farmacológica o trasplante de hígado, y **3.** Asociación con otras fallas orgánicas (hepática, cardiovascular, hematológica).⁶ Este síndrome puede presentarse de forma concomitante con lesión tubular, proteinuria o enfermedad renal crónica preexistente.

Manejo de la lesión renal aguda en pacientes con cirrosis

Evaluación inicial

Durante la evaluación inicial se debe interrogar sobre uso de fármacos nefrotóxicos, diuréticos, vasodilatadores, betabloqueadores, laxantes, medios de contraste, infecciones, sangrado y pérdidas gastrointestinales.²⁰ Sin importar la etapa, todos los diuréticos, betabloqueadores y nefrotóxicos potenciales deben retirarse y la lactulosa debe ajustarse para prevenir diarrea. Se debe realizar una evaluación integral del estado de volemia e iniciar reanimación hídrica guiada por metas mediante el uso de cristalooides. En caso de sangrado gastrointestinal, se recomienda considerar la transfusión de hemoderivados de acuerdo con los umbrales establecidos. La peritonitis bacteriana espontánea es la causa más común de SHR-LRA, por lo que debe descartarse, así como otras infecciones como la neumonía, infecciones de vías urinarias e infecciones de la piel y tejidos blandos. Asimismo, se recomienda realizar un examen general de orina que evalúe la presencia de hematuria, proteinuria o sedimentos anormales, para descartar diagnósticos diferenciales.¹

Reto de albúmina

Debido a sus propiedades oncóticas relacionadas a la expansión de volumen y a sus propiedades antiinflamatorias, la albúmina es una pieza clave del manejo en aquellos pacientes con LRA >1a.²¹ Un reto intravenoso con albúmina a una dosis diaria de 1 gramo por kilogramo de peso (dosis máxima 100 gramos/día) durante 2 días permite mejorar el estado hemodinámico y determinar si existe SHR.²² Se considera una respuesta completa al reto de albúmina cuando la creatinina sérica disminuye a 0.3 mg/dL de la cifra basal. Una respuesta parcial ocurre cuando existe una disminución de etapa de LRA con creatinina sérica ≥ 0.3 mg/dL del basal.²³ Los pacientes con LRA > 1a que reciben albúmina y revierten a LRA 1a o que tienen respuesta completa después de 2 días se consideran respondedores. Los no respondedores deben recibir una evaluación adicional

para determinar si cumplen con criterios para SHR-LRA.²³ El uso de albúmina debe monitorizarse para prevenir la sobrecarga de volumen.²⁴ Para aquellos pacientes que no cumplen con los criterios de SHR, el tratamiento debe dirigirse al fenotipo de LRA específico.²³ En la figura 1 se muestra una adaptación del algoritmo validado para el manejo de lesión renal aguda en pacientes con cirrosis de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado.^{25,26}

Criterios diagnósticos del síndrome hepatorenal

El SHR se define bajo los siguientes criterios:^{6,7}

Síndrome hepatorenal-lesión renal aguda (SHR-LRA):

- **Diagnóstico de LRA:** Aumento de la creatinina sérica ≥ 0.3 mg/dL en 48 horas o aumento de la creatinina sérica ≥ 1.5 veces (aumento de > 50%) del valor basal dentro de 7 días.
- Falta de respuesta al retiro de diuréticos y al reto de 2 días con albúmina 20-25% a una dosis de 1 g/kg/día (dosis máxima 100 g/día).
- Cirrosis con ascitis.
- Ausencia de choque.
- Sin evidencia de uso reciente de fármacos nefrotóxicos o vasodilatadores.
- Sin datos de daño renal estructural (ausencia de proteinuria > 500 mg/día, ausencia de hematuria > 50 eritrocitos por campo de alta potencia y hallazgos normales en la ecografía renal).

Síndrome hepatorenal-enfermedad renal aguda (SHR-No-LRA):

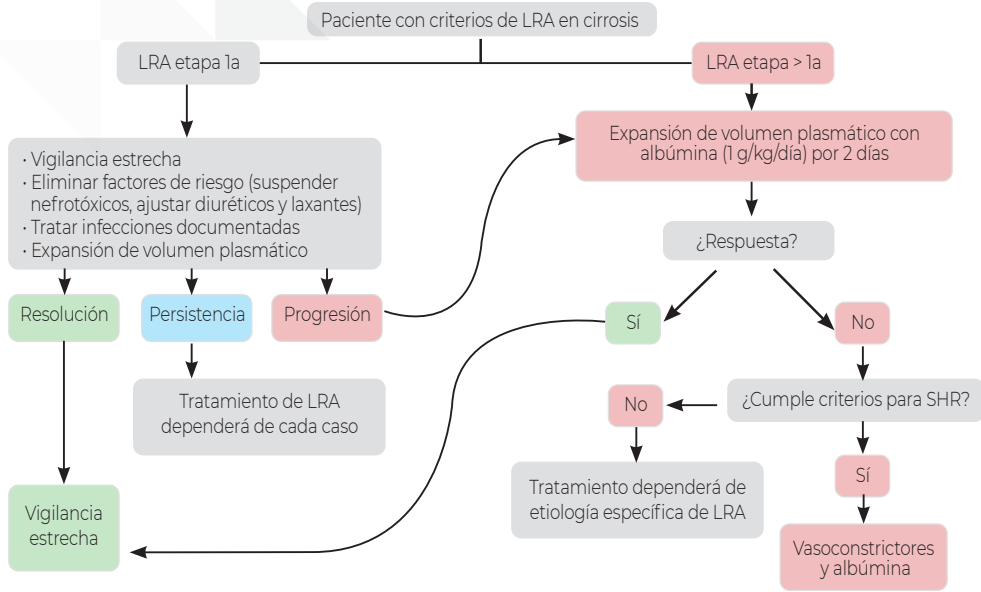
SHR-enfermedad renal aguda:

- TFG estimada < 60 mL/min/1.73 m² durante < 3 meses en ausencia de otras causas potenciales de enfermedad renal.
- Aumento de la creatinina sérica ≥ 1.5 veces (aumento de 50%) del valor basal en 3 meses (use el valor de creatinina dentro de los 3 meses anteriores que está más cerca de la presentación como valor basal).

SHR-enfermedad renal crónica:

- TFG < 60 mL/min/1.73 m² para ≥ 3 meses en ausencia de otras causas potenciales de enfermedad renal.

Figura 1. Algoritmo para el manejo de LRA en pacientes con cirrosis



Abreviaturas: LRA: Lesión renal aguda; SHR: Síndrome hepatorenal.

Adaptado de: Angeli P, et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2018; 69 (2): 406-460.

Manejo del síndrome hepatorenal

Una vez que se establece el diagnóstico de SHR, en pacientes con SHR-LRA > 1a, el uso de albúmina (que mejora el volumen arterial efectivo e incrementa la contractilidad cardíaca y el volumen latido) junto con vasoconstrictores (que contrarrestan la vasodilatación arterial esplácnica) son la piedra angular del tratamiento.⁶

La dosis de albúmina, aunque no bien establecida, debe ajustarse a 20-40 gramos diarios en el SHR-LRA.²¹ La terlipresina, un agonista del receptor de vasopresina V1a, es el vasoconstrictor de elección, pues la evidencia de ensayos clínicos aleatorizados han demostrado que su uso junto con albúmina es eficaz para la reversión del SHR-LRA.²² En 2021, el ensayo CONFIRM demostró que la terlipresina aumenta las tasas de reversión del SHR y disminuye la necesidad de terapia de reemplazo renal

y de trasplante renal, aunque sin beneficio en mortalidad a 90 días.²⁴ La terlipresina se utiliza a dosis intravenosa de 1-2 mg en bolo cada 6 horas durante 14 días y se suspende si no existe respuesta al día 3-4.⁷ La infusión continua de terlipresina a dosis de 2 mg al día tiene la misma eficacia que la administración por bolos, con una menor tasa de eventos adversos.²⁷ La mayoría de los efectos secundarios incluyen diarrea, dolor abdominal, sobrecarga circulatoria y complicaciones cardiovasculares de tipo isquémicas.²⁴ En los pacientes con SHR-LRA el uso de antibióticos está indicado cuando existe infección documentada o se tiene una alta sospecha clínica.²⁸

En aquellos pacientes que no responden a la terapia médica y presentan aumento progresivo en las cifras de creatinina sérica, se debe considerar el inicio de terapia de reemplazo renal y su inclusión en lista de trasplante hepático.²⁸ En estos pacientes el trasplante hepático

es el único tratamiento definitivo y se asocia al mayor beneficio en supervivencia.⁶ Actualmente, la derivación portosistémica intrahepática transyugular y los sistemas de soporte hepático extracorpóreo no tienen evidencia suficiente para apoyar su uso en este contexto.¹

Conclusión

La lesión renal aguda es una complicación frecuente en pacientes con cirrosis descompensada con múltiples etiologías y un amplio espectro de gravedad. Existen diversas estrategias de prevención que involucran el retiro de factores precipitantes, mantenimiento de un estado de volemia adecuado y tratamiento oportuno de infecciones. Las recomendaciones actuales se basan en la correcta identificación de etiología, así como el tratamiento con albúmina y vasoconstrictores en el caso del SHR. El trasplante hepático es la única terapia definitiva para el SHR y debe considerarse de forma temprana.

Referencias bibliográficas

1. Nadim MK, Kellum JA, Forni L, et al. Acute kidney injury in patients with cirrhosis: Acute Disease Quality Initiative (ADQI) and International Club of Ascites (ICA) joint multidisciplinary consensus meeting. *Journal Of Hepatology* 2024; 81 (1): 163-183.
2. Tonon M, Rosi S, Gambino CG, et al. Natural history of acute kidney disease in patients with cirrhosis. *Journal Of Hepatology* 2020; 74 (3): 578-583.
3. Worden A, Pike F, Allegretti AS, et al. The prognostic impact of acute kidney injury recovery patterns in critically ill patients with cirrhosis. *Liver Transplantation* 2023; 29 (3): 246-258.
4. Maiwall R, Pasupuleti SSR, Bihari C, et al. Incidence, Risk Factors, and Outcomes of Transition of Acute Kidney Injury to Chronic Kidney Disease in Cirrhosis: A Prospective Cohort Study. *Hepatology* 2019; 71 (3): 1009-1022.
5. Simonetto DA, Gines P, Kamath PS. Hepatorenal syndrome: pathophysiology, diagnosis, and management. *BMJ* 2020; m2687.
6. Pose E, Piano S, Juanola A, et al. Hepatorenal Syndrome in Cirrhosis. *Gastroenterology* 2024; 166 (4): 588-604.e1.
7. Flamm SL, Wong F, Ahn J, et al. AGA Clinical Practice Update on the Evaluation and Management of Acute Kidney Injury in Patients With Cirrhosis: Expert Review. *Clinical Gastroenterology And Hepatology* 2022; 20 (12): 2707-2716.
8. Biggins SW, Angeli P, Garcia-Tsao G, et al. Diagnosis, Evaluation, and Management of Ascites, Spontaneous Bacterial Peritonitis and Hepatorenal Syndrome: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2021; 74 (2): 1014-1048.
9. Albillos A, Martin-Mateos R, Van Der Merwe S, et al. Cirrhosis-associated immune dysfunction. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2021; 19 (2): 112-134.
10. Zhang IW, Curto A, López-Vicario C, et al. Mitochondrial dysfunction governs immunometabolism in leukocytes of patients with acute-on-chronic liver failure. *Journal Of Hepatology* 2021; 76 (1): 93-106.

11. Téllez L, Ibáñez-Samaniego L, Del Villar CP, et al. Non-selective beta-blockers impair global circulatory homeostasis and renal function in cirrhotic patients with refractory ascites. *Journal Of Hepatology* 2020; 73 (6): 1404-1414.
12. Ojeda-Yuren AS, Cerda-Reyes E, Herrero-Maceda MR, et al. An Integrated review of the hepatorenal Syndrome. *Annals of Hepatology* 2020; 22: 100236.
13. Huelin P, Piano S, Solà E, et al. Validation of a Staging System for Acute Kidney Injury in Patients With Cirrhosis and Association With Acute-on-Chronic Liver Failure. *Clinical Gastroenterology And Hepatology* 2016; 15 (3): 438-445.e5.
14. Bianchi NA, Stavart LL, Altarelli M, et al. Association of Oliguria With Acute Kidney Injury Diagnosis, Severity Assessment, and Mortality Among Patients With Critical Illness. *JAMA Network Open* 2021; 4 (11): e2133094.
15. Verna EC, Connelly C, Dove LM, et al. Center-related Bias in MELD Scores Within a Liver Transplant UNOS Region: A Call for Standardization. *Transplantation* 2019; 104 (7): 1396-1402.
16. Jaques DA, Spahr L, Berra G, et al. Biomarkers for acute kidney injury in decompensated cirrhosis: A prospective study. *Nephrology* 2018; 24 (2): 170-180.
17. Barreto EF, Rule AD, Murad MH, et al. Prediction of the Renal Elimination of Drugs With Cystatin C vs. Creatinine: A Systematic Review. *Mayo Clinic Proceedings* 2019.
18. Allegretti AS. NGAL in AKI and cirrhosis-Ready for prime time? *Hepatology* 2022; 77 (5): 1472-1474.
19. Allegretti AS, Parada XV, Endres P, et al. Urinary NGAL as a Diagnostic and Prognostic Marker for Acute Kidney Injury in Cirrhosis: A Prospective Study. *Clinical And Translational Gastroenterology* 2021; 12 (5): e00359.
20. Gupta K, Bhurwal A, Law C, et al. Acute kidney injury and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *World Journal of Gastroenterology* 2021; 27 (26): 3984-4003.
21. De Mattos ÁZ, Simonetto DA, Terra C, et al. Albumin administration in patients with cirrhosis: Current role and novel perspectives. *World Journal of Gastroenterology* 2022; 28 (33): 4773-4786.
22. Garcia-Tsao G, Abralides JG, Rich NE, et al. AGA Clinical Practice Update on the use of vasoactive drugs and intravenous albumin in cirrhosis: Expert review. *Gastroenterology* 2023; 166 (1): 202-210.
23. Angeli P, Ginès P, Wong F, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: Revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *Journal of Hepatology* 2015; 62 (4): 968-974.
24. Wong F, Pappas SC, Curry MP, et al. Terlipressin plus Albumin for the Treatment of Type 1 Hepatorenal Syndrome. *New England Journal of Medicine* 2021; 384 (9): 818-828.
25. Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2018; 69 (2): 406-460.
26. Thu A, MA Solà C, Juanola A, et al. Prospective validation of the EASL management algorithm for acute kidney injury in cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2024; 81 (3): 441-450.
27. Cavallin M, Piano S, Romano A, et al. Terlipressin given by continuous intravenous infusion versus intravenous boluses in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized controlled study. *Hepatology* 2015; 63 (3): 983-992.
28. Ginès P, Solà E, Angeli P, et al. Hepatorenal syndrome. *Nature Reviews Disease Primers* 2018; 4 (1).



Capítulo 35

**Actualidades en el tratamiento de la peritonitis
bacteriana espontánea**

35. Actualidades en el tratamiento de la peritonitis bacteriana espontánea

Dr. César Salcido Yáñez

Dra. María Sarai González Huevo

Departamento de Gastroenterología y Endoscopia GI, Centro Médico Issemyrn, Metepec, Estado de México

Dr. Juan Francisco Sánchez Ávila

Fundación Clínica Médica Sur, Tlalpan, CDMX

Introducción

La peritonitis bacteriana espontánea (PBE) es una de las principales complicaciones en pacientes con cirrosis y una de las más graves infecciones bacterianas en estos sujetos.¹ Así, en pacientes con cirrosis que se hospitalizan por esta infección bacteriana y descompensación, la posibilidad de muerte es cuatro veces mayor, con una tasa de 30% al mes y de 63% al año.²

La PBE es una infección cuya patogénesis involucra, entre otros factores: traslocación bacteriana y desequilibrio inmune presentes en los pacientes con cirrosis hepática. En las últimas décadas, se ha observado una transición en el tipo de patógenos aislados en los cultivos y un aumento de las bacterias multidrogorresistentes (MDR), lo que conlleva al deber de una reevaluación juiciosa de las estrategias de profilaxis y tratamiento de los pacientes con PBE.³⁻⁶ En el presente capítulo, se abordarán aspectos recientes en la terapéutica de esta causa significativa de morbilidad y mortalidad en pacientes cirróticos.

Epidemiología

La PBE es la principal causa de descompensación por infección en pacientes con cirrosis, representando, de manera global, 27% de las mismas, seguida cercanamente por las infecciones urinarias.¹ Se estima que la incidencia alcanza 3.5% a 1 año en pacientes ambulatorios con cirrosis descompensada y varía entre 7-30% en pacientes hospitalizados con cirrosis y ascitis.⁵ Los principales agentes causales de las infecciones monobacterianas

en pacientes con cirrosis incluyen: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Enterococcus faecalis*.¹ Recientemente, se ha detectado un cambio en el perfil de sensibilidad bacteriana, asociada al uso frecuente de profilaxis con quinolonas y cefalosporinas, lo que se refleja en un incremento de patógenos MDR (resistentes al menos a un antibiótico) y XDR (resistente a todos los grupos de antibióticos excepto 1 o 2). Las bacterias resistentes más frecuentemente aislados son: *Staphylococcus aureus* meticilina resistentes y *Enterococci* resistentes a vancomicina, así como *Enterobacteriaceae* BLEE (portadoras de betalactamasas de espectro extendido) y *Enterobacteriaceae* productoras de carbapenemasas.⁶

Fisiopatología

La cirrosis presenta mecanismos intrínsecos y extrínsecos que aumentan la susceptibilidad a infecciones. Entre los factores intrínsecos se encuentra la disfunción inmune asociada a la cirrosis, debida a la pérdida de la capacidad hepática para eliminar patógenos de manera eficiente por alteraciones en el sistema retículo-endotelial y la síntesis de proteínas inmunitarias. Por otro lado, existe traslocación bacteriana, un proceso en el cual la microbiota intestinal migra hacia el sistema circulatorio y linfático. Este fenómeno es favorecido por un aumento de la permeabilidad intestinal y desregulación en la inmunidad local.

La disfunción del sistema retículo-endotelial hepático, específicamente de las células de Kupffer, reduce la capacidad del hígado para eliminar bacterias y

toxinas del torrente sanguíneo. Esto permite mayor diseminación hematológica, incrementando el riesgo de bacteriemia y sepsis. Otros factores que favorecen esta diseminación y traslocación incluyen la hipertensión portal, que genera cambios en las presiones del sistema esplácnico, y la deficiencia de proteínas. Esta última se manifiesta con una disminución en la síntesis hepática de componentes del sistema de complemento, lo que reduce la actividad contra patógenos externos.⁷

Entre los factores extrínsecos que favorecen la aparición de la PBE se encuentra el uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP). Múltiples estudios han asociado el uso de estos fármacos con infecciones en pacientes con cirrosis. En 2018, Lázaro Pacheco y cols. evaluaron el impacto de los IBP en infecciones bacterianas, vírales y fúngicas en pacientes con cirrosis, encontrando un riesgo relativo de 3.6 para infecciones bacterianas, principalmente infecciones del tracto urinario y, en segundo lugar, PBE.⁸ Además, el uso reciente de antibióticos y el consumo de alcohol son otros factores que favorecen la aparición de la PBE.⁹

Diagnóstico

La ascitis es una complicación que se presenta en pacientes con cirrosis hepática y es un marcador de mal pronóstico. La PBE es la infección del líquido ascítico que ocurre sin un foco primario desencadenante evidente. Los principales síntomas son dolor abdominal, evacuaciones diarreicas y fiebre. Sin embargo, algunos pacientes pueden no presentar estos síntomas debido a la inmunosupresión característica de la cirrosis. En un estudio prospectivo observacional realizado en urgencias, se demostró que la presencia de fiebre en las últimas 24 horas tenía una especificidad de 81%, aunque no permitía diferenciar entre PBE y otras infecciones. Por otro lado, el dolor abdominal mostró una sensibilidad de 94%. En contraste, el juicio clínico del médico presentó una sensibilidad de 77% y una especificidad de 34%. Aún así, los datos clínicos fueron insuficientes para confirmar o descartar PBE de manera concluyente.¹⁰ La presencia

de deterioro de la función renal y/o encefalopatía hepática puede ser la principal manifestación de la PBE, por lo que es fundamental realizar toma de muestras de líquido ascítico en pacientes con afectación renal. La paracentesis es el método diagnóstico de elección para la PBE. El retraso en su realización y, por ende, del inicio del esquema antimicrobiano se asocia con una mayor mortalidad. Se ha observado que una paracentesis temprana, en comparación con una tardía, está asociada con menor mortalidad (5.5 vs. 7.5%).¹¹ La toma de muestra debe incluir al menos 20 mL de líquido ascítico, y un conteo celular que demuestre ≥ 250 PMN/mm³ tiene una alta sensibilidad para el diagnóstico de PBE. Sin embargo, niveles superiores a 500 células/mm ofrecen la mayor especificidad.⁹ La PBE puede o no estar acompañada de un cultivo positivo de líquido ascítico.⁴ Para mejorar el rendimiento diagnóstico del cultivo, se recomienda recolectar el líquido en dos frascos de hemocultivo (uno aeróbico y otro anaeróbico) con al menos 10 mL de muestra por frasco. En caso de un cultivo negativo, la entidad se denomina neutrascitis cultivo negativa, la cual requiere el mismo tratamiento empírico que una PBE con cultivo positivo, ya que la mortalidad es similar en pacientes con ≥ 250 células/mm³, independientemente del resultado del cultivo.⁵ El término bacteriascitis se utiliza para referirse a cultivos positivos con cuenta de neutrófilos por debajo del rango diagnóstico de PBE. Usualmente, la bacteriascitis no se trata, ya que suele representar colonización bacteriana. Sin embargo, siempre es esencial valorar la clínica del paciente, ya que en algunos casos podría ser el inicio de una PBE con síntomas clínicos. Es de vital importancia diferenciar una PBE de una peritonitis secundaria, ya que esta última suele requerir tratamiento quirúrgico, en contraste con el manejo antibiótico de la PBE.

Principales microorganismos

En 35-65% de los pacientes con PBE se obtiene un cultivo positivo.⁵ Estos microorganismos pueden ser adquiridos en la comunidad (30-50% de los casos),

asociados a los cuidados de la salud (con contacto en algún centro de salud en los últimos 90 días, dentro de las primeras 48 horas de hospitalización) o nosocomiales (> 48 horas de hospitalización).¹² Las enterobacterias son los principales microorganismos causales de la PBE (50-70% de los casos), entre ellos *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*. Las bacterias gram positivas, como *Staphylococcus aureus* y *Enterococci*, representan el 30-40% de los casos.¹² La incidencia de PBE recurrente ha disminuido en paralelo con el uso de antibióticos profilácticos. Sin embargo, el aumento de la prevalencia de bacterias MDR en pacientes con PBE está relacionado con el uso prolongado de profilaxis antibiótica.⁵ En los portadores de hemocromatosis se ha observado un riesgo especial de infecciones por organismos como *Yersinia*, *Escherichia*, *Vibrio* y *Listeria*, probablemente debido al efecto del exceso de hierro en la respuesta inmune innata y adaptativa.⁹

Cambios epidemiológicos en infecciones bacterianas

Se considera que tres eventos clave están relacionados con el cambio en los agentes infecciosos en PBE:

- 1)** Profilaxis primaria con quinolonas, lo que ha llevado a mayor incidencia de bacterias gram positivas;
- 2)** Uso profiláctico y tratamiento con cefalosporinas de tercera generación, que ha favorecido el incremento de infecciones por enterococos, y
- 3)** Un incremento en las infecciones por bacterias MDR y XDR. Fernández y cols. demostraron que, en su centro, la prevalencia de organismos MDR era inferior a 10% a finales de los años 90 y aumentó a 23% en 2012.^{13,14} Los principales factores de riesgo que llevan a la infección por bacterias MDR y XDR son el uso de antibióticos en los 3 meses previos, procedimientos invasivos e infecciones nosocomiales; situaciones en las que el cirrótico descompensado se encuentra expuesto frecuentemente.

Tratamiento Profilaxis primaria

Anteriormente, se postuló que el uso de antibióticos previo al desarrollo de una PBE resultaba benéfico

con disminución de la incidencia de PBE y otras infecciones. Así, se recomendó utilizar quinolonas como profilaxis primaria en estos pacientes, con vigilancia estrecha de factores de riesgo para resistencias microbianas.¹⁵ El uso de quinolonas de manera generalizada resultó en una mayor prevalencia de bacterias gram positivas y a un aumento de infecciones por bacterias MDR y XDR, lo que lleva a replantear esta recomendación.

Bada y cols. realizaron un estudio en el que se analizaron 7,553 pacientes entre 2009-2019, comparando grupos de pacientes con profilaxis primaria con ciprofloxacino o trimetoprim/sulfametoxazol (TMP-SXZ) contra placebo.¹⁶ Se evaluaron patrones de resistencia en pacientes con su primer episodio de PBE. Se encontró que los pacientes tratados con ciprofloxacino tenían tasas de resistencia significativamente más altas (34 vs. 14%), al igual que aquellos tratados con TMP-SXZ (40 vs. 14%). Además, se observó mayor duración de hospitalización, mayor probabilidad de trasplante hepático y mayor frecuencia de un segundo episodio de PBE con organismos resistentes, lo que cuestionó la utilidad de la profilaxis primaria.¹⁶

Con los datos previamente expresados, las guías europeas recomiendan profilaxis primaria en ciertos casos específicos: **1)** Pacientes con sangrado gastrointestinal agudo, en los cuales se sugiere ceftriaxona hasta que el evento hemorrágico sea controlado; **2)** Pacientes con bajos niveles de proteínas en el líquido ascítico (< 1.5 g/dL) y sin antecedente de PBE; **3)** Pacientes con niveles elevados de bilirrubina (> 3 mg/dL) y puntaje elevado de *Child-Pugh* (> 9 puntos). No obstante, la mejora en la probabilidad de supervivencia asociada con estas recomendaciones sólo fue evidente a los 3 meses, perdiéndose este beneficio al año.¹⁷

Se debe individualizar el tomar decisiones sobre la profilaxis primaria, evaluando cuidadosamente los factores de riesgo de infecciones por bacterias resistentes, el tiempo de espera para un trasplante hepático, así como la supervivencia esperada del sujeto en particular.

Terapia antibiótica de la peritonitis bacteriana espontánea

El manejo de la PBE debe evaluarse de manera individualizada, tomando en cuenta el estado general del paciente, su estado hemodinámico y los criterios de sepsis o choque séptico. Las guías recientes mencionan que el inicio empírico y temprano de tratamiento en la primera hora de cualquier infección bacteriana disminuye la mortalidad. Por ello, siempre es importante evaluar los datos clínicos del paciente cirrótico con ascitis.¹⁸ La terapia antibiótica empírica es crítica en el manejo del paciente con sospecha de PBE, si cumple con los criterios clínicos y de laboratorio mencionados anteriormente. Siempre se debe realizar un cultivo del líquido de ascitis y, en ocasiones, hemocultivos, para posteriormente optar por terapia dirigida. Las guías americanas y europeas recomiendan iniciar tratamiento de acuerdo con el riesgo de bacterias MDR o XDR, considerando el origen de la infección: adquirida en la comunidad, nosocomial o asociada a los cuidados de la salud; así como el perfil de resistencias local, en caso de conocerlo.¹⁷ En una infección adquirida en la comunidad, puede iniciarse tratamiento con cefalosporinas de tercera generación, piperacilina/tazobactam o quinolonas, guiándose siempre por los patrones de resistencia microbiana locales.⁴ En caso de riesgo de infecciones MDR, se debe valorar el inicio de terapias de amplio espectro, como carbapenémicos, y/o antibióticos dirigidos contra bacterias gram positivas, de acuerdo con la presencia de factores de riesgo como el uso de antibióticos en los 3 meses previos, procedimientos invasivos en el mes anterior, alto puntaje en la escala de *Child-Turcotte-Pugh* y/o MELD-Na, así como si la infección es nosocomial o asociada a cuidados de la salud.¹⁹

Durante las primeras 48-72 horas, debe reevaluarse la terapia asignada empíricamente y ajustarse de acuerdo con los resultados del cultivo (escalamiento o desescalamiento). En caso de no contar con un cultivo positivo, se debe considerar una paracentesis con cuenta de polimorfonucleares (PMN) a las 48 horas. Se define como falla de respuesta al tratamiento si

no se obtiene una disminución > 25% de los PMN en comparación con el valor inicial. La paracentesis repetida puede ser innecesaria si el organismo aislado es sensible al antibiótico utilizado y el paciente mejora clínicamente.^{4,20}

Terapia no antibiótica de la peritonitis bacteriana espontánea

Los pacientes con PBE tienen un mayor riesgo de desarrollar lesión renal aguda (LRA). Se recomienda el uso de albúmina a dosis de 1.5 g/kg de peso al momento de diagnóstico y 1 g/kg en el día 3, ya que disminuye la incidencia de LRA y la mortalidad hospitalaria en comparación con el manejo exclusivamente antibiótico.²¹

Profilaxis secundaria

Los pacientes con un episodio previo de PBE tienen una probabilidad de 70% de recurrencia, con una sobrevida al año de 30-50%, la cual cae a 25-30% a los 2 años. Por esta razón, estos pacientes deben ser evaluados para protocolo de trasplante hepático.²² Gines realizó un ensayo clínico, doble ciego, aleatorizado donde se utilizó norfloxacino en 40 pacientes y se comparó con un grupo de 40 sujetos asignados a placebo para prevenir la recurrencia de PBE. Los resultados mostraron 14% de recurrencia en el grupo con norfloxacino vs. 35% en el grupo placebo ($p = 0.14$), a un año, la probabilidad de recurrencia fue de 20% con norfloxacino y 68% con placebo, el norfloxacino mostró eficacia frente a patógenos gram negativos, como *Enterobacteriaceae*.²² Sin embargo, con el aumento de bacterias MDR y XDR se ha cuestionado el riesgo-beneficio de estas terapias. Un estudio retrospectivo reciente evaluó 4,673 pacientes con un primer evento de PBE, comparando aquellos con profilaxis secundaria frente a aquellos sin profilaxis secundaria; los hallazgos incluyeron mayor riesgo de recurrencia de PBE en el grupo con profilaxis secundaria (HR: 1.63, $p = 0.001$), mayor prevalencia de resistencia a fluoroquinolonas en pacientes con profilaxis secundaria (OR: 4.32 [1.36-15.83], $P = 0.03$).²³ Es importante evaluar individualmente los factores de

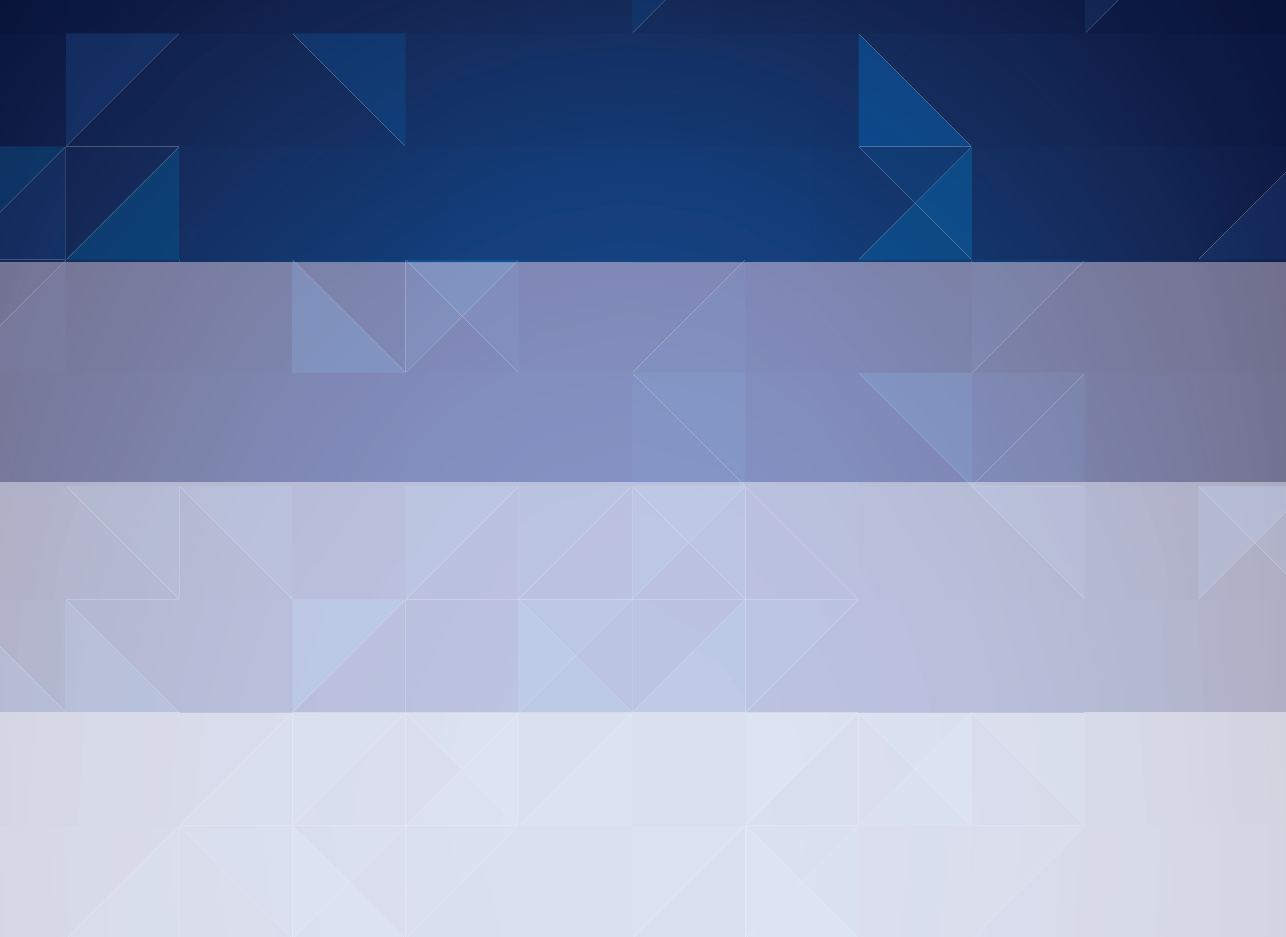
riesgo de cada paciente y considerar riesgo beneficio en terapias profilácticas, ya que existe un delicado balance entre la disminución de riesgo de complicaciones secundaria a infecciones y el riesgo de infecciones drogorresistentes a largo plazo que confieren mayor mortalidad en los pacientes con cirrosis.

Conclusiones

La PBE es una infección característica del paciente con cirrosis descompensada y conlleva mal pronóstico *per se*. La resistencia antimicrobiana creciente a nivel global es un factor que empeora el escenario en estos pacientes. Quedará por redefinirse la utilidad de profilaxis antimicrobiana en pacientes con ascitis con y sin historia de PBE.

Referencias bibliográficas

1. Piano S, Singh V, Caraceni P, et al. International Club of Ascites Global Study Group. Epidemiology and Effects of Bacterial Infections in Patients with Cirrhosis Worldwide. *Gastroenterology* 2019; 156: 1368-1380. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.005>
2. Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, et al. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology* 2010; 139 (4): 1246-1256.e12565. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.06.019>
3. Marciano S, Diaz JM, Dirchwolf M, et al. Spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis: incidence, outcomes, and treatment strategies. *Hepatic medicine: evidence and research* 2019; 11: 13-22. <https://doi.org/10.2147/HMER.S164250>
4. Biggins SW, Angeli P, Garcia-Tsao G, et al. Diagnosis, Evaluation, and Management of Ascites, Spontaneous Bacterial Peritonitis and Hepatorenal Syndrome: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2021; 74: 1014-1048. <https://doi.org/10.1002/hep.31884>
5. Shizuma T. Spontaneous bacterial and fungal peritonitis in patients with liver cirrhosis: A literature review. *World journal of hepatology* 2018; 10 (2): 254-266. <https://doi.org/10.4254/wjvh.v10.i2.254>
6. Fiore M, Di Franco S, Alfieri A, et al. Spontaneous bacterial peritonitis due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: Etiology and antibiotic treatment. *World journal of hepatology* 2020; 12 (12): 1136-1147. <https://doi.org/10.4254/wjvh.v12.i12.1136>
7. Albillos A, Lario M, Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance. *Journal of hepatology* 2014; 61 (6): 1385-1396. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.08.010>
8. Lázaro-Pacheco IB, Servín-Caamaño AI, Pérez-Hernández JL, et al. Proton pump inhibitors increase the overall risk of developing bacterial infections in patients with cirrhosis. *Archivos de gastroenterología* 2018; 55 (1): 28-32. <https://doi.org/10.1590/S0004-2803.201800000-09>
9. Bajaj JS, Kamath PS, Reddy KR. The Evolving Challenge of Infections in Cirrhosis. *The New England journal of medicine* 2021; 384 (24): 2317-2330. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2021808>
10. Chinnock B, Afarian H, Minnigan H, et al. Physician clinical impression does not rule out spontaneous bacterial peritonitis in patients undergoing emergency department paracentesis. *Annals of emergency medicine* 2008; 52 (3): 268-273. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2008.02.016>
11. Popoiag RE, Fierbințeanu-Braticoveci C. Spontaneous bacterial peritonitis: update on diagnosis and treatment. *Romanian journal of internal medicine = Revue roumaine de médecine interne* 2021; 59 (4): 345-350. <https://doi.org/10.2478/rjim-2021-0024>
12. Piano S, Tonon M, Angeli P. Changes in the epidemiology and management of bacterial infections in cirrhosis. *Clinical and molecular hepatology* (2021); 27 (3): 437-445. <https://doi.org/10.3350/cmh.2020.0329>
13. Fernández J, Navasa M, Gómez J, et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 2002; 35 (1): 140-148. <https://doi.org/10.1053/jhep.2002.30082>
14. Fernández J, Acevedo J, Castro, et al. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 2012; 55 (5): 1551-1561. <https://doi.org/10.1002/hep.25532>
15. Terg R, Fassio E, Guevara M, et al. Ciprofloxacin in primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a randomized, placebo-controlled study. *Journal of hepatology* 2008; 48 (5): 774-779. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2008.01.024>
16. Badal BD, Silvey S, Dragilev L, et al. Primary prophylaxis for spontaneous bacterial peritonitis is linked to antibiotic resistance in the Veterans Health Administration. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 2023; 77 (6): 2030-2040. <https://doi.org/10.1097/HEP.000000000000184>
17. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, & European Association for the Study of the Liver EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *Journal of hepatology* 2018; 69 (2): 406-460. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.024>
18. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive care medicine* 2021; 47 (11): 1181-1247. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y>
19. Gallaher CE, Shawcross DL. Management of Multidrug-Resistant Infections in Cirrhosis. *Seminars in liver disease* 2022; 42 (2): 173-187. <https://doi.org/10.1055/a-1765-0056>
20. Piano S, Bunchorntavakul C, Marciano S, et al. Infections in cirrhosis. *The Lancet. Gastroenterology & Hepatology* 2024; 9 (8): 745-757. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(24\)00078-5](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(24)00078-5)
21. Sort P, Navasa M, Arroyo V, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *The New England journal of medicine* 1999; 341 (6): 403-409. <https://doi.org/10.1056/NEJM199908053410603>
22. Ginés P, Rimola A, Planas R, et al. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 1990; 12 (4 Pt 1): 716-724. <https://doi.org/10.1002/hep.1840120416>
23. Silvey S, Patel NR, Tsai SY, et al. Higher Rate of Spontaneous Bacterial Peritonitis Recurrence With Secondary Spontaneous Bacterial Peritonitis Prophylaxis Compared With No Prophylaxis in 2 National Cirrhosis Cohorts. *The American journal of gastroenterology* 2024; 1014309/ajg.0000000000003075. Advance online publication. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000003075>



Capítulo 36

**Panorama actual del trasplante hepático
en México**

36. Panorama actual del trasplante hepático en México

Dra. Alma Liliana Kuljacha Gastélum

Directora del Instituto de Salud Hepática, Digestiva y Trasplantes
Hospital Ángeles VO, San Pedro Garza García, Nuevo León

Epidemiología de las enfermedades hepáticas en México

Según el INEGI, en 2023 las enfermedades del hígado ocuparon la cuarta causa de muerte a nivel global en México, con 40,109 defunciones, las cuales en su mayoría se reportan entre la tercera y séptima décadas de la vida, con predominio en el género masculino.¹ En ese mismo año, la tasa de mortalidad por enfermedades hepáticas se registró en 31.02 por 100 mil habitantes, y si observamos la tendencia de los últimos años, no se ha logrado impactar en la misma, manteniéndose estable desde 2016 a la fecha (figura 1). Dentro de las causas etiológicas de la enfermedad hepática, 32.8% del total están relacionadas con el consumo crónico de alcohol.

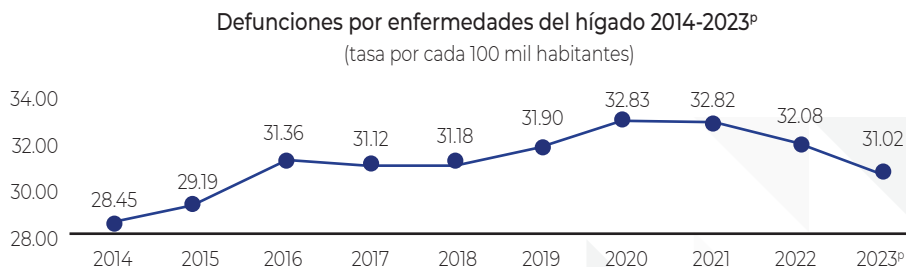
Aunque en esta estadística se engloban las diferentes patologías que afectan al hígado, como lo son el hepatocarcinoma, la cirrosis y la falla hepática aguda, es por mucho la cirrosis la protagonista de la mayoría de estas muertes. En las últimas

décadas, se ha observado una tendencia hacia el aumento de hepatopatía relacionada a enfermedades metabólicas. En un estudio realizado por González-Chagolla y cols.,² se reportó que la enfermedad hepática esteatósica representaba en 2019 el 30% de los pacientes con cirrosis, seguida de la enfermedad hepática por alcohol en 24% y la hepatitis C en 23%.

Breve historia del trasplante hepático en México y en el mundo

Mucho se ha avanzado desde que en 1963 Starzl realizara en la Universidad de Colorado el primer trasplante hepático (TH) en humanos. En la década de 1970, la inmunosupresión se basaba en el uso de dosis elevadas de esteroide, azatioprina y globulina antilinfocito, con altas tasas de complicaciones infecciosas. En 1976 se introdujo el uso de ciclosporina, cambiando el panorama, con una menor tasa de rechazo y de complicaciones.³ El primer TH en México se llevó a cabo en 1976 en el

Figura 1. Defunciones por enfermedades del hígado en México



Fuente: INEGI. Estadísticas de defunciones registradas 2023.

Instituto de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, pero no fue hasta 1985 que se logró el primer trasplante exitoso en nuestro país. La década de los 1980 produjo importantes avances médicos y quirúrgicos, la aceptación del TH como alternativa de tratamiento de la enfermedad hepática crónica terminal, la introducción del OKT3 para el tratamiento del rechazo agudo, la solución de Wisconsin que mejoró la preservación del órgano, el primer TH *split* y el primer donante vivo. Sin embargo, las tasas de supervivencia aún permanecían subóptimas. Finalmente, con la introducción de tacrolimus en 1994 como pilar del tratamiento para el rechazo y la mejoría de las técnicas quirúrgicas, los resultados comenzaron a ser prometedores. En México, se funda el Centro Nacional de Trasplantes (Cenatra) en 1999, como órgano rector para la regulación y coordinación de la actividad de donación y trasplantes de órganos y tejidos. Y a partir de entonces, hemos logrado un avance significativo y creciente tanto en el número de trasplantes realizados como en las tasas de supervivencia de nuestros pacientes.

Indicaciones del trasplante hepático

Todo paciente con enfermedad hepática en quien el TH puede extender la expectativa de vida más allá de lo predicho por la historia natural de la enfermedad hepática subyacente, o en quien pueda mejorar significativamente la calidad de vida, es candidato a un trasplante de hígado. Es decir, pacientes con enfermedad hepática aguda grave, o crónica avanzada, en los que los límites del tratamiento médico se han agotado. En promedio, aquellos cuya supervivencia esperada sea menor a 1 año.⁴

Las finalidades del TH se han basado en tres pilares fundamentales: **1)** Salvar la vida del paciente; **2)** Prolongar la supervivencia, y **3)** Mejorar la calidad de vida.⁵ Hoy día estas metas se cumplen por mucho, alcanzando tasa de supervivencia de 85-95% a 1 año de trasplante y de 75-80% a 5 años.

Las indicaciones de TH (tabla 1) se resumen en

cuatro grandes rubros: falla hepática aguda fulminante, cirrosis y sus complicaciones, enfermedades metabólicas de origen hepático y tumores hepáticos. La cirrosis y sus complicaciones es por mucho la principal indicación de TH, abarcando más de 90% de los casos de trasplante en el mundo. Históricamente se ha dividido a la cirrosis en compensada, cuando aún no se presentan complicaciones asociadas a la misma, y descompensada, definida por la aparición de ascitis, sangrado variceal o encefalopatía hepática.⁶ En esta última etapa, la mortalidad sin trasplante es mayor a 57% a 1 año. Es aquí entonces el momento crucial en el que el paciente con cirrosis debe de ser evaluado para TH. Aunque más recientemente se ha redefinido la historia natural de la cirrosis, en la que se incluye una etapa de “recompensación” después de la cura etiológica, el impacto en la indicación de trasplante debe ser evaluado caso por caso.⁷

En lo que respecta a la falla hepática aguda, se trata de una enfermedad rara que pone en peligro la vida, con presentación aguda, potencialmente reversible, en pacientes sin enfermedad hepática preexistente y que se define por la presencia de lesión hepática (alteración en las pruebas de funcionamiento hepático), coagulopatía con INR mayor a 1,5 y encefalopatía hepática.⁸ Las causas son múltiples e impactan en el pronóstico y tratamiento, y hasta en 15% no es identificable. Dentro de las principales etiologías se encuentran la toxicidad por paracetamol (principal causa en el mundo occidental) y otros fármacos, la herbolaria, las hepatitis virales, las relacionadas al embarazo (síndrome de HELLP e hígado graso agudo del embarazo), hepatitis autoinmune, enfermedad de Wilson y síndrome de Budd-Chiari. No existen estudios multicéntricos en nuestro país que definan las principales causas en la población mexicana.

Por todo lo anterior, es importante establecer cuáles son los criterios de referencia de los pacientes con enfermedad hepática a un centro de trasplante para ser evaluados. Se pueden enumerar las siguientes:^{4,5}

1. Todo paciente con presencia de falla hepática aguda, de acuerdo con la presencia de los criterios descritos.
2. Cirrosis que presenta algún episodio de descompensación clínica: ictericia, ascitis, peritonitis bacteriana espontánea, encefalopatía, sangrado digestivo refractario secundario a hipertensión portal, síndrome hepato-renal o síntomas intratables (prurito, colangitis de repetición).
3. Complicaciones sistémicas de la cirrosis: síndrome hepatopulmonar o hipertensión portopulmonar.
4. Un cálculo de MELD-Na mayor o igual a 15 puntos.
5. Aparición de algún hepatocarcinoma en etapa BCLC-A o B.

Estadísticas del trasplante hepático en México

En México, no se cuenta con un registro nacional de las causas y resultados del TH, siendo una deficiencia de nuestro sistema nacional que ha impedido obtener estadísticas al respecto. En un estudio unicéntrico publicado por Vilatobá en 2017,⁹ 40% de los pacientes trasplantados fueron secundarios a cirrosis por virus de hepatitis C, 23% por hepatopatía autoinmune, 9% por enfermedad hepática esteatótica y 7% por enfermedad hepática por alcohol. Esto contrasta en forma importante con la principal etiología de la cirrosis, el alcohol,

Tabla 1. Indicaciones para trasplante hepático*

Falla hepática aguda Criterios de Kin's College, Clichy, MELD**
Complicaciones de la cirrosis Ascitis Encefalopatía hepática Hepatocarcinoma Sangrado variceal refractario Disfunción sintética Síntomas intratables: prurito, colangitis de repetición
Tumores Hepatocarcinoma Colangiocarcinoma Metástasis: colon, neuroendócrino
Complicaciones sistémicas de la enfermedad hepática crónica Síndrome hepatopulmonar Hipertensión portopulmonar
Condiciones metabólicas de origen hepático Deficiencia de α 1-Antitripsina Amiloidosis familiar Enfermedades de depósito de glucógeno Hemocromatosis Hiperoxaluria primaria Enfermedad de Wilson

* EASLD Clinical Practice Guidelines on liver transplantation.⁴ Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation.⁵

** ACG Acute Liver Failure Guidelines.⁸

lo que se traduce en el acceso limitado que tienen estos pacientes al trasplante, ya sea por consumo activo de alcohol, por estigma social o por su condición socioeconómica. En este mismo estudio, la tasa de supervivencia se reportó de 94% a 1 año y 88% a 5 años.

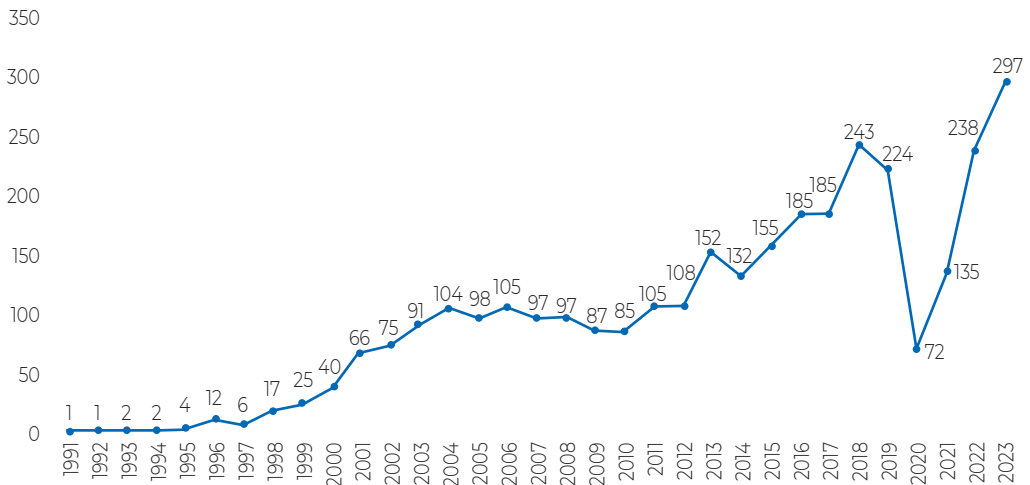
A partir del año 2000, en el que se registraron un total de 40 trasplantes hepáticos en nuestro país, la actividad del TH en México ha crecido en forma exponencial, con un aumento de siete veces en comparación con el año 2023, en el que se concretaron 297 trasplantes (figura 2). En lo que respecta al tipo de donador, 275 fueron de donante en muerte encefálica y 22 de donante vivo. Por entidad federativa, la Ciudad de México abarca el primer lugar, seguido por Nuevo León y Jalisco. En cuanto al total por institución, 80% de los trasplantes se realizan en instituciones de salud pública, siendo los establecimientos de la Secretaría de Salud los que abarcan más de la mitad de estos.¹⁰

Sin embargo, a pesar de los indudables avances en el ámbito del TH en nuestro país, México ocupa apenas el lugar 54 de 68 países con programas activos de TH y el lugar 57 en donación.¹¹

Conclusiones

Las enfermedades hepáticas son hoy día la cuarta causa de muerte en México. El TH es la única alternativa que ofrece mejorar la supervivencia en la etapa final de la cirrosis y en algunos pacientes que se presentan con falla hepática aguda. El crecimiento de los programas de trasplante y la supervivencia ha ido en aumento, alcanzando tasas mayores a 90% a 1 año. Sin embargo, México sigue estando dentro de los países con menos donación y, por ende, con menos TH en el mundo. Es por ello que debemos buscar alternativas dada la escasez de órganos, así como educar a la población general en el tema de la donación. Aunque hemos avanzado, aún nos queda mucho camino por recorrer.

Figura 2. Trasplante hepático en México por año



Fuente: Estadísticas sobre donación y trasplante. Informe Anual 2023.

Referencias bibliográficas

1. INEGI. Estadísticas de defunciones registradas 2023. Comunicado de prensa 661/24. https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2024/EDR/EDR2023_ene-dic.pdf
2. González-Chagolla AG, Olivas-Martínez A, Ruiz-Manriquez J, et al. Cirrhosis etiology trends in developing countries: Transition from infectious to metabolic conditions. Report from a multicentric cohort in central Mexico. *Lancet Reg Health Am* 2021; 7: 100151.
3. Orozco-Zepeda H. Un poco de historia sobre el trasplante hepático. *Rev Invest Clin* 2005; 57 (2): 124-128.
4. EASLD Clinical Practice Guidelines on liver transplantation. *J Hepatol* 2024; 81: 1040-1086.
5. Martin P, DiMartini A, Feng S, et al. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Hepatology* 2014; 59 (3): 1144-1165.
6. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006; 44 (1): 217-231.
7. De Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, et al. Baveno VII-Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol* 2022; 76: 959-974.
8. Shingina A, Mukhtar N, Wakim-F J, et al. Acute Liver Failure Guidelines. *Am J Gastroenterol* 2023; 118 (7): 1128-1153.
9. Vilatobá M, Mercado MA, Contreras-Saldívar AG, et al. Centro de trasplante hepático en México con bajo volumen y excelentes resultados. *Gac Méd Méx* 2017; 153.
10. Estadísticas sobre donación y trasplante. Informe Anual 2023. <https://www.gob.mx/cenatra/documentos/estadisticas-50060?idiom=es>
11. WHO-ONT Global Observatory on Donation and Transplantation. <https://www.transplant-observatory.org/>



Capítulo 37

**Trasplante hepático:
¿A quién, cuándo y cómo?**

37. Trasplante hepático: ¿A quién, cuándo y cómo?

Dra. Liz Toapanta Yanchapaxi

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

Dr. Ignacio García Juárez

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

Introducción

Durante muchos años, se consideró que la enfermedad hepática terminal no poseía un manejo claro, ni una cura potencial; sin embargo, con los diferentes avances en técnicas quirúrgicas, inmunosupresión y manejo posoperatorio, el trasplante hepático (THO) es una realidad. Desde su realización en humanos en 1963, las indicaciones poco a poco se han ido modificando y es así que hoy día gracias a los avances en oncología, terapéutica y en medicina traslacional, se ha empezado a ampliar el panorama para nuevas enfermedades.¹ Desgraciadamente, al momento sólo un pequeño porcentaje de pacientes será referido a un programa de trasplante.

Se estima que más de 80 mil procedimientos se han realizado y cerca de 2,500 procedimientos se llevan a cabo en América Latina cada año; sin embargo, sólo 45% de los países de América Latina tienen programas de THO activos.^{2,3} Si bien Brasil realiza 2/3 de los THO en la región, todavía tiene centros localizados en ciertas partes del país. Lo mismo sucede en México, en donde los centros que realizan > 10 THO por año se encuentran localizados en la Ciudad de México.² Hoy día, la supervivencia de los pacientes con un THO es > 90% al primer año, > 71% a 5 años y 70% a 10 años.⁴⁻⁸

Generalidades del trasplante hepático

Se considera que existen tres componentes importantes para este evento: el donante, el receptor y el acceso al tratamiento.

Donador

Las dos categorías principales de donantes cadavéricos (DC) son los donantes por muerte cerebral (DBD, por sus siglas en inglés: *Donation after Brain Death*) y los donantes por parada cardíaca (DCD, por sus siglas en inglés: *Donation after Circulatory Death*). También existe el donador vivo (LDLT, por sus siglas en inglés: *Living Donor Liver Transplant*). Cada tipo de donante presenta características particulares que impactan la selección de órganos, la viabilidad del injerto y los resultados en receptores; veamos a continuación cada uno de ellos.^{7,9}

Donantes por muerte cerebral (DBD)

Son pacientes diagnosticados con muerte cerebral (se define como la pérdida irreversible de todas las funciones cerebrales, incluyendo el tronco encefálico, mientras se mantiene artificialmente la perfusión y la oxigenación mediante ventilación mecánica y soporte hemodinámico). Son ideales en la mayoría de las situaciones debido a la alta calidad del injerto y los mejores resultados a largo plazo y se considera en particular en receptores pediátricos o pacientes de alto riesgo que requieren injertos de alta calidad.

• **Ventajas de los DBD:** Preservación de la circulación sistémica, mayor viabilidad de los órganos, mayor posibilidad de donación multiorgánica y menores tasas de presentar complicaciones del injerto hepático.

Donantes por parada cardiaca (DCD)

Los DCD son pacientes en quienes se ha interrumpido el soporte vital o que han sufrido una parada cardiaca irreversible, y el cese completo de la circulación precede a la extracción de los órganos. Según la clasificación de Maastricht, los DCD pueden dividirse en donantes controlados (Categoría III: retirada planificada del soporte vital) y no controlados (Categoría I-II: muerte súbita o paro no esperado). Se consideran principalmente en situaciones de alta demanda de órganos o cuando no hay disponibilidad inmediata de donantes por muerte cerebral. Es crucial que los centros con experiencia implementen protocolos estrictos para optimizar la preservación y el manejo posoperatorio.

- **Ventajas de los DCD:** Expansión del *pool* de donantes y mejor aceptación social.

Donador vivo (LDLT)

En este escenario, un donador sano cede una parte de su hígado para TH, puede ser el lóbulo derecho (60-70% del volumen hepático), el lóbulo izquierdo (30-40% del volumen hepático) o un segmento menor, dependiendo de factores como la relación de tamaño donador-receptor, la edad del receptor (pediátrico o adulto) y la gravedad de la enfermedad hepática. En este caso, se aprovecha la capacidad regenerativa única del hígado.¹⁰⁻¹²

- **Ventajas del LDLT:**

a) Para el receptor: Reducción del tiempo en lista de espera, planificación del procedimiento, así como mejora de la calidad del injerto.

b) Para el sistema de salud: Aumento del *pool* de donantes, así como reducción de la mortalidad en lista de espera.

El LDLT plantea dilemas éticos únicos, dado que un donador sano se somete voluntariamente a una cirugía mayor con riesgos inherentes para beneficiar a otra persona, además es más costoso que el TH de DC debido a la necesidad de realizar dos cirugías mayores (donador y receptor), lo que incrementa el tiempo quirúrgico, los recursos hospitalarios y los equipos médicos. En países desarrollados,

los costos quirúrgicos iniciales del LDLT oscilan entre \$150,000 y \$200,000 USD, dependiendo de la región y la complejidad del caso; sin embargo, estos costos van en aumento.¹³

Receptor

¿A quién realizar el trasplante hepático?

El THO sigue siendo el tratamiento definitivo para diversas condiciones hepáticas crónicas. Las indicaciones tradicionales incluyen cirrosis hepática y falla hepática aguda. Sin embargo, las indicaciones para el THO se han expandido, incluyéndose el tratamiento de algunas neoplasias hepáticas y metastásicas. En la tabla 1 se expande sobre las indicaciones del trasplante.

¿Cuándo realizar el trasplante hepático?

Determinar el momento ideal para realizar un THO es crítico para maximizar los beneficios para el receptor, optimizar los recursos disponibles y adherirse a principios éticos fundamentales, como el de beneficencia y justicia. La selección de candidatos se basa en múltiples factores, que incluyen la gravedad de la insuficiencia hepática, la respuesta al tratamiento médico y la presencia de complicaciones. Los criterios más comúnmente utilizados incluyen:

- **Estado clínico del paciente:** Para esto, se puede utilizar el modelo para la enfermedad hepática terminal (MELD) 3.0.⁹ Este sistema calcula la prioridad para el THO según los niveles de creatinina, bilirrubina, albumina, INR y género al nacimiento, reflejando el pronóstico del paciente a corto plazo. Se considera que con un MELD \geq 15 los beneficios del trasplante superan los riesgos quirúrgicos. Además, se debe evaluar la salud general del paciente, el riesgo de recidiva en el caso de cáncer metastásico, así como la esperanza de vida posoperatoria. En el caso de una insuficiencia hepática aguda, se tomarán en cuenta los criterios de *King's College* (paracetamol vs. no paracetamol) como un marcador para determinar qué pacientes deberán ser derivados para un

Tabla 1. Principales indicaciones para la realización de trasplante hepático ortotópico

Categoría	Indicaciones específicas	Donante preferido	Comentarios
Enfermedades hepáticas crónicas			
- Cirrosis descompensada	Hepatitis viral (B y C), enfermedad hepática alcohólica (EHA), enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA)	Cadavérico	En pacientes con cirrosis avanzada, el donante cadavérico es preferido debido a la disponibilidad del injerto completo
- Colangitis esclerosante primaria (CEP)	Inflamación crónica de las vías biliares que lleva a cirrosis	Vivo o cadavérico	En casos urgentes, un donante vivo puede ser considerado para reducir el tiempo de espera
- Colangitis biliar primaria (CBP)	Enfermedad autoinmune que causa daño progresivo a los conductos biliares intrahepáticos	Cadavérico	La progresión suele ser lenta, lo que permite esperar un donante cadavérico
- Hemocromatosis	Sobrecarga de hierro que lleva a cirrosis hepática	Cadavérico	La progresión puede ser controlada inicialmente con tratamientos médicos antes del trasplante
- Enfermedad de Wilson	Acumulación de cobre en el hígado que lleva a insuficiencia hepática	Vivo o cadavérico	Donante vivo puede ser considerado si hay insuficiencia hepática aguda
Insuficiencia hepática aguda			
- Daño hepático inducido por fármacos (DILI)	Intoxicación por paracetamol u otros medicamentos	Cadavérico	Debido a la urgencia y progresión rápida, se prefiere donante cadavérico
- Hepatitis viral fulminante	Insuficiencia hepática aguda por hepatitis A, B o E	Cadavérico	La progresión rápida de la enfermedad requiere un injerto completo
- Síndrome de Budd-Chiari	Obstrucción de las venas hepáticas que lleva a insuficiencia hepática	Vivo o cadavérico	Puede considerarse un donante vivo si la urgencia lo permite
Tumores hepáticos			
- Carcinoma hepatocelular (CHC)	Tumores dentro de los Criterios de Milán (único ≤ 5 cm o hasta 3 tumores ≤ 3 cm, sin metástasis ni invasión vascular)	Vivo o cadavérico	El donante vivo puede ser utilizado para evitar la progresión del tumor mientras espera
- Colangiocarcinoma perihiliar	Cáncer de los conductos biliares intrahepáticos	Cadavérico	Alta tasa de recurrencia; se requiere selección cuidadosa de pacientes
- Metástasis hepáticas de cáncer colorrectal (mCRC)	Pacientes seleccionados con control de enfermedad extrahepática	Cadavérico	Actualmente experimental; se priorizan estudios clínicos en donantes cadavéricos
Enfermedades metabólicas hereditarias			
- Deficiencia de alfa-1-antitripsina	Enfermedad genética que causa cirrosis y enfisema pulmonar	Cadavérico	La necesidad depende de la progresión de la cirrosis
- Hiperoxaluria primaria	Acumulación de oxalato que lleva a insuficiencia hepática y renal	Cadavérico	Generalmente requiere trasplante combinado de hígado y riñón
Enfermedades vasculares			
- Síndrome de Budd-Chiari	Obstrucción de venas hepáticas por trombosis	Vivo o cadavérico	Una opción es el donante vivo, en caso de que haya urgencia y estabilidad del paciente
Condiciones pediátricas			
- Atresia biliar	Ausencia o subdesarrollo de las vías biliares en recién nacidos	Vivo o cadavérico	El donante vivo es frecuente debido a la necesidad de un injerto segmentado en niños pequeños
- Síndrome de Alagille	Enfermedad genética que afecta el desarrollo de las vías biliares	Vivo o cadavérico	Se prefiere donante vivo para evitar retrasos en lista de espera pediátrica

Modificado de: Chu, et al., 2020; Millson, et al., 2020a; Martin, et al., 2024; Achurra, et al., 2024; Aguirre-Valadez, et al., 2014; Baimas-George, et al., 2024; Battistella, et al., 2023; Battistella, et al., 2024; Montenovio, et al., 2014; Tsilimigras, et al., 2024.^{5,6,9,27-33}

THO. En el caso de pacientes con un carcinoma hepatocelular, el tumor debe estar controlado y cumplir con los criterios de los sistemas de clasificación, como el de Milán (una lesión \leq 5 cm o hasta tres lesiones, cada una \leq 3 cm, sin invasión vascular ni metástasis); si bien existen otras clasificaciones, esta sigue siendo la más utilizada.^{6,9}

- **Pronóstico sin trasplante:** Si la probabilidad de muerte a 90 días supera el 50%, el THO debe considerarse urgente. El trasplante debe ofrecer un beneficio significativo, lo que implica una alta probabilidad de supervivencia a corto y largo plazos.
- **Compatibilidad donante y receptor:** Se analizan factores como la edad del donante y del receptor, el tiempo de isquemia fría y la relación de volumen hepático.⁹

¿Cómo realizar el trasplante hepático?

Durante la cirugía, el manejo de la circulación venosa hepática, particularmente la vena cava inferior (VCI), es crítico y define las técnicas quirúrgicas principales utilizadas: exclusión total de la vena cava y técnica *piggy-back*.^{7,14}

- **Técnica de exclusión total de la vena cava:** Es la técnica quirúrgica tradicional, en la cual la VCI se secciona completamente y se reemplaza junto con el hígado del donante. Durante este procedimiento, se realiza el clampeo total de la VCI por encima (a nivel del diafragma) y por debajo (a nivel de las venas renales) del hígado. Se extrae el hígado enfermo junto con la porción de la VCI del receptor. La VCI del injerto se anastomosa con los extremos superior e inferior de la VCI del receptor. Tiene la ventaja de que otorga una visualización quirúrgica excelente y puede ser útil en casos anatómicos difíciles. Las desventajas son que puede producir alteraciones hemodinámicas severas (el clampeo total de la VCI interrumpe el retorno venoso al corazón desde la mitad inferior del cuerpo, lo que puede provocar hipotensión severa, congestión venosa y edema en los órganos abdominales inferiores), así como puede tener mayor tiempo operatorio y mayor riesgo de hemorragia.⁹

- **Técnica *piggy-back*:** Preserva la VCI del receptor al dejarla intacta durante la cirugía. En lugar de seccionar completamente la VCI, el injerto hepático se anastomosa directamente a las venas suprahepáticas del receptor, mientras que el hígado enfermo se reseca cuidadosamente.⁹ Tiene dos variaciones:

a) Anastomosis término-terminal: El injerto se conecta directamente con las venas suprahepáticas preservadas del receptor.

b) Anastomosis término-lateral: Se crea una conexión lateral entre la VCI del receptor y el injerto hepático. Las ventajas de la técnica *piggy-back* incluyen una mayor estabilidad hemodinámica, menor tiempo quirúrgico, menor riesgo de complicaciones renales y menor riesgo de sangrado. Las desventajas incluyen una mayor complejidad técnica, riesgo de estenosis venosa y puede tener algunas limitaciones en casos anatómicos complejos.

Ambas técnicas presentan tasas de supervivencia similares cuando se realizan correctamente, pero su éxito depende de una adecuada selección del paciente, experiencia del equipo quirúrgico y disponibilidad de recursos.^{7,15}

Acceso al trasplante

El acceso al trasplante hepático en México es un tema complejo que refleja tanto las limitaciones estructurales del sistema de salud como los desafíos asociados a la baja tasa de donación de órganos y las desigualdades geográficas y económicas.⁹ En México, el THO se realiza sólo en centros acreditados por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) y supervisados por el Centro Nacional de Trasplantes (CENATRA).

En el país, se cuenta con > 84 establecimientos autorizados para trasplante; sin embargo, se realizan alrededor de < 300 THO anuales, cifra muy baja en comparación con la demanda estimada, que supera los 1 mil trasplantes por año.^{2,16-18} La tasa de trasplante en 2008 se estimó en 0.87 por millón de habitantes, mientras que en 2023 fue de 2.26 por millón de habitantes.

Cuando se realiza un análisis histórico desde 1998 de los datos de CENATRA, los principales centros de trasplante se concentran en unas pocas ciudades, principalmente en la Ciudad de México, Guadalajara y Monterrey.

Principales centros de trasplante en el sector público

- Hospital General de México, Ciudad de México.
- Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, Ciudad de México.
- Centro Médico Nacional “Siglo XXI” (IMSS), Ciudad de México.
- Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional de Occidente (IMSS), Guadalajara.
- Hospital Universitario de Monterrey (UANL), Monterrey.

Centros de trasplante en el sector privado

- Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México.
- Hospital San José TecSalud, Monterrey.

Para el tercer trimestre del año 2024, los primeros seis establecimientos en la realización del procedimiento fueron:

- Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, Ciudad de México.
- Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, Ciudad de México.
- UMAE Hospital de Especialidades No. 25, Nuevo León.
- Hospital San Javier, S.A. de C.V., Jalisco.
- Operadora de Hospitales Ángeles, S.A. de C.V., Sucursal del Carmen, Jalisco.
- Operadora de Hospitales Ángeles S.A. de C.V./ RCG 14 Sucursal Pedregal, Ciudad de México.

A la primera quincena de enero de 2025, se tienen 235 pacientes en lista de espera para THO y sólo se han realizado cinco.¹⁹ Los datos previos demuestran la presencia de una centralización de los servicios, la baja tasa de donación de órganos y las limitaciones financieras que perpetúan desigualdades en el sistema de salud.

¿Qué sucede luego del trasplante hepático?

Una vez que se ha realizado la cirugía, el paciente progresará por diversas fases, mismas que poseen diferentes metas.⁷ En primera instancia pasará a la unidad de cuidados intensivos, donde se busca una extubación temprana y se iniciará el manejo con inmunosupresores y la profilaxis para infecciones. Factores como la severidad de la enfermedad hepática pre-THO, mayor edad, duración de la isquemia del injerto, duración de la cirugía, disfunción primaria del injerto, necesidad de transfusión intraoperatoria, temperatura corporal al inicio de la terapia intensiva, falla renal, encefalopatía hepática, necesidad de vasopresores inotrópicos, oxigenación inadecuada pueden afectar a la extubación.^{17,9}

El mantenimiento de la función posquirúrgica dependerá de la optimización de la hemodinamia y la prevención de la estasis venosa.¹⁴ El cuidado en terapia intensiva involucrará el manejo de fluidos, prevención de rechazo, retirada temprana de la ventilación mecánica y la preservación de la función renal.

Con relación a la inmunosupresión esta se realizará mediante la inducción con basiliximab (Simulect®) a dosis de 20 mg al día (D) 0 (día del THO), seguido de impregnación con esteroides a base de metilprednisolona 1 g al D0.²⁰ El tratamiento inmunosupresor de mantenimiento se realizará con inhibidores de calcineurina (ICN) [tacrolimus o ciclosporina] y micofenolato mofetil ya sea en esquema doble o triple según el caso.^{21,22} En caso de contraindicación para ICN o efectos secundarios importantes, se considerará el cambio a inhibidores de rapamicina (mTOR) [sirolimus o everolimus] luego del tercer mes de la cirugía. Los niveles de los fármacos serán monitorizados en sangre y se realizará un ajuste farmacológico basado en la concentración del fármaco en sangre y no por la dosis administrada; este factor permitirá disminuir la tasa de rechazo celular agudo, toxicidad por fármacos o aumento excesivo en la inmunosupresión que conlleve a mayor riesgo de infecciones.⁹

Con la mejoría en la sobrevida, poco a poco se han puesto de manifiesto comorbilidades de tipo cardiovascular (hasta 2/3 presentan por lo menos un componente del síndrome metabólico), así como endocrinológicas (1/3 presentan diabetes mellitus) que complican el manejo de este grupo de pacientes.^{9,21-23} Se estima que hasta 17.2% de pacientes fallecerán por un paro cardíaco, eventos cardiovasculares o infarto agudo de miocardio luego del trasplante.²⁴

Se estima, además, que las causas no hepáticas contribuyen a 2/3 de los fallecimientos luego del primer año del THO. Aunado a esto, recurrencia de patologías de base se pueden apreciar como HCV, hepatitis autoinmune, enfermedad hepática de origen metabólico, así como diferentes patologías oncológicas asociadas al trasplante.^{25,26} Todo lo anterior impacta en la sobrevida a largo plazo y por lo que cada vez se reconoce la necesidad de tamizajes oportunos.

Conclusiones

El trasplante hepático es, por tanto, una intervención médica compleja que requiere una evaluación rigurosa y multidisciplinaria. Los avances en la tecnología de diagnóstico, la cirugía y la inmunosupresión han mejorado la supervivencia posoperatoria, y han hecho posible que muchos pacientes con insuficiencia hepática o cáncer metastásico lleven una vida más prolongada y de calidad después del trasplante. Sin embargo, los desafíos persisten, especialmente en cuanto a la identificación de los candidatos ideales, la selección de donantes adecuados y el manejo posoperatorio, lo que subraya la importancia de un enfoque integral y personalizado para cada paciente.

Referencias bibliográficas

1. Neuberger JM. Introduction to care of the liver transplant recipient. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2020; 46-47. 101686. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2020.101686>
2. Aguirre-Villarreal D, Servin-Rojas M, Sánchez-Cedillo A, et al. Liver transplantation in Latin America: Reality and challenges. *The Lancet Regional Health-Americas* 2023; 28: 100633. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2023.100633>
3. Contreras AG, McCormack L, Andraus W, et al. Current Sta-

4. Carencio C, Assenat E, Faure S, et al. Tacrolimus and the Risk of Solid Cancers After Liver Transplant: A Dose Effect Relationship: Tacrolimus and Cancer After Liver Transplant. *American Journal of Transplantation* 2015; 15 (3): 678-686. <https://doi.org/10.1111/ajt.13018>
5. Chu KKW, Wong KHC, Chok KSH. Expanding Indications for Liver Transplant: Tumor and Patient Factors. *Gut and Liver* 2020. <https://doi.org/10.5009/gnl19265>
6. Millson C, Considine A, Cramp ME, et al. Adult liver transplantation: A UK clinical guideline-part 1: pre-operation. *Frontline Gastroenterology* 2020a; 11 (5): 375-384. <https://doi.org/10.1136/flgastro-2019-101215>
7. Millson C, Considine A, Cramp ME, et al. Adult liver transplantation: UK clinical guideline-part 2: surgery and post-operation. *Frontline Gastroenterology* 2020b; 11 (5): 385-396. <https://doi.org/10.1136/flgastro-2019-101216>
8. Wimmer CD, Angele MK, Schwarz B, et al. Impact of cyclosporine versus tacrolimus on the incidence of *de novo* malignancy following liver transplantation: A single center experience with 609 patients. *Transplant International* 2013; 26 (10): 999-1006. <https://doi.org/10.1111/tri.12165>
9. Martin ED, Berg T, Berenguer M, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on liver transplantation. *Journal of Hepatology* 2024; 81 (6): 1040-1086. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.07.032>
10. Diaz GC, Renz JF, Mudge C, et al. Donor Health Assessment After Living-Donor Liver Transplantation: *Annals of Surgery* 2002; 236 (1): 120-126. <https://doi.org/10.1097/00000658-200207000-00018>
11. Halazun KJ, Samstein B. Living Donor Liver Transplant: Send in the Robots. *Liver Transplantation* 2020; 26 (11): 1393-1394. <https://doi.org/10.1002/lt.25880>
12. Jackson WE, Malamon JS, Kaplan B, et al. Survival Benefit of Living-Donor Liver Transplant. *JAMA Surgery* 2022; 157 (10): 926-932. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2022.3327>
13. Kaplan A, Winters A, Klarman S, et al. The rising cost of liver transplantation in the United States. Liver Transplantation: *Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2024. <https://doi.org/10.1097/LVT.0000000000000493>
14. Barjaktarevic I, Cortes Lopez R, Steadman R, et al. Perioperative Considerations in Liver Transplantation. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 2018; 39 (05): 609-624. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1675333>
15. Jovine E, Mazziotti A, Grazi GL, et al. Piggy-back versus conventional technique in liver transplantation: Report of a randomized trial. *Transplant International: Official Journal of the European Society for Organ Transplantation* 1997; 10 (2): 109-112. <https://doi.org/10.1007/pl00003824>
16. Novelo RGD, Lozano Salazar RR, Domínguez NM. Liver transplants in Mexico, sociodemographic characteristics of donors and receptors between 2007 & 2019. *Annals of Hepatology* 2021; 24: 100522. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2021.100522>

17. Zamora-Valdés D, Leal-Leyte P, Díaz-Muñoz I, et al. Liver Recovery and Transplantation From Deceased Donors in the Metropolitan Area of the Valley of Mexico. *Transplantation Proceedings* 2020; 52 (4): 1062-1065. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2020.02.009>
18. Zamora-Valdés D, Leal-Leyte P, Arvizu-Tachiquin PC, et al. Use of liver grafts from cadaveric donors: Implementation impact of a local evaluation and procurement team in Mexico. *Revista de Gastroenterología de México* 2021; 86 (3): 220-228. <https://doi.org/10.1016/j.rgmexn.2021.06.007>
19. Estadísticas | Centro Nacional de Trasplantes | Gobierno | gob.mx. [s. f.]. Recuperado 26 de enero de 2023. <https://www.gob.mx/cenatra/documentos/estadisticas-50060>
20. Montano-Loza AJ, Rodríguez-Perálvarez ML, Pageaux GP, et al. Liver transplantation immunology: Immunosuppression, rejection, and immunomodulation. *Journal of Hepatology* 2023; 78 (6): 1199-1215. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.01.030>
21. Adjei M, Kim IK. Current Use of Immunosuppression in Liver Transplantation. *Surgical Clinics of North America* 2024; 104 (1): 11-25. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2023.08.004>
22. De Simone P, Battistella S, Lai Q, et al. Immunosuppression for older liver transplant recipients. *Transplantation Reviews* 2024; 38 (1): 100817. <https://doi.org/10.1016/j.trre.2023.100817>
23. Rickert C, Markmann J. Another Detrimental Effect of Immunosuppression: Metabolic Syndrome. *Transplantation* 2024; 108 (11): e344-e345. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000005253>
24. Koshy AN, Gow PJ, Han HC, et al. Cardiovascular Mortality following Liver Transplantation: Predictors and Temporal Trends over 30 years. *European Heart Journal. Quality of Care & Clinical Outcomes* 2020. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcaa009>
25. Agarwal K, Castells L, Müllhaupt B, et al. Sofosbuvir/velpatasvir for 12 weeks in genotype 1-4 HCV-infected liver transplant recipients. *Journal of Hepatology* 2018; 69 (3): 603-607. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.05.039>
26. Ueda Y, Kobayashi T, Ikegami T, et al. Efficacy and safety of glecaprevir and pibrentasvir treatment for 8 or 12 weeks in patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation: A Japanese multicenter experience. *Journal of Gastroenterology* 2019; 54 (7): 660-666. <https://doi.org/10.1007/s00535-019-01561-1>
27. Achurra P, Fernandes E, O'Kane G, et al. Liver transplantation for intrahepatic cholangiocarcinoma: Who, when and how. *Current Opinion in Organ Transplantation* 2024. <https://doi.org/10.1097/MOT.0000000000001136>
28. Aguirre-Valadez J, Torre A, Vilatobá M, et al. [Indications for liver transplant]. *Revista De Investigación Clínica; Órgano Del Hospital De Enfermedades De La Nutrición* 2014; 66 (6): 534-546.
29. Baimas-George M, Russo M, Soto JR, et al. Liver Transplantation for Colorectal Cancer Metastasis: An Evolving Option With Hope in Selected Patients. *Gastroenterology* 2024; S0016508524056658. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2024.11.002>
30. Battistella S, D'Arcangelo F, Grasso M, et al. Liver transplantation for non-alcoholic fatty liver disease: Indications and post-transplant management. *Clinical and Molecular Hepatology* 2023; 29 (Suppl): S286-S301. <https://doi.org/10.3350/cmh.2022.0392>
31. Battistella S, Grasso M, Catanzaro E, et al. Evolution of Liver Transplantation Indications: Expanding Horizons. *Medicina (Kaunas, Lithuania)* 2024; 60 (3): 412. <https://doi.org/10.3390/medicina60030412>
32. Montenovolo MI, Hansen RN, Dick AAS. Outcomes of adult liver re-transplant patients in the model for end-stage liver disease era: Is it time to reconsider its indications? *Clinical Transplantation* 2014; 28 (10): 1099-1104. <https://doi.org/10.1111/ctr.12423>
33. Tsilimigras DI, Schizas D, Bakopoulos A, et al. Liver transplantation for colorectal liver metastasis: The exception, not the rule. *Hepatobiliary Surgery and Nutrition* 2024; 13 (5): 857-860. <https://doi.org/10.21037/hbsn-24-367>



Capítulo 38

**Trasplante hepático en
población pediátrica**

38. Trasplante hepático en población pediátrica

Dra. Judith Flores Calderón
UMAE, Hospital de Pediatría, CMN SXXI

Dra. Elizabeth Hernández Chávez
Gastroenterología Pediátrica, UMAE, Hospital de Pediatría, Centro Médico Occidente

El trasplante hepático (TH) es el estándar de atención establecido para adultos y niños con múltiples indicaciones como son enfermedad hepática terminal, fallo hepático agudo y ciertos tumores tanto benignos como malignos. El TH pediátrico actualmente proporciona buenos resultados en términos de supervivencia del injerto, gracias al avance de las técnicas quirúrgicas, mejores regímenes de inmunosupresores y cuidados peritrasplante.¹

En forma global el TH se realiza entre 16-37% en menores de 18 años de edad.² La sociedad internacional de TH en 2023 registró que la atresia de vías biliares (AVB) fue la indicación más frecuente (~50%) del total de niños trasplantados en 108 centros.³

En México, las enfermedades hepáticas y la cirrosis son la cuarta causa de mortalidad en la población general;⁴ sin embargo, no contamos con registros detallados de la incidencia en la edad pediátrica; en nuestro país hay 23 centros activos que se encuentran aprobados para realizar TH, únicamente en 7 centros se realizan más de 10 trasplantes al año.

Las causas que provocan enfermedad hepática y requieren que un niño necesite un TH pueden ser múltiples (tabla 1),⁵ y, de ser posible, debe investigarse lo que ocasionó este daño para evaluar si esta enfermedad sólo afecta al hígado o están involucrados otros órganos que no permitan una buena recuperación después del TH. La principal indicación es AVB, seguida de causas metabólicas y tumores.

La evaluación temprana en niños con enfermedad hepática crónica puede permitir una intervención adecuada y mejorar las condiciones pre-TH.⁶ Independientemente del factor causal, el proceso inflamatorio crónico en el hígado da lugar a la presencia de fibrosis y si el estímulo dañino

persiste o la lesión es muy extensa, evoluciona a cirrosis y sus complicaciones.

Los datos clínicos de falla hepática pueden incluir: ictericia, irritabilidad, falta de memoria, confusión o coma, encefalopatía, fatiga o llanto constante, pérdida muscular, prurito, coagulopatía, ascitis, sangrado de tubo digestivo por ruptura variceal e infecciones.⁵

Ante la presencia de descompensación por insuficiencia hepática sin respuesta a terapia convencional o con falla aguda irreversible, el trasplante hepático es la única alternativa de tratamiento.

La elección del candidato a TH tiene como primera consideración la gravedad clínica. En niños con hepatopatía crónica incluidos en lista de espera para TH, el sistema de priorización por gravedad o índice de PELD (*Pediatric End Stage Liver Disease*) estima el riesgo de mortalidad en los siguientes 3 meses, lo que permite la asignación de donantes siguiendo un parámetro objetivo.⁷ Este sistema de puntuación está basado en los niveles de bilirrubina, albúmina, INR, falla para crecer y edad; un puntaje de 15 es la cifra mínima para ingresar a lista de espera (<http://www.unos.com>). Los factores más fuertemente asociados a mortalidad en espera de TH son la edad inferior a 1 año y un peso o talla inferiores a 2 DS por debajo de la media para la edad y género.

Los criterios de elegibilidad para incluir a un niño a lista de espera para un TH son:^{7,8}

1. Tener confirmado el diagnóstico de base y determinar si la enfermedad puede corregirse con el trasplante.
2. Que no exista otra forma de tratamiento alternativo.
3. Haber sido evaluado de la presencia de contra-indicaciones absolutas o relativas.
4. Asegurarse que la familia y el paciente (si su edad lo permite) comprendan las implicaciones

Tabla 1. Indicaciones de trasplante hepático

Insuficiencia hepática aguda fulminante	Colestasis familiar intrahepática	Enfermedades genéticas-metabólicas	Tumores hepáticos malignos
Hepatitis viral (HAV, HBV/HDV, HCV, HEV) Hepatotoxicidad (tóxicos directos, fármacos o drogas) Hepatitis autoinmune Enfermedad de Wilson o criptogénica	Síndrome de Alagille Deficiencia del gen FIC1 Deficiencia del gen BSEP Deficiencia del gen MDR3 Alteración en la síntesis de ácidos biliares	Deficiencia Alfa 1 Antiripsina Glucogenosis III y IV Galactosemia Tirosinemia tipo 1 Fibrosis quística Enfermedad de Wilson Hemocromatosis	Primarios Hepatocarcinoma hepatoblastoma Hepatocarcinoma fibrolamelar Hemangioendoteloma epiteloide Colangiocarcinoma (sólo protocolos de investigación) Metastásicos Tumores neuroendócrinos Cáncer colorrectal (sólo protocolos de inv.)
Anatómicas	Autoinmune	Drogas y toxinas	Virus hepatotróficos
Atresia de vías biliares Quiste de colédoco Ductopenia no sindrómica	Hepatitis autoinmune Colangitis esclerosante	NPT Isoniazida Metotrexato Intoxicación por vitamina A	Hepatitis C Hepatitis B y D
			Vasculares
			Síndrome Budd-Chiari Enfermedad venooclusiva Cardiopatía congénita (fallo cardiaco) Pericarditis constrictiva

de un trasplante, acepten y estén aptos para la adherencia al régimen terapéutico.

5. Que tenga alguna de las indicaciones para incluir en lista de espera, en cuanto a la evolución de la enfermedad (cuando menos uno de los siguientes puntos): colestasis intratable, hipertensión portal (HTP) con o sin sangrado variceal, episodios de colangitis de repetición, falla de síntesis hepática, falla para crecer y desnutrición, ascitis refractaria o intratable, encefalopatía, mala calidad de vida: prurito intratable, defectos metabólicos los cuales sean reversibles con TH o se pueda prevenir daño a sistema nervioso central (SNC), síndrome hepato-pulmonar y síndrome hepato-renal.

Las contraindicaciones actuales para el trasplante hepático en niños son: tumor maligno extrahepático no resecable, insuficiencia orgánica multisistémica en etapa terminal concomitante que no se puede corregir por un trasplante combinado, sepsis no controlada, daño neurológico grave irreversible y defectos incorregibles que limitan la vida en órganos críticos como corazón, pulmones y riñones.^{7,8}

El tiempo de referencia para la realización del trasplante a un centro especializado es vital para un mejor desenlace. El objetivo es identificar a los candidatos y establecer un plan, para lo cual se requiere de un equipo multidisciplinario (gastroenterólogo/hepatólogo, cardiólogo, nutriólogo, cirujano de trasplante, trabajo social, dental, psicología, nefrólogo). Una vez completada la evaluación se deberá explicar al familiar sobre las opciones: el hígado puede provenir de un donador cadavérico o de un donador vivo relacionado, así como informar sobre el proceso de la lista de espera.⁸

El tipo de cirugía dependerá del peso y edad del receptor pudiendo ser: hígado completo, generalmente utilizado en pacientes adolescentes; segmento lateral izquierdo (segmentos 2 y 3); lóbulo izquierdo (segmentos 2, 3 y 4) [estos dos son los utilizados en la cirugía de donante vivo para receptores pequeños]; el lóbulo derecho (5, 6, 7 y 8) o mono segmento, el cual es obtenido al reducir el segmento lateral izquierdo, utilizado en neonatos.⁹ En algunos centros se realiza el trasplante auxiliar,

en donde en caso de fallo hepático agudo o algunas enfermedades metabólicas se trasplanta un segmento o lóbulo izquierdo de donante cadavérico sin retirar el órgano nativo.^{9,10}

La inmunosupresión primaria se diseña sobre la base de un inhibidor de calcineurina como fármaco principal. Suele ser combinado con esteroides y/o con anticuerpos antirreceptores de IL-2 (anti CD 25). El aspecto importante de la inmunosupresión es el de minimizar la toxicidad y sus efectos secundarios, dentro de los cuales se incluye daño renal, enfermedad cardiovascular, diabetes *mellitus*, síndrome linfoproliferativo, osteopenia y evitar las neoplasias. La elección dentro de los regímenes posibles de inmunosupresión, se realiza según las necesidades específicas del paciente, los efectos adversos y la experiencia de cada centro.^{8,9}

Las complicaciones post TH se dividen en tempranas, que se presentan con mayor frecuencia dentro de los primeros 3 meses, así como tardías, después de los 3 meses; también se subdividen en médicas y quirúrgicas. Dentro de las complicaciones quirúrgicas se incluyen la trombosis de arteria hepática, trombosis de la vena porta, fuga biliar, perforación intestinal y de manera tardía la estenosis de la vía biliar y la trombosis de la vena porta. En relación con las complicaciones médicas más importantes se incluyen el rechazo agudo y crónico del injerto, infección por agentes oportunistas, como virus Epstein Baar, citomegalovirus, que pueden evolucionar a síndrome linfoproliferativo. La morbimortalidad posoperatoria está principalmente en relación con la presencia de desnutrición grave, encefalopatía grado III-IV, síndrome hepatorenal y cirugía previas. La sobrevida supera al año 90% y de 80-85% a 5 años y en casos de fallo hepático agudo es menor de 75% a los 5 años.¹⁰⁻¹³

Uno de los retos en los pacientes pediátricos que se encuentran en el periodo de adolescencia es la adherencia al tratamiento y la adecuada transición a adultos, en donde se requiere el apoyo de trabajo social, así como de psicología tanto para el cuidador como para el paciente.¹⁹

Conclusiones

Las indicaciones para TH en niños están bien establecidas; los factores que precipitan la necesidad de TH más frecuentes son desnutrición, infección e HTP; se recomienda una evaluación y referencia temprana para poder brindar una vigilancia estrecha, manejo de complicaciones, mejorar o detener el deterioro nutricional e ingresar al paciente oportunamente a lista de espera. El TH de vivo relacionado especialmente en los niños muy pequeños ha permitido disminuir la mortalidad en lista de espera.

Referencias bibliográficas

1. Smith SK, Miloh T. Pediatric Liver Transplantation. *Clinics in liver disease* 2022; 26, 521-535.
2. Fishler B. Similarities and differences in Allocation policies for pediatric liver transplantation across the world. *JPGN* 2019; 68: 700-705.
3. Rodriguez-Davalos MI, Lopez-Verdugo F, Kasahara M, et al. International Liver Transplantation Society Global Census: First Look at Pediatric Liver Transplantation Activity around the World. *Transplantation* 2023; 107: 2087-2097.
4. Mendez-Sanchez N, Aguilar-Ramírez JR, Reyes A. Etiology of liver cirrhosis in Mexico. *Annals of Hepatology* 2004; 3 (1): 30-33.
5. Borjes-Pinto R, Reis-Schneider AC, Reverbel-da Silveira TH. Cirrhosis in children and adolescents: An overview. *World J. Hepatol* 2015; 7: 392-405.
6. Squires RH, Ng V, Romero R, et al. Evaluation of the pediatric patient for liver transplantation: 2014 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American Society of Transplantation and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Hepatology* 2014; 60: 362-398.
7. McDiarmid SV, Anand R, Lindblad AS, et al. Development of a pediatric end-stage liver disease score to predict poor outcome in children awaiting liver transplantation. *Transplantation* 2002; 74: 173.
8. Pham YH, Miloh T. Liver Transplantation in Children. *Clin Liver Dis* 2018; 22: 807-821.
9. Vimalasvaran S, Verma A, Dhawan A. Pediatric Liver Transplantation: Selection Criteria and Post-transplant Medical Management. *Indian J Ped* 2024; 91: 383-390.
10. Tran LT, Carullo PC, Banh DPT, et al. Pediatric Liver Transplantation: Then and Now. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 2020; 34 (8): 2028-2035.
11. Jain AK, Anand R, Lerret S, et al. Outcomes following liver transplantation in young infants: Data from the SPLIT registry. *Am J Transplant* 2021; 21: 1113-1127.
12. Rawal N, Yazigi N. Pediatric Liver Transplantation. *Pediatric clinics of North America* 2017; 64 (3): 677-684.
13. Farkas S, Hackl C, Schlitt HJ. Overview of the Indications and Contraindications for Liver Transplantation. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2014; 4 (5): a015602.



Capítulo 39

Colestasis neonatal

39. Colestasis neonatal

Dra. Alejandra Consuelo Sánchez

Médica Adscrita al Departamento de Gastroenterología y Nutrición,
Hospital Infantil de México "Federico Gómez", Responsable de la Clínica de Hepatopatías

Introducción

La evaluación inicial de la colestasis se origina a partir de la identificación del signo clínico principal, que es la ictericia. Una vez identificado este signo, debe definirse si la ictericia está dada por elevación de bilirrubina indirecta o directa. La ictericia por hiperbilirrubinemia indirecta se presenta en los primeros días y puede ser fisiológica autolimitándose tempranamente, en los primeros 7-10 días. Cuando persiste por más de 2 semanas puede estar asociada a la alimentación con leche humana y también se autolimita, generalmente antes del mes. Cuando esta persiste e incluso tiende a incrementarse deben considerarse factores hemolíticos, que pueden ser desencadenados por procesos infecciosos, autoinmunes o hereditarios. Mientras que la hiperbilirrubinemia directa condiciona colestasis.^{1,2}

Definición de colestasis neonatal (CN)

La CN se define como la elevación persistente por 2 semanas o más, de la bilirrubina directa (BD) > 1 mg/dL cuando la bilirrubina total es < de 5 mg/dL; o bien cuando el componente de BD es > 20% cuando la bilirrubina total es > 5 mg/dL, en niños menores de 3 meses.³

Causas de CN

La CN se presenta en 1 de cada 2,500 recién nacidos vivos. Es consecuencia de alguna alteración en el proceso de formación de la bilis, o de obstrucción en su flujo desde su síntesis en el hígado hasta el intestino. La retención de componentes biliares o de la bilis en el parénquima hepático ocasiona daño hepatocelular.³ Las causas que favorecen

esta retención incluyen procesos obstructivos de la vía biliar, que pueden ser congénitos o adquiridos, cambios inflamatorios en el hígado, dados por hipoxia, infecciones, tóxicos, que comúnmente se combinan sobre todo en los pacientes prematuros y, finalmente, trastornos metabólicos que afectan diferentes vías metabólicas, destacando la alteración en la síntesis y transporte de los ácidos biliares, del metabolismo de la tirosina, de la galactosa y de los lípidos (cuadro 1).^{1,13}

Abordaje diagnóstico

Todo paciente con ictericia persistente por 2 semanas debe de ser evaluado con un perfil hepático para identificar la presencia de colestasis. Una vez documentada la CN el diagnóstico de la causa subyacente puede impresionar muy complejo, ya que existe una gran variedad de enfermedades que se manifiestan con colestasis en las primeras semanas o meses de vida. No obstante, la obtención completa de la información clínica aunada a la identificación de los datos bioquímicos claves, es relevante para seguir la ruta diagnóstica más apropiada que permita establecer el diagnóstico final etiológico.

Datos clínicos fundamentales en el diagnóstico de la CN

Antecedentes heredofamiliares y perinatales. La información relacionada con la consanguinidad o endogamia es fundamental para sospechar algún error innato del metabolismo, enfermedad lisosomal o trastorno genético.¹⁰⁻¹⁵ En relación con la evolución del embarazo, es importante identificar la presencia de infecciones, en la madre y el

Cuadro 1. Causas de colestasis neonatal y pruebas para el diagnóstico

Alteración en el flujo biliar	Prueba diagnóstica
Atresia de vías biliares	Colangiografía percutánea, ausencia de paso del medio de contraste al intestino
Quiste de colédoco	Ultrasonido vías biliares, dilatación del colédoco
Hipoplasia de vías biliares sintomática y no sintomática	Biopsia hepática, (ductopenia) colangiografía percutánea, imagen de árbol podado. Estudio molecular
Litiasis vesicular	Ultrasonido vías biliares, imágenes ecogénicas en vesícula/colédoco
Enfermedad/Síndrome de Caroli	Ultrasonido vías biliares, rolangiorresonancia. Dilatación de la vía biliar
Fibrosis quística	Electrolitos en sudor, disminución de cloro. Estudio molecular
Infecciones	
Sepsis/Infección vía urinaria (<i>E. Coli</i>)	Hemo-urocultivo. Aislamiento de microorganismo responsable
TORCH (toxoplasma, sífilis, rubeola, citomegalovirus, herpes)	Elevación de anticuerpos IgM específicos, CMV carga viral
Virus de hepatitis A-E, virus Epstein Barr, Echo, Coxsackie, adenovirus, parvovirus B19, virus de la inmunodeficiencia humana	Elevación de anticuerpos IgM y carga viral
Errores innatos del metabolismo	
Tirosinemia	Tamiz neonatal ampliado (TNA), elevación de tirosina, fenilalanina, succinilacetona sérica/urinaria, \uparrow alfa feto proteína
Galactosemia	TNA, \uparrow galactosa total, actividad de galactosa 1 fosfato uridil-transferasa disminuida
Trastornos en el transporte de ácidos biliares: colestasis intrahepática familiar progresiva (PFIC)	GGT en la mayoría de los tipos disminuida, estudio molecular
Alteración en la síntesis de ácidos biliares	Ácidos biliares urinarios, estudio molecular
Alteración en la beta oxidación	Perfil de carnitina y acilcarnitinas anormal
Deficiencia de alfa 1 antitripsina	Niveles de alfa 1 antitripsina, \downarrow estudio molecular
Glucogenosis tipo IV	Biopsia hepática, estudio molecular
Trastornos en la glicosilación	\downarrow Factores de coagulación VII, IX, XI, antitrombina III, proteína C y S, isoelectroenfoque de transferrina anormal
Citrulinemia	Niveles de citrulina \uparrow , alfafetoproteína, galactosa y amonio \downarrow , hipoglucemia
Desórdenes en el ciclo de la urea	TNA, \uparrow aminoácidos en plasma y ácidos orgánicos en orina, hiperamonemia
Enfermedades lisosomales	
Deficiencia de lipasa ácida lisosomal	\downarrow Actividad lipasa ácida lisosomal en gota de sangre seca en papel filtro (DBS)
Enfermedad de Niemann Pick tipo C	\uparrow Liso SM-509 (DBS), estudio molecular
Deficiencia de esfingomielinasa (enfermedad de Niemann Pick tipo A y B)	\downarrow Actividad de esfingomielinasa (DBS) estudio molecular
Trastornos endócrinos	
Hipotiroidismo	Perfil tiroideo \uparrow TSH
Panhipopituitarismo	Disminución TSH, T4 libre, ACTH, cortisol HC, IFG1, PRL, LH, FSH, prueba de estimulación de ACTH y cortisol, resonancia magnética, atrofia hipofisiaria
Tóxicos	
Nutrición parenteral	Al menos 2 semanas de NPT, GGT elevada
Fármacos (ej. anticonvulsivos)	Antecedente de ingesta
Otros trastornos	
Enfermedad aloimmune	\uparrow Ferritina, alfafetoproteína \downarrow transferrina, \uparrow saturación de hierro
Mitocondropatías	Hipoglucemia, acidosis láctica, \uparrow alfafetoproteína, ferritina sobrecarga de hierro, ácidos orgánicos urinarios alterados. Estudio molecular
Trastornos peroxisomales	Incremento ácidos grasos de cadena larga, ácido fitánico y pristánico. Estudio molecular
Síndrome de Down y Edwards	Cariotipo
Síndrome de Kabuki, Noonan, Aagenaes	Estudio molecular

estatus serológico en relación con los virus hepatotropos, citomegalovirus (CMV), Epstein Barr y virus de la inmunodeficiencia humana, ya que las infecciones neonatales asociadas a estos microorganismos está claramente documentada y si bien pueden transmitirse de forma vertical cualquiera de ellos, también es relevante conocer si la madre ha dado protección para estas infecciones al producto a través de la memoria inmunológica. También es fundamental conocer si hubo sufrimiento fetal o hipoxia al nacimiento, ya que estos eventos están relacionados con isquemia hepática o intestinal, afectando el inicio de la alimentación enteral, favoreciendo el ayuno prolongado, uso de nutrición parenteral, disbiosis, translocación bacteriana, sepsis con todas sus implicaciones como el desarrollo de hemólisis secundaria, anemia, transfusiones y uso de antibióticos. El conjunto de estos factores favorecen el desarrollo de la CN.^{5,7-9} Otro dato clínico que puede ser orientador en relación con la etiología de la CB es el peso al nacer; en general se ha mencionado a los pacientes con atresia de vías biliares con un buen peso al nacimiento, e incluso una apariencia sana, fuera de la ictericia, mientras que los pacientes con bajo peso al nacimiento generalmente se asocian a un proceso infeccioso perinatal o trastorno metabólico. Por último, es importante averiguar si existen muertes perinatales, abortos de repetición o bien, hermanos o familiares cercanos con alguna enfermedad hepática crónica es relevante para la sospecha de alguna enfermedad hereditaria.¹⁰⁻¹⁶

Manifestaciones clínicas. La ictericia es el dato pivote en la CN, no obstante en un inicio esta también puede estar dada por hiperbilirrubinemia indirecta; se ha sugerido que la coluria en el recién nacido icterico sugiere fuertemente colestasis; sin embargo, no se recomienda esperar a que este signo se presente o sea muy evidente para hacer la medición de bilirrubinas y establecer qué tipo de hiperbilirrubinemia presenta. La recomendación es que ante todo paciente con ictericia persistente por 2 semanas se evalúe con determinación de

bilirrubinas y se establezca el tipo de hiperbilirrubinemia que presenta. Por otro lado, la ictericia y la coluria son totalmente inespecíficas para orientar sobre el trastorno subyacente. Se ha referido que la acolia persistente, durante 7-10 días, es altamente sugestiva de atresia de vías biliares (AVB); desafortunadamente, también se ha observado que no necesariamente todos estos pacientes se manifiestan así, algunos pacientes con AVB llegan a tener evacuaciones pigmentadas en un inicio y, posteriormente hipocolia, alternando con acolia, lo que puede llegar a confundir al clínico y retrasar la sospecha de la AVB.^{5,6} La hepatoesplenomegalia puede orientar en principio hacia un proceso infeccioso grave o sistémico, como puede ocurrir con la infección sistémica por CMV; no obstante, cuando estas visceromegalias son importantes, es obligado también considerar la presencia de algún trastorno metabólico, como tirosinemia o galactosemia dentro de los más frecuentes, o bien, de alguna enfermedad por atesoramiento, sobre todo si se asocia a ascitis, como enfermedad de Niemann Pick C o deficiencia de lipasa ácida lisosomal (DLAL). La presencia de signos y síntomas sugestivos de sepsis como fiebre, hipoglucemia, respiración acidótica, alteración en la conciencia, vómito e incluso intolerancia oral, aunados a peso bajo, hipotonía y en ocasiones un olor corporal sui géneris debe hacer sospechar en algún error innato del metabolismo como acidemias orgánicas o alteración en el ciclo de la urea o mitocondropatías.^{2,4,10-14}

Pruebas diagnósticas

Estudios bioquímicos iniciales. 1) Perfil hepático.

La confirmación de la colestasis es fundamental mediante la medición de los niveles de bilirrubinas, total, directa e indirecta. Al confirmar que el paciente efectivamente presenta colestasis de acuerdo con la definición previamente descrita, el siguiente paso es identificar el nivel de gamma glutamil transferasa (GGT), el cual puede ser un parteaguas para continuar la ruta diagnóstica,

ya que la mayoría de las entidades que causan CN cursan con un nivel de GGT elevado, mientras que se encuentra disminuida en algunos trastornos relacionados con la síntesis o el transporte de los ácidos biliares (PFIC) e, incluso, también puede observarse en los casos que evolucionan tempranamente a falla hepática aguda, como ocurre con algunas infecciones o en la enfermedad hepática aloinmune (EHA).^{3,4} Generalmente existe siempre incremento de las aminotransferasas, pero este suele verse en mayor grado en procesos inflamatorios graves, como sucede en la EHA, hepatitis infecciosas, algunos errores innatos del metabolismo de evolución rápida como la tirosinemia, galactosemia o DLAL variante enfermedad de Wolman.¹⁷ La albúmina asociada a la determinación del tiempo de protrombina o INR traducen la capacidad de síntesis hepática. La glucosa sérica también proporciona información sobre la capacidad de síntesis y liberación de glucógeno hepático. **2) La biometría hemática.** Permite identificar la presencia de anemia y leucocitosis, que se observan en eventos infecciosos. Además, la disminución de plaquetas también se llega a observar en infecciones graves, como por ejemplo la infección por CMV neonatal sistémica o bien cuando existe una gran esplenomegalia que condiciona secuestro esplénico, como ocurre en los casos de enfermedades por atesoramiento, como DLAL, Niemann Pick C. **3) Perfil de lípidos.** Es común encontrar elevación del colesterol y/o triglicéridos en entidades como el síndrome de Alagille DLAL y trastornos endocrinológicos como hipotiroidismo o hipopituitarismo. **4) Estudios de pH, bicarbonato y lactato sérico, amonio arterial y examen general de orina.** Diversos trastornos metabólicos, como acidemias orgánicas, alteración en el ciclo de la urea y las mitocondropatías, cursan con acidosis metabólica, hiperamonemia y en el caso de estas últimas también con hiperlactatemia. La galactosemia y tirosinemia cursan con acidosis metabólica, secundaria a tubulopatía renal, por lo que el pH y electrolitos urinarios son de utilidad en el diagnóstico.^{2,5,11-14,17,18}

5) Tamiz neonatal ampliado. Debe tomarse de inmediato ante el diagnóstico de CN, sin haber iniciado alguna manipulación dietética o terapéutica. Permite establecer el diagnóstico de diversos errores innatos, relacionados con el metabolismo de los aminoácidos, galactosa y de la betaoxidación. Un tamiz ampliado siempre debe incluir la determinación de galactosa total, galactosa 1 fosfato uridil transferasa, perfil de aminoácidos completo, succinilacetona y perfil de carnitinas. El tripsinógeno también está incluido en este estudio y si bien puede ser orientador en el diagnóstico de la fibrosis quística, para confirmar esta enfermedad es indispensable realizar los electrolitos en sudor en el estudio molecular.^{14,17,18}

Estudios de imagen. El ultrasonido abdominal es el estudio a realizar de primera instancia; puede hacerse con 3 horas de ayuno, no es necesario omitir más de una toma de leche en el recién nacido o lactante menor de 3 meses. Este estudio permite identificar desde litiasis vesicular hasta datos sugestivos de obstrucción a la vía biliar como la dilatación biliar intrahepática que se observa en algunos casos de atresia de vías biliares (AVB), o bien en entidades como el quiste de colédoco o la enfermedad de Caroli. En los casos de AVB es común que no se observe la vesícula; sin embargo, se ha descrito que la vesícula puede visualizarse, aunque de menor tamaño, por lo que nunca debe excluirse el diagnóstico de AVB sólo porque se observe la vesícula, ya que la obstrucción puede estar a cualquier nivel de la vía biliar. El engrosamiento del porta hepatis y la presencia del cordón fibroso se ha referido como un dato característico de la AVB; no obstante, su identificación requiere de la experiencia del radiólogo. También es factible visualizar tumoraciones en los casos de hemangioma hepático o hepatoblastoma; la nodularidad hepática es frecuente en los casos de tirosinemia y en raras ocasiones también se visualizan calcificaciones intrahepáticas, como ocurre con las infecciones neonatales relacionadas con el complejo TORCH. Se recomienda

visualizar intencionadamente las glándulas suprarrenales y, cuando están calcificadas, debe sospecharse fuertemente DLAL. Asimismo, es importante evaluar la dimensión del bazo, buscar poliesplenía, que se asocia a la AVB sindrómica y evaluar las características renales, ya que entidades como el síndrome de Alagille pueden cursar con displasia o malformaciones renales. El gammagrama hepatobiliar con tecnecio 99 m o mebrofenina permite evaluar la excreción biliar al intestino; se recomienda dar un pretratamiento con fenobarbital o ácido ursodeoxicólico por 3-5 días antes del estudio, para incrementar la excreción biliar de los hepatocitos y disminuir los resultados falsos negativos; cuando no es posible observar la excreción del radio trazador, en las primeras 4 horas posteriores a la administración del radiomarcador, se debe realizar una toma de imágenes tardías a las 24 horas. Es importante mencionar que, en etapas iniciales de la AVB, este estudio puede mostrar excreción biliar, por lo que hay que tomar con cautela los hallazgos y considerar el momento y la condición clínica del paciente, antes de dar una conclusión diagnóstica con este estudio.^{5-7,19} La ausencia de excreción tampoco es patognomónica de AVB. Por otro lado, en la evaluación de la CN, las radiografías de columna permiten identificar las malformaciones como hemivértebras o vertebras en alas de mariposa que se observan en el síndrome de Alagille.⁴

Colangiografía intraoperatoria. Este es el estándar de oro para el diagnóstico de AVB y es obligado hacerla cuando existe la sospecha de esta enfermedad; los datos claves son ictericia con acolia persistente, ausencia de vesícula o hipoplasia de esta en el ultrasonido abdominal, gammagrama hepatobiliar que no demuestre excreción biliar hacia el intestino o esta sea dudosa. El momento ideal para realizar la colangiografía es antes de las 8 semanas de vida ya que en caso de documentarse AVB, la portoenteroanastomosis tipo Kasai tiene grandes posibilidades de ser exitosa para el restablecimiento del flujo biliar.⁵

Valoraciones especiales. La valoración oftalmológica es indispensable en todo paciente con CN, ya que pueden encontrarse hallazgos que contribuyen a establecer el diagnóstico etiológico, como son: embriotoxon posterior en el caso del síndrome de Alagille, la presencia de cataratas en el caso de galactosemia, entre otros.²⁰ La evaluación cardiológica completa, incluyendo un ecocardiograma, es importante ya que es común encontrar malformaciones cardíacas asociadas en los casos de síndrome de Alagille, AVB sobre todo el tipo sindrómica, trisomía 21 o cardiomiopatías como ocurre en las mitocondropatías o trastornos de la beta oxidación.^{3,4} El estudio molecular debe contemplarse en todo paciente en quien se sospeche sea portador de alguna enfermedad hereditaria que condicione un trastorno metabólico o morfológico.^{15,16}

Conclusiones

La ictericia es común en los neonatos; el médico de primer contacto tiene que estar alerta ante la posibilidad de que esta sea causada por colestasis e identificar su origen, idealmente antes del primer mes de vida. La prioridad es descartar aquellos trastornos que pueden ser tratados como la obstrucción de la vía biliar, infecciones y algunas enfermedades metabólicas que pueden tener un tratamiento específico, como son, galactosemia, tirosinemia, alteración en el ciclo de la urea, acidemias orgánicas, DLAL y otras como hepatitis aloinmune. El tratamiento oportuno evitará el desarrollo de comorbilidades tempranas y la progresión acelerada e irremediable del daño hepático. El protocolo de abordaje diagnóstico puede, sin duda, completarse en 3-5 días, siempre iniciando con lo básico para a partir de ahí ir integrando las pistas obtenidas, en principio de la información clínica, primeros hallazgos bioquímicos y de imagen. Se recomienda siempre tomar de inicio la muestra para el tamiz metabólico ampliado, ya que manipulaciones dietéticas y terapéuticas pueden alterar el resultado.

Referencias bibliográficas

1. Mendez-Sanchez N, Qi X, Vitek L, et al. Evaluating an Outpatient With an Elevated Bilirubin. *Am J Gastroenterol* 2019; 114: 1185-1188.
2. Moyer V, Freese DK, Whittington PF, et al. Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2004; 39: 115-128.
3. Ranucci G, Della Corte C, Alberti D, et al. Diagnostic approach to neonatal and infantile cholestasis: A position paper by the SIGENP liver disease working group. *Digestive and Liver Disease* 2022; 54: 40-53.
4. Götze T, Blessing H, Grillhösl C, et al. Neonatal cholestasis-differential diagnoses, current diagnostic procedures, and treatment. *Frontiers in Pediatrics* 2015; 3: 43.
5. Brahee DD, Lampl BS. Neonatal diagnosis of biliary atresia: a practical review and update. *Pediatric Radiology* 2022; 52: 685-692.
6. Yerina SE, Ekong UD. Biliary Atresia/Neonatal Cholestasis What is in the Horizon? *Pediatr Clin N Am* 2021; 68: 1333-1341.
7. Killelea P, Sakhujia S, Hernandez J, et al. Rolling stones: an instructive case of neonatal cholestasis. *BMC Pediatrics* 2022; 22: 526.
8. Teng J, Elwin A, Omarsdottir S, et al. High Rate of Cytomegalovirus Detection in Cholestatic Preterm Infants. *Front Pediatr* 2021; 9: 754941.
9. Madnawat H, Welu AL, Gilbert EJ, et al. Mechanisms of Parenteral Nutrition-Associated Liver and Gut Injury. *Nutr Clin Pract* 2020; 35 (1): 63-71.
10. Inui A, Sung Ko J, Chongsrisawat V, et al. Update on the diagnosis and management of neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency: Expert review on behalf of the Asian Pan-Pacific Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2024; 78: 178-187.
11. Al-Hussaini A, Fageih E, El-Hattab AW, et al. Clinical and Molecular Characteristics of Mitochondrial DNA Depletion Syndrome Associated with Neonatal Cholestasis and Liver Failure. *J Pediatr* 2014; 164: 553-559.
12. Park SW, Park JH, Moon HJ, et al. Niemann-Pick Disease Type C Diagnosed Using Neonatal Cholestasis Gene Panel. *Korean J Gastroenterol* 2021; 78: 240-244.
13. Wang N-L, Lin J, Chen L, et al. Neonatal cholestasis is an early liver manifestation of children with acid sphingomyelinase deficiency. *BMC Gastroenterology* 2022; 22: 227.
14. Niemi AK. Neonatal Presentations of Metabolic Disorder. *NeoReviews* 2020; 21: 649-662.
15. Hahn JW, Lee H, Shin M, et al. Diagnostic algorithm for neonatal intrahepatic cholestasis integrating single-gene testing and next-generation sequencing in East Asia. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2024; 39: 964-974.
16. Jeyaraj R, McKay Bounford K, Ruth N, et al. The Genetics of Inherited Cholestatic Disorders in Neonates and Infants: Evolving Challenges. *Genes* 2021; 12: 1837.
17. Taylor SA, Whittington PF. Neonatal Acute Liver Failure. *Liver Transplantation* 2016; 22: 677-685.
18. Martínez-Pardo Casanova M. Protocolo de estudio en hepatopatías de etiología metabólica. *An Pediatr (Barc)* 2003; 59: 571-581.
19. Hadian F, Rutten C, Siddiqui I, et al. Neonatal Liver Imaging: Techniques, Role of Imaging, and Indications. *RadioGraphics* 2024; 44: e240034.
20. Vitiello L, Bernardo M, Guercio Nuzio S, et al. Pediatric liver diseases and ocular changes: What hepatologists and ophthalmologists should know and share with each other. *Digestive and Liver Disease* 2020; 52 (1): 1-8.

Derechos Reservados © 2025, por:
CELL PHARMA®

Créditos de producción

Editor General

Dr. José Luis Pérez Hernández

Coeditores

Dr. Jorge Emilio Lira Vera

Dr. Nicolás Joaquín Fernández Pérez

Dra. Alma Liliana Kuljacha Gastélum

Cuidado de la edición

Fernando Arreola Coria

Coordinación de arte, diseño y formación

Marissa Elías Morales

Tania Mac Kinney Cortés

ISBN: 978-607-97926-5-7

Impreso en México // *Printed in Mexico*

El libro ***Hepatología para todos*** se terminó de imprimir en febrero de 2025 en los talleres de **Litográfica Rimol, S.A. de C.V.**, ubicados en Virginia 361, Col. Nativitas, 03500, Ciudad de México. La edición consta de 1,000 ejemplares.



CELL PHARMA®

Información exclusiva para el profesional de la salud