



REUNIÓN REGIONAL CENTRO TISEGA-C 2023

Interacción de las enfermedades hepáticas con otras patologías en gastroenterología

ASOCIACIÓN MEXICANA DE GASTROENTEROLOGÍA

Editores:

Dra. Eira Cerda Reyes

Dr. Nicolás Joaquín Fernández Pérez

Dr. José Antonio Velarde Ruiz Velasco

Dr. Jesús Kazuo Yamamoto Furusho



PERMANYER
www.permanyer.com

REUNIÓN REGIONAL CENTRO **TESEGA-C** 2023

Interacción de las enfermedades hepáticas con otras patologías en gastroenterología

ASOCIACIÓN MEXICANA DE GASTROENTEROLOGÍA

Editores: **Dra. Eira Cerda Reyes**
Dr. Nicolás Joaquín Fernández Pérez
Dr. José Antonio Velarde Ruiz Velasco
Dr. Jesús Kazuo Yamamoto Furusho



PERMANYER
www.permanyer.com

Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios y/o hallazgos propios y conclusiones de los autores, quienes son responsables de las afirmaciones. En esta publicación podrían citarse pautas posológicas distintas a las aprobadas en la Información Para Prescribir (IPP) correspondiente. Algunas de las referencias que, en su caso, se realicen sobre el uso y/o dispensación de los productos farmacéuticos pueden no ser acordes en su totalidad con las aprobadas por las Autoridades Sanitarias competentes, por lo que aconsejamos su consulta. El editor, el patrocinador y el distribuidor de la obra, recomiendan siempre la utilización de los productos de acuerdo con la IPP aprobada por las Autoridades Sanitarias.



PERMANYER
www.permanyer.com

© 2023 Permanyer

Mallorca, 310 – Barcelona (Cataluña), España
permnyer@permnyer.com

© 2023 Permanyer México

Temístocles, 315
Col. Polanco, Del. Miguel Hidalgo
11560 Ciudad de México
mexico@permnyer.com



www.permanyer.com



Impreso en papel totalmente libre de cloro



Este papel cumple los requisitos de ANSI/NISO
Z39.48-1992 (R 1997) (Papel Permanente)

Edición impresa en México

ISBN: 978-84-19418-94-4

Ref.: 7384AX223

Reservados todos los derechos

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopiando, grabando o cualquier otro modo.

La información que se facilita y las opiniones manifestadas no han implicado que los editores lleven a cabo ningún tipo de verificación de los resultados, conclusiones y opiniones.

Autores

Diego Abendaño Rivera

*Servicio de Gastroenterología y
Hepatología
Hospital General de México Dr. Eduardo
Liceaga
Ciudad de México*

Juan Manuel Aldana Ledesma

*Servicio de Gastroenterología
Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio
Alcalde
Guadalajara, Jalisco*

Stephanie María Barceló Valdez

*Servicio de Gastroenterología
Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio
Alcalde
Guadalajara, Jalisco*

José Roberto Barrientos Ávalos

*Departamento de Clínicas Médicas
Centro Universitario de Ciencias de la
Salud
Universidad de Guadalajara
División de Medicina Interna
Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio
Alcalde
Guadalajara, Jalisco*

Juan Carlos Basulto Aleman

*Servicio de Gastroenterología
Unidad de Investigación Traslacional
Fundación Clínica Médica Sur
Ciudad de México*

Fernanda Bautista Garín

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

Aleida Bautista Santos

*Departamento de Gastroenterología
Hospital de Especialidades Centro Médico
Nacional Siglo XXI
Instituto Mexicano del Seguro Social
Ciudad de México*

Lorena Bolio Lavalle

*Servicio de Gastroenterología
Hospital Español de México
Ciudad de México*

Ana Delfina Cano Contreras

*Instituto de Investigaciones Médico-
Biológicas
Universidad Veracruzana
Veracruz, Veracruz*

Graciela Elia Castro Narro

*Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y
Nutrición "Salvador Zubirán"
Unidad de Hepatología y Trasplante
Hospital Médica Sur
Asociación Latinoamericana para el
Estudio del Hígado
Ciudad de México*

Eira Cerda Reyes

*Departamento de Investigación
Hospital Central Militar
Ciudad de México*

Norberto Carlos Chávez Tapia

*Servicio de Gastroenterología
Unidad de Investigación Traslacional
Fundación Clínica Médica Sur
Ciudad de México*

Stefanny Cornejo Hernández

*Departamento de Investigación
Hospital Central Militar
Ciudad de México*

Valeria Ailyn Cortés Mollinedo

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

Lissa María Cruz Rodríguez

*Servicio de Gastroenterología
Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio
Alcalde
Guadalajara, Jalisco*

Ricardo Noel Domínguez Barradas

*Servicio de Gastroenterología
Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio
Alcalde
Guadalajara, Jalisco*

Nicolás Joaquín Fernández Pérez

*Departamento de Gastroenterología
División de Medicina Interna
Hospital Ángeles
León, Guanajuato*

Marisol Gálvez Martínez

*Servicio de Gastroenterología
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Hospital de Especialidades
Instituto Mexicano del Seguro Social
Ciudad de México*

Edgar Santino García Jiménez

*Departamento de Gastroenterología
Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio
Alcalde
Guadalajara, Jalisco*

María de Fátima Higuera de la Tijera

Servicio de Gastroenterología y Hepatología
Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga
Clínica y Trasplante Hepático
Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México
Comité de trasplantes del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga
Ciudad de México

Erick Jasso Baltazar

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

Victor Alfonso Jiménez Hernández

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

Alma Liliana Kuljacha Gastélum

Hospital Ángeles Valle Oriente
Unidad de Hepatología y Trasplantes de la UMAE 25
Instituto Mexicano del Seguro Social
Monterrey, Nuevo León

Víctor Hugo Linares Salas

Facultad de Medicina
Universidad Autónoma de Guanajuato
Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología
Celaya, Guanajuato

Leslie Martínez Ortega

Servicio de Gastroenterología
Unidad de Investigación Traslacional
Fundación Clínica Médica Sur
Ciudad de México

Javier Manuel Meza Cardona

Servicio de Gastroenterología
Hospital Español de México
Ciudad de México

Salvador Jazael Meza Becerra

Servicio de Medicina Interna
Hospital Civil de Guadalajara Juan I Menchaca
Guadalajara, Jalisco

Luisángela Meza López

Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal
Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"
Ciudad de México

Rosalba Moreno Alcántar

Servicio de Gastroenterología
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Especialidades Centro médico Nacional Siglo XXI
Instituto Mexicano del Seguro Social
Ciudad de México

Alejandra Noble Lugo

Departamento de Enseñanza e Investigación
Servicio de Gastroenterología
Hospital Español
Ciudad de México

Juan Pablo Ochoa Maya

Departamento de Gastroenterología
Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI
Instituto Mexicano del Seguro Social
Ciudad de México

José Luis Pérez Hernández

Clínica de Hígado del Servicio de Gastroenterología y Hepatología
Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga
Clínica y Trasplante Hepático
Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México
Ciudad de México

Fátima Azereth Reynoso Zarzosa

Gastroenteróloga pediatra
Hospital Ángeles Puebla
Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla
Puebla, Puebla

Ana Lilia Rodríguez Ventura

Investigadora en Ciencias Médicas
Instituto Nacional de Perinatología
Ciudad de México

Carmen Alicia Sánchez Ramírez

Facultad de Medicina
Universidad de Colima
Colima, Colima

Cristian Yamín Sánchez Sánchez

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

Diana Karen Tapia Calderón

Diagnóstico integral gastro-metabólico
Guadalajara, Jalisco

José Antonio Velarde Ruiz Velasco

Departamento de Clínicas Médicas,
Centro Universitario de Ciencias de la salud
Universidad de Guadalajara
Servicio de Gastroenterología
Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde
Guadalajara, Jalisco

Paulina Vidal Cevallos

Servicio de Gastroenterología
Unidad de Investigación Traslacional
Fundación Clínica Médica Sur
Ciudad de México

Jesús Kazuo Yamamoto Furusho

Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal
Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"
Ciudad de México

Abreviaturas

2D-SWE	elastografía con onda de corte bidimensional	CHB	hepatitis B crónica	FAST	FibroScan-AST
6-MMP	6-metilmercaptapurina	CHC	carcinoma hepatocelular	FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
6-MP	6-mercaptapurina	c-HDL	colesterol vinculado a lipoproteínas de alta densidad	FGF-21	factor de crecimiento fibroblástico 21
AACE	Asociación Americana de Endocrinología Clínica	ChREBP	proteína de unión al elemento de respuesta a los carbohidratos	FIB-4	Fibrosis 4
AAD	antivirales de acción directa	CIWA-Ar	<i>Clinical Institute Withdrawal Assessment of Alcohol Scale, Revised</i>	FR	factores de riesgo
AAR	<i>AST/ALT ratio</i> , cociente AST/ALT	c-LDL	colesterol vinculado a lipoproteínas de baja densidad	GAHS	puntaje de HA de Glasgow
AASLD	Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas	CMH	complejo mayor de histocompatibilidad	GAVE	ectasia vascular gástrica antral
ABIC	<i>Age, serum Bilirubin, INR, serum Creatinine</i>	CMV	citomegalovirus	G-CSF	factor estimulante de colonias de granulocitos
ACLF	insuficiencia hepática aguda sobre crónica	CoA	coenzima A	GGT	gamma-glutamil transferasa
ADA	<i>American Diabetes Association</i>	CONACYT	Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías	GLP-1	péptido similar al glucagón tipo 1
ADH	acetaldehído	CPRE	colangiopancreatografía retrógrada endoscópica	GOV	várices esofágicas más allá del cardias
ADN	ácido desoxirribonucleico	CRM	colangiografía magnética	GPH	gastropatía portal hipertensiva
ADNccc	ADN circular covalente cerrado	CRP	proteína C reactiva	GPVH	gradiente de presión venosa hepática
AFP	alfafetoproteína	CS	corticosteroides	HA	hepatitis alcohólica
AgHBcr	antígeno sérico relacionado con el núcleo de la hepatitis	CSPH	hipertensión portal clínicamente significativa	HAA	hepatitis asociada al alcohol
AH	hepatitis alcohólica	CUCI	colitis ulcerativa crónica idiopática	HAI	hepatitis autoinmune
ALA	ácido alfa-lipoico	DEXA	absorciometría de rayos X de energía dual	HLA	antígenos leucocitarios humanos
ALD	enfermedad hepática relacionada con el consumo de alcohol	DF	función discriminante	HPCS	hipertensión portal clínicamente significativa
ALEH	Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado	DILI	daño hepático inducido por medicamentos	HR	<i>hazard ratio</i>
ALT	alanina aminotransferasa	DILI-ALH	<i>drug-induced autoimmune-like hepatitis</i>	HSH	hombres que tienen sexo con hombres
AMA	anticuerpos antimitocondriales	DM	diabetes <i>mellitus</i>	HTDAV	hemorragia de tubo digestivo alto de origen variceal
ANA	anticuerpos antinucleares	DM2	diabetes <i>mellitus</i> tipo 2	HVPG	gradiente de presión venosa portal, <i>hepatic venous pressure gradient</i>
AP	argón plasma	DSM-5	Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 5.ª edición	IBP	inhibidores de la bomba de protones
APASL	<i>Asian Pacific Association for the Study of the Liver</i>	EASL	Asociación Europea para el Estudio del Hígado	IC95%	intervalo de confianza del 95%
APRI	<i>AST to platelet ratio index</i>	EBL	ligadura endoscópica de vórices	Ig	inmunoglobulina
ARF	ablación por radiofrecuencia	EC	enfermedad de Crohn	IGF	factor de crecimiento similar a la insulina
ARFI	radiación acústica de la fuerza de impulso	EEL	esfínter esofágico inferior	IGV	várices gástricas aisladas
ARNm	ARN mensajero	eGFR	tasa de filtración glomerular estimada	IHA	insuficiencia hepática aguda
ASMA	anticuerpos anti músculo liso	EHA	enfermedad hepática relacionada con el consumo de alcohol	IHG	índice de hígado graso
AST	aspartato aminotransferasa	EHGNA	enfermedad de hígado graso no alcohólico	IL	interleucina
AUC	área bajo la curva	EHNA	esteatohepatitis no alcohólica	IMC	índice de masa corporal
AUDIT	<i>Alcohol Use Disorders Identification Test</i>	EII	enfermedad inflamatoria intestinal	INR	ratio internacional normalizado
AZA	azatioprina	ELAD	<i>extracorporeal liver assist device</i>	IQR	rango intercuartil
BBNS	betabloqueadores no selectivos	EMA	Agencia Europea de Medicinas	IR	resistencia a la insulina
BDZ	benzodiazepinas	ERC	enfermedad renal crónica	JAK	Janus cinasa
BG	bacilos Gram negativos	ERTB	embolización retrógrada transvenosa con balón	JNK	proteína cinasa N-terminal c-Jun
BI	balón intragástrico	ESPGHAN	<i>European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition</i>	LRA	lesión renal aguda
BT	bilirrubinas totales	ETR	<i>estimated treatment ratio</i>	LSM	medición de la dureza hepática
cACLD	enfermedad hepática crónica avanzada compensada	EV	escleroterapia variceal	LSN	límite superior normal
CAGE	<i>Cut down, Annoyed, Guilty, Eye-opener</i>	FAE	fosfatasa alcalina	LSPS	relación de medición de la LSM- diámetro del bazo con respecto a las plaquetas
CAP	parámetro de atenuación controlada	FAEE	ésteres etílicos de ácidos grasos	LV	ligadura variceal
CBP	colangitis biliar primaria			MAFLD	<i>metabolic associated fatty liver disease</i> , enfermedad hepática grasa metabólica
CCR	cáncer colorectal			MASH	esteatohepatitis asociada a la disfunción metabólica
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>			MASLD	enfermedad hepática esteatótica asociada a disfunción metabólica
CEH	células estrelladas hepáticas			MDF	función discriminadora de Maddrey
CEP	colangitis esclerosante primaria			MEC	matriz extracelular
CH	la cirrosis hepática			MELD	<i>Model for End Stage Liver Disease</i>

MetALD	enfermedad hepática esteatósica asociada a consumo de alcohol	PPAR-γ	receptor activado por el proliferador de peroxisomas gamma	STOPAH	ensayo de esteroides o pentoxifilina para la HA
MSLD	enfermedad hepática esteatósica metabólica	pSWE	elastografía con onda de corte puntual <i>point shear wave elastography</i>	TC	tomografía computarizada
MTX	metotrexato	pTIPS	TIPS tempranos o TIPS preventivos	TCA	trastorno por consumo de alcohol
NA	análogos de nucleótidos	RH	rigidez hepática	TGF-β	factor de crecimiento transformante beta
NAD+	dinucleótido de nicotinamida y adenina	RM	resonancia magnética	TH	trasplante hepático
NADP+	fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina en su forma oxidada	RM	razón de momios	TIPS	comunicación portosistémica por vía transyugular
NADPH	fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina en su forma reducida	ROI	región de interés	TLM	<i>The Liver Meeting</i>
NAFLD	enfermedad por hígado graso no alcohólico	ROS	especies reactivas de oxígeno	TNF-α	factor de necrosis tumoral alfa
NAS	<i>NAFLD activity score</i>	RR	tasa de respuesta	TONIC	<i>Treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children</i>
NASH	esteatohepatitis no alcohólica	RR	riesgo relativo	TP	tiempo de protrombina
NASPGHAN	Sociedad Norteamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica	RUCAM	<i>Roussel Uclaf Causality Assessment Model</i>	TPMT	tiopurina-metiltransferasa
NCEP	Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol	S1P	esfingosina 1-fosfato	UDCA	ácido ursodesoxicólico
NNT	número necesario para tratar	SAF	<i>score</i> esteatosis (S), actividad (A) y fibrosis (F)	US	ultrasonido
NSBB	betabloqueadores no selectivos	SBIRT	intervención breve y derivación para el tratamiento indicado	USE	ultrasonido endoscópico
OMS	Organización Mundial de la Salud	SC	subcutánea	USPSTF	<i>United States Preventive Services Task Force</i>
OPS	Organización Panamericana de la Salud	SEMS	<i>stent</i> metálico autoexpandible	VCTE	elastografía transitoria controlada por vibración, <i>vibration-controlled transient elastography</i>
OR	<i>odds ratio</i>	SEMS-FC	prótesis metálica autoexpandible totalmente cubierta	VDZ	vedolizumab
PAI-1	inhibidor del activador del plasminógeno-1	SLD	enfermedad hepática esteatósica, <i>steatotic liver disease</i>	VE	várices esofágicas
p-ANCA	anticuerpos anticitoplasmáticos perinucleares	SM	síndrome metabólico	VEB	virus de Epstein-Barr
PFH	pruebas de funcionamiento hepático	SMA	anticuerpos anti-músculo liso	VG	várices gástricas
PI3K	fosfatidilinositol-3-cinasa	SMet	síndrome metabólico	VHA	virus de la hepatitis A
PMN	polimorfonucleares	SNC	sistema nervioso central	VHB	virus de la hepatitis B
		SOP	síndrome de ovario poliquístico	VHC	virus de la hepatitis C
		SSE	síndrome de supresión etílica	VHE	virus de la hepatitis E
		SSM	medición de la dureza esplénica	VIH	virus de la inmunodeficiencia humana
				VPN	valor predictivo negativo
				VPP	valor predictivo positivo

Índice

Prefacio	XIII
Jesús Kazuo Yamamoto Furusho	
<i>Capítulo 1</i>	
Identificación de factores de riesgo para el hígado graso	1
Juan Carlos Basulto Aleman y Norberto Carlos Chávez Tapia	
<i>Capítulo 2</i>	
Abordaje diagnóstico de hígado graso en el paciente con síndrome metabólico	7
Aleida Bautista Santos y Juan Pablo Ochoa Maya	
<i>Capítulo 3</i>	
Hígado graso metabólico y consumo de alcohol	13
José Antonio Velarde Ruiz Velasco, Stephanie María Barceló Valdez, Salvador Jazael Meza Becerra y Lissa María Cruz Rodríguez	
<i>Capítulo 4</i>	
Tratamiento del hígado graso no alcohólico	19
Juan Carlos Basulto Alemán, Paulina Vidal Cevallos, Leslie Martínez Ortega y Norberto Carlos Chávez Tapia	
<i>Capítulo 5</i>	
Evaluación integral del paciente con hepatitis alcohólica	23
Juan Manuel Aldana Ledesma y Victor Alfonso Jiménez Hernández	
<i>Capítulo 6</i>	
Tratamiento de la hepatitis alcohólica	31
José Luis Pérez Hernández y María de Fátima Higuera de la Tijera	
<i>Capítulo 7</i>	
Efectos sistémicos y nutricionales del consumo de alcohol	35
María de Fátima Higuera de la Tijera, Diego Abendaño Rivera y Cristian Yamín Sánchez Sánchez	
<i>Capítulo 8</i>	
Trasplante hepático en paciente con enfermedad hepática relacionada con el consumo de alcohol	41
María de Fátima Higuera de la Tijera y José Luis Pérez Hernández	
<i>Capítulo 9</i>	
Betabloqueadores en hipertensión portal	47
Javier Manuel Meza Cardona y Lorena Bolio Lavallo	
<i>Capítulo 10</i>	
Tratamiento endoscópico de la hemorragia variceal	53
Alejandra Noble Lugo	
<i>Capítulo 11</i>	
Tratamiento de la hemorragia variceal refractaria	59
Marisol Gálvez Martínez	
<i>Capítulo 12</i>	
Utilidad de la elastografía de transición en la evaluación de la hipertensión portal	65
Diana Karen Tapia Calderón	

Capítulo 13

Daño hepático inducido por medicamentos asociado al tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal69
 Nicolás Joaquín Fernández Pérez

Capítulo 14

Daño hepático inducido por medicamentos (DILI) y tratamiento oncológico de neoplasias de tubo digestivo73
 Edgar Santino García Jiménez

Capítulo 15

Daño renal e hígado graso metabólico.....77
 José Antonio Velarde Ruiz Velasco, Ricardo Noel Domínguez Barradas y José Roberto Barrientos Ávalos

Capítulo 16

Obesidad infantil83
 Ana Lilia Rodríguez Ventura y Víctor Hugo Linares Salas

Capítulo 17

Abordaje de la enfermedad hepática grasa no alcohólica en pediatría.....89
 Carmen Alicia Sánchez Ramírez

Capítulo 18

Tratamiento del hígado graso en pediatría.....93
 Fátima Azereth Reynoso Zarzosa

Capítulo 19

Manifestaciones hepáticas y biliares de la enfermedad inflamatoria intestinal.....97
 Jesús Kazuo Yamamoto Furusho y Luisángela Meza López

Capítulo 20

Hepatitis autoinmune y síndromes de sobreposición en enfermedad inflamatoria intestinal103
 Alma Liliana Kuljacha Gastélum

Capítulo 21

Interpretación de panel viral para hepatitis B y C107
 Ana Delfina Cano Contreras

Capítulo 22

Modelos de microeliminación para hepatitis C en México113
 Rosalba Moreno Alcántar

Capítulo 23

Seguimiento del paciente con hepatitis C posterior a la respuesta viral sostenida115
 Erick Jasso Baltazar, Fernanda Bautista Garín y Graciela Elia Castro Narro

Capítulo 24

Hepatocarcinoma y hepatitis virales.....121
 Eira Cerda Reyes, Stephany Cornejo Hernández y Graciela Castro Narro

Capítulo 25

Esteatosis hepática metabólica (MASLD). Nueva nomenclatura.125
 Graciela Elia Castro Narro y Valeria Ailyn Cortés Mollinedo

Prefacio

Es un placer compartir con todos los miembros de la Asociación Mexicana de Gastroenterología (AMG) el libro de la reunión regional centro de temas selectos en gastroenterología (TESEGA-C), llevada a cabo en el Hotel Hotsson en la Ciudad de León, Guanajuato. El tema central es la interacción de las enfermedades hepáticas con otras patologías en gastroenterología y comprende diversos capítulos, que abarcan hígado graso, síndrome metabólico, hepatopatía por alcohol, hipertensión portal hemorrágica, lesión por fármacos en gastroenterología, gastroenterología pediátrica, enfermedades hepáticas asociadas a enfermedad inflamatoria intestinal, y hepatitis virales B y C.

Este libro va dirigido a estudiantes de medicina, residentes de la especialidad de gastroenterología y sus altas especialidades, médicos internistas, pediatras, gastroenterólogos, cirujanos, nutriólogos y otras áreas afines a la especialidad.

Además comentarles que el eslogan de la Asociación Mexicana de Gastroenterología en el año 2023 de mi presidencia es «Academia y ciencia», en el cual la academia

es una institución como la AMG que realiza colectivamente diversas actividades de educación médica continua, y por otro lado la ciencia, la cual es una rama del saber humano constituida por el conjunto de conocimientos objetivos y verificables sobre una materia determinada, en este caso la gastroenterología, cuyos resultados son obtenidos mediante la observación y la experimentación, así como la verificación de hipótesis mediante el uso de una metodología científica para la generación de nuevos conocimientos. Ambas van de la mano en el progreso del avance científico y poder transmitir el conocimiento a futuras generaciones debido a los importantes avances en la medicina.

Finalmente, agradezco a los directores de la reunión regional centro, así como a todos los profesores por toda su dedicación, entusiasmo y esfuerzo en la escritura de sus capítulos, que seguramente tendrán un impacto en la actualización del conocimiento médico, con el fin común de que nuestros pacientes sean beneficiados en la atención oportuna de sus diversas enfermedades del aparato digestivo, así como en la mejora de su calidad de vida.

Dr. Jesús Kazuo Yamamoto Furusho
Presidente de la Asociación Mexicana de Gastroenterología

CAPÍTULO 1

Identificación de factores de riesgo para el hígado graso

Juan Carlos Basulto Aleman y Norberto Carlos Chávez Tapia

Se han descrito múltiples factores de riesgo para el desarrollo y progresión de la enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA), de los cuales hay algunos que aumentan su riesgo cardiovascular (Fig. 1).

FACTORES DEMOGRÁFICOS

Se han descrito factores demográficos que conllevan un mayor riesgo de padecer EHGNA, destacando el sexo masculino, edad mayor a 40 años y etnia latina. En un metaanálisis publicado en el 2019, se encontró una mayor prevalencia de EHGNA en la Latinoamérica, Medio Oriente y el Norte de África y el Sureste Asiático con un 44.4, 36.5 y 33.8% respectivamente. En contraste, las regiones de Asia del Pacífico y Europa del Oeste presentaron un 28.0 y 25.1%, respectivamente¹.

Predisposición genética

Determinados genes se han asociado a la presentación de la EHGNA debido al papel que juegan en la sensibilidad a la insulina, metabolismo de los ácidos grasos y estrés oxidativo. El más conocido es el polimorfismo rs748409 del gen *PNPLA3*, el cual se encuentra en casi la mitad de la población hispanoamericana. La expresión del gen *PNPLA3* regula la actividad de la proteína que codifica, la adiponutrina, cuya función principal es promover la hidrolización de los triacilglicéridos en los adipocitos, cuya actividad disminuye al estar presente este polimorfismo, con la consecuente acumulación de ácidos grasos en los hepatocitos debido a la disminución de la producción de las lipoproteínas de muy baja densidad. Otro polimorfismo que se han asociado al riesgo de presentar hígado graso se dan en *TM6F2*, *MBOAT7* y *GCKR* (Tabla 1)².

ESTILO DE VIDA

El estilo de vida tiene un papel fundamental en el desarrollo y el manejo de la EHGNA. Los malos hábitos dietéticos, la inactividad física y la contaminación ambiental influyen en la presentación de sobrepeso u obesidad, resistencia a la insulina, hiperglucemia y/o dislipidemia, incrementando el riesgo de desarrollar la EHGNA y un desenlace cardiovascular.

Dieta

Las dietas que incluyen bebidas con alto contenido energético endulzadas con fructosa, alto consumo de ácidos grasos trans y aquellas que no incluyen alimentos de la dieta mediterránea (nueces, semillas, frutas, cereales integrales, mariscos, pescados u omega-3) se han asociado a una muerte hepática debido a la EHGNA³.

Actividad física

La actividad física, definida como cualquier movimiento corporal que genera un gasto energético, se considera en el manejo de los pacientes con EHGNA.

En contraste, la falta de ejercicio y la vida sedentaria se han asociado a un incremento en el peso y a la acumulación de grasa en el cuerpo, incluyendo en el hígado. Además, puede promover un estado de inflamación crónica y de estrés oxidativo. Al mismo tiempo, el sedentarismo contribuye a un mayor el riesgo de desarrollar síndrome metabólico, obesidad o diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), patologías relacionadas en el desarrollo y progresión de la EHGNA³.

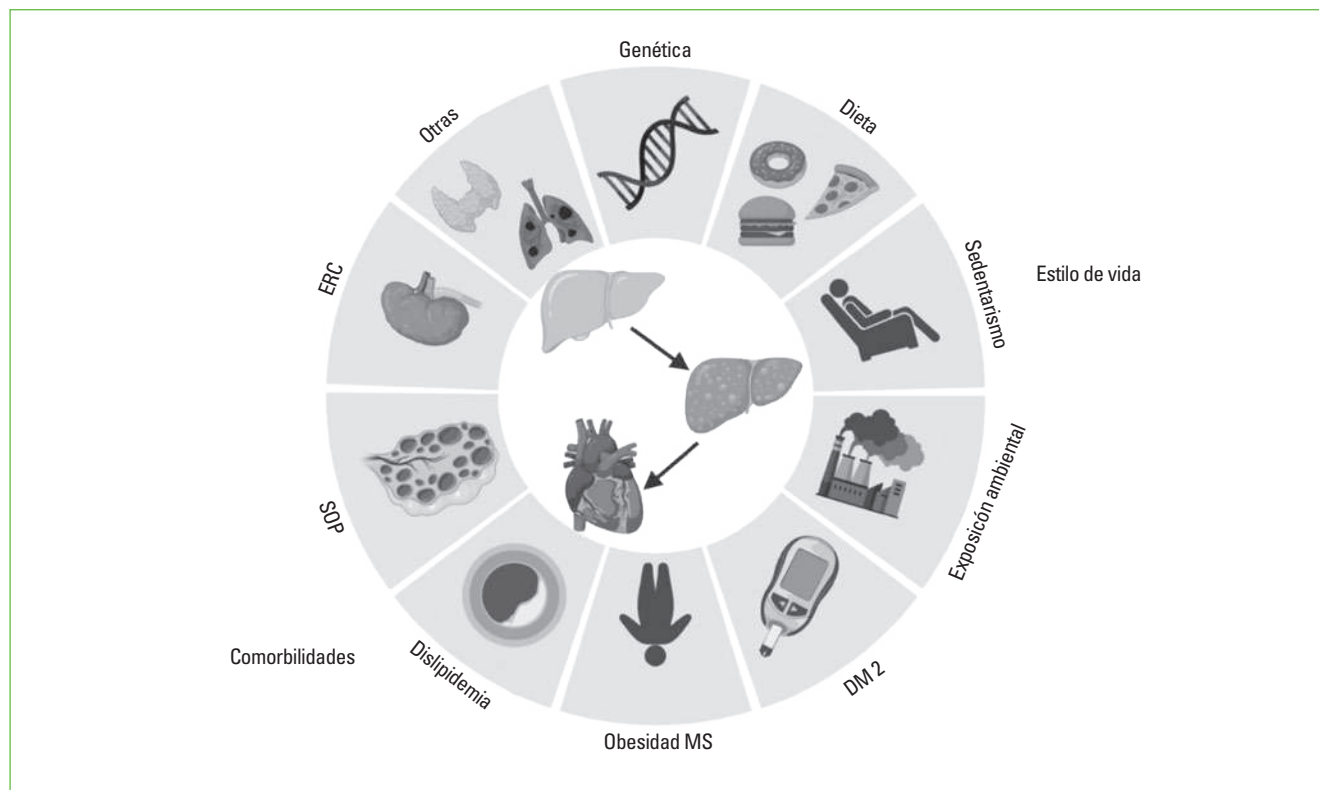


Figura 1. Factores de riesgo para el desarrollo y progresión de la enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA). Se pueden dividir en genéticos, estilo de vida y comorbilidades. El desarrollo y progresión de EHGNA aumenta el riesgo de desenlace cardíaco. DM: diabetes *mellitus*; ERC: enfermedad renal crónica; SM: síndrome metabólico; SOP: síndrome de ovario poliquístico.

Tabla 1. Se enlistan los genes más asociados al desarrollo de enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA), incluyendo su función, su localización y el polimorfismo más frecuente			
Gen	Localización	Polimorfismo	Función
PNPLA3	22q13.31	rs738409	Producción de la adiponutrina
TM6F2	19p13.11	rs58542926	Síntesis de colesterol y movilización lipídica
MBOAT	19q13.42	rs641738	Metabolismo de los fosfolípidos
GCKR	2p23.3	rs780094	Regulación de la lipogénesis <i>de novo</i>

EXPOSICIÓN AMBIENTAL

La contaminación ambiental también puede desempeñar un papel en su aparición y progresión. La exposición a ciertos contaminantes ambientales se ha asociado con un mayor riesgo de desarrollar EHGNA y de experimentar una progresión más rápida de la enfermedad. Se pueden agrupar los contaminantes en tres grupos:

- Contaminantes del aire. La contaminación atmosférica, especialmente las partículas finas (PM2.5) presentes en el aire, se han asociado con un mayor riesgo de desarrollar EHGNA. Un estudio en roedores expuestos a partículas 2.5 mm mostró acumulación e inflamación de lípidos hepáticos y un aumento de

triglicéridos en el plasma. Además, la inhalación de estos contaminantes puede provocar estrés oxidativo y la liberación de sustancias inflamatorias en el cuerpo, lo cual puede contribuir al desarrollo y progresión de la enfermedad⁴.

- Metales pesados. Algunos metales pesados que se encuentran en el agua, incluyendo el cadmio, el plomo y el arsénico, se han asociado a una mayor progresión de esteatosis simple a esteatohepatitis. Si bien hasta la fecha no se ha descrito totalmente el proceso fisiopatológico, el daño se ha atribuido a un aumento en la formación de especies reactivas de oxígeno y al efecto hepatotóxico de alguno de estos (cadmio)⁴.

- Pesticidas e insecticidas. Actualmente se conoce una fuerte correlación entre la EHGNA y los insecticidas organoclorados. Se ha atribuido a que el desarrollo y progresión de la enfermedad es consecuencia de la peroxidación de lípidos y el estrés oxidativo. Otros estudios han reportado que promueven una acumulación de ácidos grasos en el hígado y juegan un papel en la disbiosis intestinal⁴.

COMORBILIDADES

Las comorbilidades son afecciones médicas que más se han descrito como factor de riesgo del desarrollo y progresión de la EHGNA. Principalmente se han descritos aquellas que tienen relación en el metabolismo de algunos de los macronutrientes o aquellas que están relacionadas con el desenlace de la enfermedad.

Obesidad

La obesidad se define como la acumulación excesiva de grasa que es perjudicial para la salud (determinada con un índice de masa corporal $> 30 \text{ kg/m}^2$) y es el principal factor de riesgo para desarrollar EHGNA. Más del 50% de las personas con obesidad presentan EHGNA. Fisiopatológicamente, la obesidad influye de distintas maneras en el desarrollo y progresión de la EHGNA, como por ejemplo: favorece el depósito ectópico de grasa (como consecuencia de la disminución de la función del tejido adiposo de almacenar energía), promueve un desequilibrio en la secreción de adipocinas cambiándose a un perfil esteatogénico, inflamatorio y fibrótico (disminución de adiponectina con un aumento de leptina y citocinas proinflamatorias) e incrementa el riesgo de desarrollar resistencia a la insulina o alguna patología aterosclerótica. Múltiples metaanálisis han descrito la relación de la esteatosis hepática, esteatohepatitis y fibrosis con la obesidad, concluyendo que un índice de masa corporal mayor predice una mayor progresión de la EHGNA, un índice de masa corporal $> 30 \text{ kg/m}^2$ aumenta el riesgo de presentar enfermedad hepática grave (*hazard ratio* [HR]: 1.20, intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 1.12-1.28, $p < 0.001$), por lo que la disminución del peso es parte de los algoritmos terapéuticos⁵.

Síndrome metabólico y resistencia a la insulina

Además de la obesidad, el síndrome metabólico es el otro factor de riesgo para desarrollar la EHGNA. Ambas

patologías tienen a la resistencia a la insulina como su principal componente. El síndrome metabólico es un conjunto de condiciones médicas que aumentan el riesgo de enfermedad cardiovascular y DM2. De acuerdo con la ATP III, el diagnóstico de síndrome metabólico se basa en la presencia de 3 de los siguientes: incremento del perímetro de la cintura (hombres $> 102 \text{ cm}$ y mujeres $> 88 \text{ cm}$), triglicéridos $\geq 150 \text{ mg/dl}$, disminución del colesterol vinculado a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) (hombres $< 40 \text{ mg/dl}$ y mujeres $< 50 \text{ mg/dl}$), presión arterial $\geq 130/85 \text{ mmHg}$ y glucemia en ayuno $> 100 \text{ mg/dl}$. Múltiples estudios han asociado la presencia del síndrome metabólico y la mortalidad hepática en los pacientes con hígado graso no alcohólico, además al presentar más condiciones del síndrome metabólico aumenta aún más (HR: 2.56, IC95%: 2.26-2.92, $p < 0.001$)⁵.

Diabetes mellitus 2

La DM2 es una enfermedad metabólica crónica caracterizada por niveles elevados de glucosa en sangre resultante de una resistencia a la insulina o una producción insuficiente de esta. Existe una relación bidireccional entre la EHGNA y la DM2. Los pacientes con DM2 presentan hiperglucemia, hipertrigliceridemia y resistencia a la insulina, los cuales son factores para el desarrollo y progresión de la EHGNA. Los pacientes con EHGNA que presentan diabetes tienen un mayor riesgo de desarrollar un evento hepático severo (HR: 2.25, IC95%: 1.83-2.76, $p < 0.001$). Por otro lado, los pacientes con la EHGNA tienen doble riesgo de DM2 (HR: 2.19, IC95%: 1.93-2.48) y tanto la severidad de la esteatosis como la de fibrosis lo aumentan más (HR: 2.40, IC95%: 2.08-2.77; HR: 3.42, IC95%: 2.29-5.11, respectivamente)⁶.

Dislipidemia

La dislipidemia desempeña un papel importante en el desarrollo y la progresión de la EHGNA, los niveles elevados de triglicéridos y colesterol vinculado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), así como los niveles bajos de c-HDL, se asocian con un mayor riesgo de acumulación de grasa en el hígado y la progresión hacia la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). Además, las dislipidemias pueden contribuir a la inflamación y el estrés oxidativo en el hígado, empeorando la enfermedad. Por otra parte, la disminución del c-HDL se ha asociado independientemente con un aumento en el riesgo de enfermedad hepática grave no fatal (HR: 1.28, IC95%: 1.04-1.59, $p < 0.02$)⁵.

Síndrome de ovario poliquístico

El síndrome de ovario poliquístico es el trastorno endocrinológico más frecuente en la mujer en edad fértil. Se caracteriza por hiperandrogenismo, anovulación y la evidencia ultrasonográfica de ovarios poliquísticos. Además, se asocia a un mayor riesgo de desarrollar problemas metabólicos, como resistencia a la insulina, obesidad, DM2 y dislipidemia.

Se ha observado que las mujeres con síndrome de ovario poliquístico tienen un mayor riesgo de desarrollar EHGNA en comparación con las mujeres sin este. Esto como consecuencia de los factores de riesgo que ambas patologías presentan en común.

Un estudio en mujeres con síndromes con ovario poliquístico asoció al hiperandrogenismo como el principal factor de riesgo independiente para el desarrollo de EHGNA (HR: 2.23, IC95%: 1.86-2.66, $p < 0.001$), esto como consecuencia de la generación de andrógenos intraadiposos que promueven la lipotoxicidad mediante la hipertrofia de los adipocitos y el exceso de ácidos grasos. Otros estudios han reportado el efecto dismórfico sexual de los andrógenos en la esteatosis hepática, con un aumento de la lipogénesis *de novo* en mujeres con hiperandrogenismo en contraste con los hombres que se presenta en aquellos con hipoandrogenismo, sin embargo, este tema sigue todavía en estudio⁷.

Enfermedad renal crónica

La enfermedad renal crónica, definida como la presencia de daño renal (estructural) o un filtrado glomerular $< 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ que persiste por más de tres meses, tiene una mayor incidencia en aquellos pacientes que padecen. Ambas patologías presentan factores de riesgo metabólicos similares; se ha documentado que la presencia EHGNA se relaciona con una mayor incidencia de enfermedad renal crónica estadio ≥ 3 (HR: 1.43, IC95%: 1.33-1.54, $p < 0.0001$) y que al presentar fibrosis severa el riesgo incrementa más (HR: 1.59; IC95%: 1.31-1.93).

Ambas patologías en su coexistencia empeoran a la otra, la EHGNA puede agravar a la enfermedad renal crónica mediante la promoción hacia adipocinas proinflamatorias y al aumento de ácidos grasos libres. En contraparte, se ha reportado que la enfermedad renal crónica promueve la disbiosis intestinal y la acumulación de metabolitos tóxicos, de esta manera empeorando la EHGNA⁸.

ASOCIACIONES EMERGENTES

Agregado a los riesgos antes mencionados, han emergido nuevos factores de riesgo para el desarrollo y

progresión de la EHGNA. Distintos estudios han reportado la asociación de la EHGNA con algunas endocrinopatías (hipotiroidismo, hipopituitarismo, hiperprolactinemia o déficit de la hormona del crecimiento), puesto que las hormonas asociadas juegan un papel negativo en el metabolismo de los macronutrientes. Por otra parte, se han reportado estudios que establecen la relación con algunas enfermedades respiratorias (enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de apnea/hipopnea del sueño y asma), dado que dichas patologías y la EHGNA presentan los mismos factores de riesgo.

ENFERMEDAD DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO Y RIESGO CARDIOVASCULAR

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte no hepática en los pacientes con EHGNA. Distintos estudios han demostrado que las personas con EHGNA tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardíacas, como enfermedades coronarias, accidentes cerebrovasculares y enfermedad arterial periférica. La relación entre la enfermedad de hígado graso no alcohólico y el incremento del riesgo cardiovascular se atribuye a varios factores: alteraciones metabolismo de la glucosa y de los lípidos, inflamación crónica y estrés oxidativo. También desempeña un papel importante en el desarrollo y progresión de la enfermedad cardiovascular, contribuyendo a una aterogénesis acelerada y a un remodelamiento cardíaco.

Se ha descrito que la severidad de la esteatosis en la EHGNA incrementa el riesgo de un desenlace cardiovascular (infarto agudo al miocardio y accidente cerebrovascular isquémico): EHGNA leve (HR: 1.17, IC95%: 1.09-1.26, $p < 0.0001$), EHGNA moderada (HR: 1.24, IC95%: 1.13-1.37, $p < 0.0001$) y EHGNA severa (HR: 1.32, IC95%: 1.10-1.58, $p < 0.0001$) en comparación con pacientes sin EHGNA⁹.

Por último, un reciente metaanálisis asoció que los pacientes con EHGNA con un grado de fibrosis F4 tenían mayor riesgo de complicaciones y muerte por cualquier causa en comparación con los que tenían fibrosis F0-F2 (HR: 3.9, IC95%: 1.8-8.4)¹⁰.

CONCLUSIÓN

La EHGNA es una patología subestimada, a pesar de su alta prevalencia, y su progresión aumenta el riesgo cardiovascular. Existen múltiples factores de riesgo para desarrollar la enfermedad, desde genéticos hasta ciertos hábitos higiénico-dietéticos o enfermedades que

promueven la acumulación hepática de lípidos. Identificar estos factores es primordial para poder realizar una intervención oportuna, evitar su progresión a estadios avanzados y el desarrollo de complicaciones cardiovasculares.

BIBLIOGRAFÍA

1. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*. 2023;77(4):1335-47.
2. Botello-Manilla AE, Chávez-Tapia NC, Uribe M, Nuño-Lámbarrí N. Genetics and epigenetics purpose in nonalcoholic fatty liver disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;14(8):733-48.
3. Hallsworth K, Adams LA. Lifestyle modification in NAFLD/NASH: Facts and figures. *JHEP Rep*. 2019;1(6):468-79.
4. Rajak S, Raza S, Tewari A, Sinha RA. Environmental toxicants and NAFLD: A neglected yet significant relationship. *Dig Dis Sci*. 2022;67(8):3497-507.
5. Jarvis H, Craig D, Barker R, Spiers G, Stow D, Anstee QM, et al. Metabolic risk factors and incident advanced liver disease in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review and meta-analysis of population-based observational studies. *PLoS Med*. 2020;17(4):e1003100.
6. Targher G, Corey KE, Byrne CD, Roden M. The complex link between NAFLD and type 2 diabetes mellitus - mechanisms and treatments. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(9):599-612.
7. Kumarendran B, O'Reilly MW, Manolopoulos KN, Toulis KA, Gokhale KM, Sitch AJ, et al. Polycystic ovary syndrome, androgen excess, and the risk of nonalcoholic fatty liver disease in women: A longitudinal study based on a United Kingdom primary care database. *PLoS Med*. 2018;15(3):e1002542.
8. Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, Csermely A, Lonardo A, Schattenberg JM, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident chronic kidney disease: an updated meta-analysis. *Gut*. 2022;71(1):156-62.
9. Xu J, Dai L, Zhang Y, Wang A, Li H, Wang Y, et al. Severity of nonalcoholic fatty liver disease and risk of future ischemic stroke events. *Stroke*. 2021;52(1):103-10.
10. Sanyal AJ, van Natta ML, Clark J, Neuschwander-Tetri BA, Diehl A, Dasarathy S, et al; NASH Clinical Research Network (CRN). Prospective study of outcomes in adults with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2021;385(17):1559-69.

CAPÍTULO 2

Abordaje diagnóstico de hígado graso en el paciente con síndrome metabólico

Aleida Bautista Santos y Juan Pablo Ochoa Maya

INTRODUCCIÓN

El hígado graso, definido como la acumulación de grasa en más del 5% de los hepatocitos, es la manifestación hepática del síndrome metabólico. Debido a que en los últimos años la epidemia de obesidad ha aumentado de manera rápida y progresiva, también lo ha hecho la incidencia de hígado graso. Históricamente se describió como hígado graso desde el siglo XIX pero fue en 1980 cuando Jurgen Ludwig y sus colegas describieron por primera vez el término «esteatohepatitis no alcohólica» (NASH, *non-alcoholic steatohepatitis*) como una manifestación de inflamación asociada a hígado graso. En 1986 se introdujo el término «enfermedad por hígado graso no alcohólico» (NAFLD, *non-alcoholic fatty liver disease*)¹. En el 2020, en el *Journal of Hepatology* se propuso el término MAFLD (*metabolic associated fatty liver disease*), por Eslam et al., como «enfermedad por hígado graso asociada a disfunción metabólica». En el 2023 se realizó un consenso, por múltiples sociedades internacionales, estableciéndose el término «enfermedad hepática esteatótica» (SLD, *steatotic liver disease*) y se sustituyó el término NAFLD por «enfermedad hepática esteatótica asociada a disfunción metabólica, (MASLD)². Estos últimos son los considerados apropiados actualmente por consenso internacional, sin embargo utilizar los términos previamente mencionados también es aceptado.

Dicho esto, el espectro de la enfermedad incluye MASLD, caracterizada por esteatosis hepática macrovesicular en $\geq 5\%$ de los hepatocitos, que puede o no estar acompañado de inflamación leve; NASH, a la cual se agrega inflamación y degeneración balonoide, con o sin fibrosis; y cirrosis, la cual se caracteriza por la presencia de fibrosis, la cual lleva a la formación de nódulos.

Actualmente se considera como la causa más frecuente de hepatopatía crónica en los países occidentales. Se calcula que la prevalencia de SLD en adultos es aproximadamente el 25-30% de la población general³⁻⁵. La prevalencia de NASH en la población general no se

puede determinar con claridad. Existe un estudio en el cual se identificó en el 14% de los pacientes asintomáticos que se sometieron a escrutinio de cáncer de colon⁶. La cirrosis asociada a NASH es actualmente la principal indicación para trasplante hepático en mujeres y en > 65 años de edad.

Se considera que identificar pacientes con el síndrome metabólico es identificar pacientes con riesgo de desarrollar SLD. Aproximadamente un tercio de los pacientes con SLD tienen todo el espectro del síndrome metabólico y más del 90% tiene por lo menos una manifestación⁷. De acuerdo con la guía ADA (*American Diabetes Association*) 2023, padecer diabetes es el mayor factor de riesgo para desarrollar NASH, progresión de la enfermedad y desenlaces hepáticos desfavorables. Se estima que la SLD tiene una prevalencia $> 70\%$ en personas con diabetes tipo 2⁸⁻¹¹. Por tal motivo, la guía de la ADA *Standards of care in diabetes* del 2023 y la orientación práctica para la evaluación clínica y el manejo de la NAFLD, también del 2023, recomiendan realizar escrutinio y estratificación de riesgo para NAFLD con fibrosis clínicamente significativa (definida como fibrosis moderada [F2] a cirrosis [F4]), en poblaciones de alto riesgo, incluyéndose pacientes con diabetes tipo 2, prediabetes, obesidad, factores de riesgo cardiovasculares o enfermedad cardiovascular establecida^{12,13}, así como pacientes con componentes del síndrome metabólico que se considera un conjunto de factores fisiológicos, bioquímicos, clínicos y metabólicos que aumentan el riesgo de padecer diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular; sus componentes son: resistencia a insulina, alteración de glucosa en sangre, dislipidemia, hipertensión arterial y obesidad.

Para realizar el diagnóstico de SLD se requiere la evidencia de esteatosis hepática por imagen o histológica, así como haber descartado otras causas de enfermedad hepática. Regularmente es asintomática o se presenta con síntomas inespecíficos (dolor en hipocondrio derecho, fatiga y malestar general) y generalmente es un hallazgo la elevación de aminotransferasas o de esteatosis

en métodos de imagen. Para su complemento diagnóstico se pueden utilizar métodos no invasivos (estudios bioquímicos y los estudios de imagen); así como métodos invasivos (biopsia hepática)¹⁴.

ESTUDIOS NO INVASIVOS

Estudios bioquímicos

En el estudio de la química hepática se puede encontrar la elevación de los niveles séricos de aspartato aminotransferasa (AST) y/o alanina aminotransferasa (ALT), regularmente de 1.5 a 4 veces el límite superior normal, raramente superan 10 veces este límite. El nivel de ALT suele ser mayor al de AST, con un cociente AST/ALT < 1 en la mayoría de pacientes, aunque con la progresión a cirrosis, los niveles de ALT tienden a disminuir y los niveles de AST a elevarse¹⁵. El *American College of Gastroenterology* considera el límite superior normal de ALT de 29-33 unidades/l en hombres y 19-25 unidades/l en mujeres¹⁶. Los niveles de fosfatasa alcalina y de gamma-glutamilo transferasa pueden estar elevados. Los niveles de bilirrubina total, el tiempo de protrombina y de albúmina son normales, a excepción de encontrarse en fase de cirrosis¹⁵.

Dentro de otros hallazgos bioquímicos, hasta una cuarta parte de los pacientes pueden presentar títulos bajos de anticuerpos antinucleares (ANA) < 1:320; los niveles séricos y hepáticos de hierro pueden estar elevados y se puede presentar elevación de ferritina hasta en el 20-50% de los pacientes¹⁵.

Para el escrutinio de fibrosis clínicamente significativa se han creado múltiples pruebas no invasivas bioquímicas, dentro de las cuales se encuentran AAR (AST/ALT ratio, cociente AST/ALT), FIB-4 (Fibrosis 4), *NAFLD fibrosis score*, APRI (AST to platelet ratio index) y puntaje *BARD*, entre otros, aunque la que se encuentra mayor validada en la actualidad es FIB-4¹². Se consideraba previamente que un AAR > 1 era un punto de corte diagnóstico de cirrosis. En pacientes con SLD un punto de corte más bajo, > 0.8, es más sensible. Un AAR < 0.8 tiene una alta habilidad predictiva para excluir fibrosis avanzada (AUROC: 0.83, sensibilidad 74%, especificidad 78%, valor predictivo negativo [VPN] 93%), aunque tiene una baja habilidad predictiva positiva (valor predictivo positivo [VPP] 44%)¹⁴.

El puntaje *BARD* utiliza índice de masa corporal (IMC), AAR y la presencia de diabetes tipo 2. Un puntaje < 2 tiene un excelente VPN, del 95-97%, para excluir fibrosis avanzada. Un puntaje ≥ 2 tiene una sensibilidad del 91%, con una especificidad del 0.66% y un VPN del 96% para el

diagnóstico de fibrosis clínicamente significativa. Sin embargo, en una cohorte típica de pacientes con SLD, una gran proporción de los pacientes con enfermedad leve tienen un puntaje ≥ 2 debido a obesidad y diabetes, lo cual limita su utilidad en la práctica clínica¹⁴.

El *NAFLD fibrosis score* es un puntaje validado, el cual incluye seis parámetros: edad, hiperglucemia, IMC, conteo de plaquetas, albúmina y AAR. Tiene un VPN del 93%, por lo que se puede excluir fibrosis avanzada de manera confiable con un punto de corte inferior a < -1.455. A su vez, tiene una alta precisión diagnóstica, con un VPP del 90%, usando el punto de corte > 0.676¹⁴.

El puntaje APRI se estudió en población mexicana, concluyéndose un área bajo la curva (AUC) de 0.564 en pacientes con SLD para el diagnóstico de fibrosis clínicamente significativa. Para el diagnóstico de fibrosis avanzada se obtuvo un AUC de 0.568 en pacientes con SLD. Un puntaje ≤ 0.3 descarta fibrosis clínicamente significativa, ≤ 0.5 descarta cirrosis y un puntaje ≥ 1.5 diagnóstica fibrosis significativa¹⁷.

El *FIB-4 score*, inicialmente derivado de pacientes con hepatitis C y coinfección con VIH, es un algoritmo simple que incluye edad, AST, ALT y conteo de plaquetas. Se ha cambiado recientemente un cambio en sus categorías, clasificándose como bajo riesgo (< 1.3), riesgo intermedio (1.3-2.67) y riesgo alto (> 2.67), los cuales se pueden utilizar para evaluar progresión de la enfermedad¹². Para fibrosis grado 3-4, un puntaje < 1.3 tiene un VPN del 90% y un puntaje > 2.67 tiene un VPP del 80%. Además, un puntaje ≥ 3.48 tiene una especificidad del 90% para diagnosticar cirrosis y un puntaje < 1.67 tiene un 90% de sensibilidad para descartar cirrosis¹⁴. Aunque es estadísticamente inferior a otros marcadores serológicos de fibrosis como el panel ELF, el FIBROspect y la elastografía por métodos de imagen, se recomienda como primera línea de escrutinio, ya que es simple de realizar y no tiene un costo agregado importante¹² (Tabla 1).

El panel ELF, conocida en México como «Prueba de fibrosis hepática mejorada», es un análisis bioquímico, propiedad de Siemens, el cual incluye tres marcadores directos de fibrosis: ácido hialurónico, péptido aminoterminal del procolágeno III e inhibidor tisular de la metaloproteínasa de matriz 1. Un puntaje ELF ≥ 9.8 identifica a pacientes con SLD con alto riesgo de progresión a cirrosis y eventos clínicos hepáticos¹². Tiene un AUC de 0.9 para el diagnóstico de fibrosis moderada y un AUC de 0.93 para fibrosis avanzada¹⁴. Se recomienda en evaluación de riesgo secundaria cuando la elastografía no se encuentra disponible¹², sin embargo no se encuentra disponible en México.

Tabla 1. Pruebas bioquímicas no invasivas para el estudio de fibrosis

Prueba	Parámetros	Fórmula	Punto de corte		Comentarios
			Bajo probabilidad	Alta probabilidad	
AAR	AST y ALT	AST/ALT	< 0.8	> 0.8	Un puntaje < 0.8 tiene un AUROC 0.83, sensibilidad 74%, especificidad 78% y VPN 93%, aunque tiene un bajo VPP 44%
FIB-4	Edad, ALT, AST y plaquetas	[Edad (en años) × AST (en UI/l)] / [recuento de plaquetas (109/l) × ALT (UI/l)] 1/2	< 1.3	≥ 2.67	Tiene bajo costo. Para fibrosis grado 3-4, un puntaje < 1.3 tiene un VPN del 90% y un puntaje > 2.67 tiene un VPP del 80%. Además, un puntaje ≥ 3.48 tiene una especificidad del 90% para diagnosticar cirrosis y un puntaje < 1.67 tiene un 90% de sensibilidad para descartar cirrosis
NAFLD fibrosis score	Edad, IMC, resistencia a la insulina o diabetes tipo 2, AST, ALT, plaquetas y albúmina	-1.675 + 0.037 × edad (años) + 0.094 × IMC (kg/m ²) + 1.13* resistencia a la insulina/diabetes (sí = 1, no = 0) + 0.99 × cociente AST/ALT - 0.013 × plaquetas (× 109/l) - 0.66 × albúmina (g/dl)	< -1.455	> 0.676	Tiene un VPN del 93%, con un puntaje < -1.455. Un VPP del 90%, con un puntaje > 0.676
APRI	AST, ALT y plaquetas	[(AST/ LSN)/(plaquetas × 109/L)] × 1.00	≤ 0.3	≥ 1.5	Tiene un AUC de 0.568 para diagnóstico de fibrosis avanzada
BARD	IMC, AST, ALT y diabetes	AST/ALT ≥ 0.8 = 2 puntos; IMC ≥ 28 = 1 punto, diabetes = 1 punto	< 2	≥ 2	Un puntaje < 2 tiene un VPN de 95-97% para excluir fibrosis avanzada. Un puntaje ≥ 2 tiene una sensibilidad del 91%, con una especificidad del 0.66% y un VPN de 96% para el diagnóstico de fibrosis clínicamente significativa. Es poco útil en pacientes con diabetes y obesidad

AAR: AST/ALT ratio, cociente AST/ALT; ALT: alanina aminotransferasa; APRI: AST to platelet ratio index; AST: aspartato aminotransferasa; FIB-4: Fibrosis 4; IMC: índice de masa corporal; NAFLD: enfermedad de hígado graso no alcohólico; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

Estudios de imagen

Existen múltiples métodos de imagen para el diagnóstico de SLD: el ultrasonido, la tomografía computarizada y la resonancia magnética. El ultrasonido de abdomen es el método diagnóstico más frecuentemente utilizado donde se muestra ecotextura hepática brillante, borramiento de la vasculatura hepática y atenuación profunda de la señal del ultrasonido. Tiene dos limitantes importantes: la fibrosis avanzada puede engrosar la ecotextura hepática y mostrar un patrón vascular borroso; y su sensibilidad es baja cuando la esteatosis es leve (< 30%)¹². En un estudio se demostró que tiene una sensibilidad para detectar esteatosis > 30% del 84.8% (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 79.5-88.9) y una especificidad del 93.6% (IC95%: 87.2-97.0), y son similares para el diagnóstico de hígado graso comparado con otras técnicas de imagen como tomografía computarizada y resonancia magnética. En casos de esteatosis > 5% y < 30% la sensibilidad disminuye al 53.5-66.6% y la especificidad oscila entre el 77 y el 93.1%¹⁸.

En la tomografía de abdomen se puede ver el hígado graso como una imagen con menor densidad que el bazo y en la resonancia magnética la grasa es brillante en las secuencias T1. Son excelentes para detectar esteatosis, con AUC de 0.9 y mayores¹⁵. La resonancia magnética tiene modalidades para la medición de esteatosis, como la determinación de fracción grasa por densidad protónica (considerada la prueba de referencia para la cuantificación de grasa hepática), que puede detectar niveles tan bajos como el 5% de grasa y es sensible a los cambios dinámicos, sin embargo en este momento se utiliza principalmente en investigación¹².

Para el escrutinio de fibrosis existen múltiples estudios de imagen, dentro de los cuales encontramos elastografía de transición a vibración controlada (*vibration-controlled transient elastography* [VCTE] o FibroScan), elastografía con onda de corte puntual (*point shear wave elastography* [pSWE]) y elastografía con onda de corte bidimensional [*2-D shear wave elastography* [2D-SWE]], así como la elastografía por resonancia magnética. De estos, la VCTE es el método más comúnmente usado. Sus ventajas incluyen

su facilidad de uso y la aceptación por el paciente. Se sugiere que una medida de rigidez hepática < 8 kPa puede ser utilizada para descartar fibrosis significativa, especialmente si se utiliza subsecuentemente a una estadificación por FIB-4. Una rigidez hepática por VCTE de entre 8 y 12 kPa puede estar asociada con una NASH fibrótica, y una rigidez > 12 kPa puede estar asociada a fibrosis avanzada, aunque el valor predictivo positivo es bajo (de 0.34 a 0.71). Tiene un AUC de 0.84 para la detección de fibrosis clínicamente significativa, 0.93 para detección de fibrosis ≥ 3 y de 0.95 para la detección de cirrosis¹⁴.

Una de las ventajas adicionales de la VCTE es que existe una técnica de imagen acoplada al equipo de elastografía de transición, llamada parámetro de atenuación controlada (CAP), que también sirve para cuantificar la esteatosis hepática, lo cual permite la medición de la rigidez hepática y el grado de fibrosis y esteatosis en un mismo procedimiento¹². Las limitantes del estudio son: los resultados pueden ser inválidos en pacientes > 52 años, en aquellos con obesidad central (IMC > 35 kg/m²) o diabetes tipo 2. Para los pacientes obesos se ha desarrollado una sonda de FibroScan XL, pero hasta el 10% de los pacientes con un IMC > 28 kg/m² tienen una diferencia de dos o más estadios de fibrosis entre la elastografía de transición y la biopsia hepática¹⁴.

La elastografía por resonancia magnética ha demostrado ser más sensible que la VCTE en la detección de estadios de fibrosis ≥ 2 y se considera un biomarcador no invasivo, basado en imagen, más preciso, en la detección de fibrosis en SLD. Tiene un AUC de 0.91 para la detección de estadios de fibrosis ≥ 2 . Una rigidez hepática por resonancia magnética ≥ 5 kPa es sugestiva de cirrosis, con un AUC de 0.89 a 0.94¹². Las desventajas de este método de estudio incluyen un coste superior y una disponibilidad limitada¹⁵.

ESTUDIOS INVASIVOS

Biopsia hepática

La biopsia hepática continúa siendo la prueba de referencia para el diagnóstico de NASH. Provee la evaluación y diferenciación entre esteatosis hepática, lesión hepatocelular, inflamación y fibrosis. Sin embargo, en la actualidad es infrecuente que se utilice para realizar el diagnóstico definitivo. La mayoría de los pacientes no se someten a una biopsia hepática, ya que es un procedimiento que se ha asociado a complicaciones, aunque infrecuentes, pero graves, como hemorragia e incluso la muerte. Limitantes: estudio con un costo elevado y es susceptible de sesgo en la toma de la muestra. Se pueden encontrar tres patrones diferentes en el espectro de la

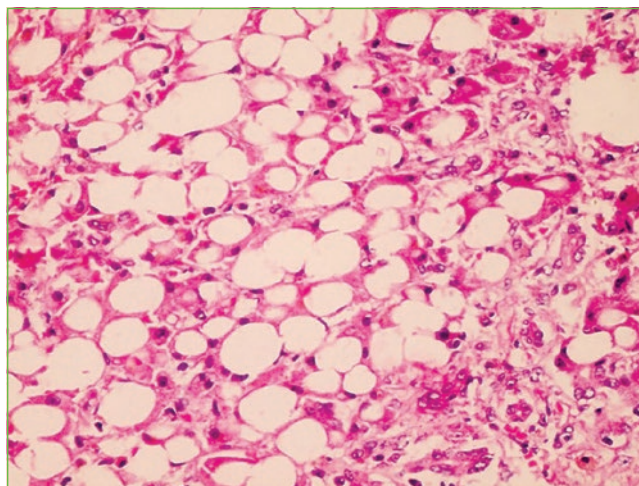


Figura 1. Esteatosis hepática grado III.

Tabla 2. Índice de la actividad EHNA

Esteatosis (%)	
5%	1
5-33%	2
33-66%	3
Degeneración vascular	
Ninguna	0
Poca	1
Leve	2
Inflamación lobular	
Leve	1
Moderada	2
Grave	3
Puntuación total	
0-2	Probablemente no EHNA
3-4	Intermedia
5-8	Probablemente EHNA

EHNA: esteatohepatitis no alcohólica.

enfermedad: el patrón de lesión de la zona 3 de la esteatohepatitis del adulto, el patrón de esteatosis-fibrosis de la zona 1, regularmente observado en niños menores, y la esteatosis con y sin inflamación leve, que no cumple criterios para esteatohepatitis¹².

Los hallazgos histológicos típicos de esteatosis hepática son la presencia de esteatosis macrovesicular difusa sin necroinflamación ni fibrosis significativas¹⁵. En cambio, la esteatohepatitis se define por la presencia de esteatosis, inflamación (lobulillar y portal) y degeneración balonoide de los hepatocitos. En las fases iniciales la degeneración balonoide y la fibrosis se observan en la zona 3, en las fases avanzadas esta degeneración balonoide desaparece¹⁸ (Fig. 1).

Existen escalas histológicas para clasificar la severidad de la actividad de la enfermedad, la evolución y la respuesta al tratamiento. La más utilizada es NAS (NAFLD

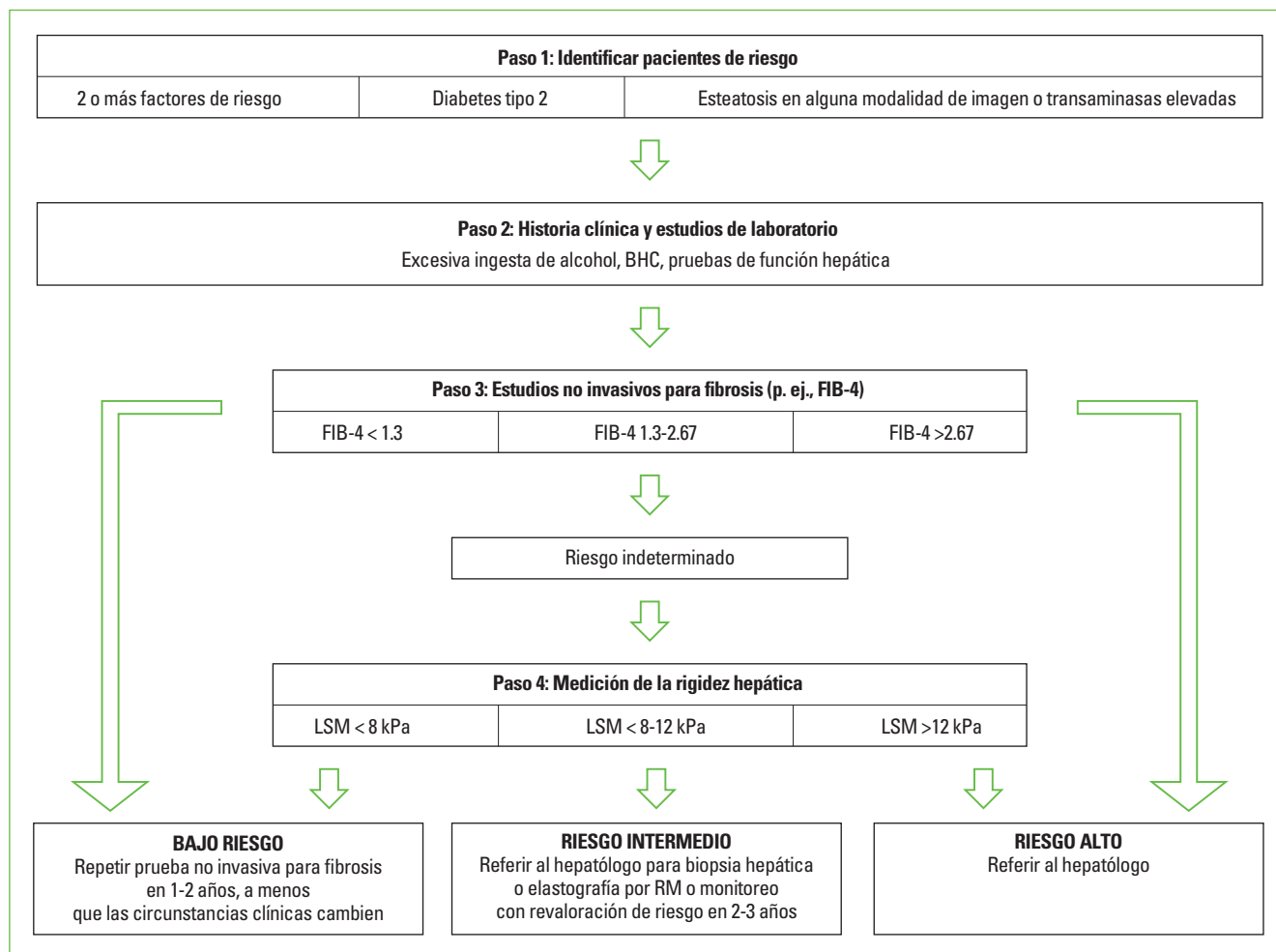


Figura 2. FIB-4: fibrosis 4; RM: resonancia magnética.

activity score), aunque también existe *SAF score* (el cual evalúa la esteatosis [S], la actividad [A] y la fibrosis [F]). Sin embargo, la mayoría de los pacientes con SLD actualmente pueden ser diagnosticados y estadificados con los métodos no invasivos. Por tal motivo, se recomienda utilizar la biopsia hepática en pacientes en los cuales no existe certeza diagnóstica y si la estadificación no invasiva es indeterminada^{12,14,15} (Tabla 2).

ABORDAJE DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA ESTEATÓSICA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

De acuerdo con las guías *Standards of care in diabetes 2023* de la ADA y la orientación práctica para la evaluación clínica y el manejo de la NAFLD de la (AASLD) del 2023, actualmente se recomienda el escrutinio de SLD

para identificar pacientes con riesgo de resultados de salud adversos asociados con NASH, tales como cirrosis, hepatocarcinoma y muerte por enfermedad hepática. Poblaciones con alto riesgo de padecer SLD, como son pacientes con diabetes tipo 2, obesidad con complicaciones metabólicas, con esteatosis observada en estudios de imagen o en pacientes con elevación inexplicable de transaminasas, se deben someter a una valoración de riesgo primario.

La valoración de riesgo primario tiene como objetivo identificar a pacientes que tienen baja probabilidad de padecer fibrosis avanzada (p. ej., un FIB-4 < 1.3). Ya que los marcadores no invasivos tienen un excelente valor predictivo negativo para excluir fibrosis avanzada, los pacientes en categorías de bajo riesgo pueden continuar su manejo en el primer nivel de atención.

Se recomienda comenzar la valoración con FIB-4. Si esta tiene un puntaje < 1.3, los pacientes pueden continuar seguimiento en el primer nivel de atención y ser

revalorados periódicamente. Los pacientes sin prediabetes o diabetes tipo 2 y 1-2 factores de riesgo metabólicos pueden ser revalorados cada 2-3 años. En cambio, en pacientes con prediabetes o diabetes tipo 2 o dos o más factores de riesgo metabólicos, debe considerarse una revaloración con FIB-4 cada 1-2 años.

En pacientes con un puntaje de FIB-4 ≥ 1.3 pero < 2.67 , se debe realizar una valoración secundaria, preferiblemente con VCTE o ELF; o referir a una siguiente estratificación de riesgo en gastroenterología o hepatología si se encuentra en atención en un contexto ajeno a este. Se debe considerar una referencia directa a estas especialidades en caso de que se observe una elevación persistente de transaminasas (> 6 meses) o en caso de que se obtenga un FIB-4 > 2.67 , debido al riesgo aumentado de fibrosis clínicamente significativa.

En centros de atención con alta prevalencia, se debe considerar una valoración de riesgo adicional con elastografía por resonancia magnética cuando los estudios no invasivos sean indeterminados o si existe una sospecha clínica de una enfermedad más avanzada. Si se identifica cirrosis se debe realizar un escrutinio para hepatocarcinoma y para várices esofágicas. Si se sospecha cirrosis basándose en los métodos no invasivos, datos clínicos o hallazgos imagenológicos, entonces se debe iniciar tratamiento dirigido sin biopsia hepática. En cambio, se debe considerar la realización de una biopsia, si los métodos no invasivos sugieren fibrosis significativa ($\geq F2$), especialmente si una evaluación adicional sugiere NASH «en riesgo» (p. ej., usando FAS, MEFIB, MAST o cT1), si la valoración con pruebas no invasivas es indeterminada, si las transaminasas se encuentran persistentemente elevadas o si se sospechan diagnósticos adicionales o alternativos^{12,13} (Fig. 2).

EL FUTURO...

Se encuentran en estudio múltiples biomarcadores séricos y de imagen para la detección de NASH, aunque todavía no han alcanzado la evidencia necesaria para su uso sistemático en la práctica clínica. Se encuentra en estudio el NIS-4, un panel de cuatro biomarcadores, incluyendo micro-ARN-34^a, alfa-2 macroglobulina, YKL-40 y hemoglobina glucosilada, para el diagnóstico de NASH «en riesgo», para lo cual también se encuentran en estudio métodos de imagen como el cT1 (mapeo T1 corregido con hierro). Derivado de esto, también están emergiendo técnicas que combinan tanto parámetros clínicos con medición de la rigidez hepática, como el puntaje FibroScan-AST (FAST), el

cual se calcula con la rigidez hepática, el CAP y la AST para la detección de NASH «en riesgo». Sin embargo, se ha comparado con elastografía por resonancia magnética combinada con FIB-4 (FIB-4 ≥ 1.6 más elastografía por resonancia magnética ≥ 3.3 kPa), la cual ha mostrado ser superior al FAST. También se encuentra en estudio una combinación de cT1, AST y glucosa en ayuno llamado cTAG¹², pero se necesitan más estudios para definir la superioridad de uno contra otro.

BIBLIOGRAFÍA

- Oyekoya TA. Historical narrative from fatty liver in the nineteenth century to contemporary NAFLD – Reconciling the present with the past. *JHEP Rep.* 2021;3(3):100261.
- Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology.* 2023 Jun 24. doi: 10.1097/HEP.0000000000000520. Online ahead of print.
- Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology.* 2004;40:1387-95.
- Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease – meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016;64:73-84.
- Le MH, Devaki P, Ha NB, Jun DW, Te HS, Cheung RC, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and risk factors for advanced fibrosis and mortality in the United States. *PLoS One.* 2017;12:e0173499.
- Harrison SA, Gawrieh S, Roberts K, Lisanti CJ, Schwoppe RB, Cebel KM, et al. Prospective evaluation of the prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and steatohepatitis in a large middle-aged US cohort. *J Hepatol.* 2021;75:284-91.
- Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;10:330-44.
- Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, Paik JM, Srishord M, Fukui N, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2019;71:793-801.
- Lomonaco R, Godínez Leiva E, Bril F, Shrestha S, Mansour L, Budd J, et al. Advanced liver fibrosis is common in patients with type 2 diabetes followed in the outpatient setting: the need for systematic screening. *Diabetes Care.* 2021;44:399-406.
- Ciardullo S, Monti T, Perseghin G. High prevalence of advanced liver fibrosis assessed by transient elastography among U.S. adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2021;44:519-25.
- Barb D, Repetto EM, Stokes ME, Shankar SS, Cusi K. Type 2 diabetes mellitus increases the risk of hepatic fibrosis in individuals with obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *Obesity (Silver Spring).* 2021;29:1950-60.
- Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui M, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2023;77(5):1797-835.
- ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. American Diabetes Association. 4. Comprehensive medical evaluation and assessment of comorbidities: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2023;46(Suppl 1):549-67.2.
- Dyson JK, Anstee QM, McPherson S. *Frontline Gastroenterol.* 2014;5:211-8.
- Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and liver diseases. Pathophysiology/Diagnosis/Management.* 11th ed. EE.UU.: Elsevier; 2022.
- Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG clinical guideline: evaluation of abnormal liver chemistries. *J Am Coll Gastroenterol.* 2017;112:18-35.
- Loeza-del-Castillo A, Paz-Pineda F, Oviedo-Cárdenas E, Sánchez-Ávila F, Vargas-Vorácková F. AST to platelet ratio index (APRI) for the noninvasive evaluation of liver fibrosis: *Ann Hepatol.* 2008;7(4):350-7.
- Bernal-Reyes R, Castro-Narro G, Malé-Velázquez R, Carmona-Sánchez R, González-Huezo MS, García-Juárez I, et al. Consenso mexicano de la enfermedad por hígado graso no alcohólico. *Rev Gastroenterol Mex.* 2019;84(1):69-99.

CAPÍTULO 3

Hígado graso metabólico y consumo de alcohol

José Antonio Velarde Ruiz Velasco, Stephanie María Barceló Valdez, Salvador Jazael Meza Becerra y Lissa María Cruz Rodríguez

ESCENARIO CLÍNICO DEL DAÑO HEPÁTICO POR ENFERMEDAD HEPÁTICA ESTEATÓSICA ASOCIADA A DISFUNCIÓN METABÓLICA Y ENFERMEDAD HEPÁTICA POR ALCOHOL

En la actualidad aproximadamente 844 millones de personas en el mundo padecen enfermedad hepática crónica, que causa 2 millones de muertes al año. El consumo excesivo de alcohol y la obesidad son las principales causas de enfermedad hepática crónica en países occidentales^{1,2}. Las consecuencias del daño hepático secundario al síndrome metabólico (SMet) han ido en aumento, alcanzando una prevalencia del 24% en regiones de Occidente³. Por su parte el consumo de alcohol asociado a enfermedad hepática es responsable de al menos el 27% de todas las muertes por enfermedad hepática crónica y hepatocarcinoma⁴.

El consumo de alcohol y el SMet son muy prevalentes en la población y con frecuencia coexisten. Ambos están implicados en una gran cantidad de problemas de salud, incluida la enfermedad hepática crónica, el carcinoma hepatocelular y desenlaces a nivel hepático como descompensación o trasplante de hígado⁵. En la presencia de consumo crónico de alcohol ocurre la fibrosis en respuesta del hígado a un estímulo dañino que puede progresar a cirrosis representando riesgo como estado precanceroso que aumenta el riesgo de cáncer primario del hígado, siendo aproximadamente el 30% de hepatocarcinomas por alcohol⁴.

IMPACTO DEL CONSUMO DE ALCOHOL

El consumo mundial de alcohol se ha intensificado, lo que trae consigo complicaciones a largo plazo. Un informe reciente publicado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en septiembre del 2019 en Europa reveló que el 30% de la población declaró haber consumido como mínimo 60 gramos de alcohol en los últimos 30 días⁶.

La ingesta crónica de alcohol lleva a esteatosis hepática por aumento de la lipogénesis y disminución de la lipólisis hepática, con consecuencias también sobre la muerte del hepatocito vía apoptosis, piroptosis, necrosis y necroptosis. La esteatosis es la respuesta más temprana del hígado al uso crónico de alcohol y su presencia se asocia a la progresión de enfermedad hepática asociada a alcohol aumentando el riesgo de inflamación hepática, fibrosis y con progresión a cirrosis en algunos casos por mayor peroxidación lipídica y estrés oxidativo⁴.

El consumo de alcohol y los factores metabólicos se asocian de forma independiente y conjunta con desenlaces relacionados con el hígado. De hecho, el SMet aumenta el riesgo de enfermedades hepáticas, independientemente de la ingesta de alcohol. Además, los componentes del SMet parecen tener efectos aditivos cuando se trata del riesgo a nivel del hígado. Muchos estudios incluso apuntan a interacciones sinérgicas entre consumo de alcohol y muchos componentes metabólicos. Esta evidencia acumulada muestra los efectos independientes, combinados y modificadores del alcohol y los factores metabólicos en el inicio y la progresión de la enfermedad hepática crónica⁵.

¿Existe un consumo seguro de alcohol?

No existe una cantidad saludable de alcohol, el grupo *Global Burden of diseases* realizó un gran estudio, publicado en 2016 en el cual demostraron que el consumo de alcohol tan bajo como 10 gramos al día aumenta el riesgo de mortalidad por todas las causas y de cáncer específicamente, por lo que ningún nivel de alcohol es realmente seguro⁷. El consumo de alcohol entre 12-25 gramos al día aumenta el riesgo de desarrollar enfermedad hepática crónica⁸, no obstante, son de vital importancia también otros factores como los componentes de SMet. La combinación de estos dos elementos es importante para el hígado porque las lesiones inflamatorias (esteatohepatitis)

progresan más rápido a fibrosis en este grupo de pacientes y tienen mayor riesgo de muertes relacionadas con el hígado.

La Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) y la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD) recomiendan un consumo menor a 30 gramos por día de alcohol en hombres y 20 gramos de alcohol por día en mujeres^{9,10}. El entendimiento de la progresión en esta patología y la relevancia que cumplen los factores de riesgo en el pronóstico se centran en la comprensión de la fisiopatología, la cual se compone de muchos procesos, entre los que destaca la creación de especies reactivas de oxígeno que provocan peroxidación de lípidos y acumulación de estos en el tejido hepático causando inflamación que puede llevar al desarrollo de formas avanzadas de daño como fibrosis o cirrosis¹¹.

Dentro de las lesiones hepáticas asociadas a infiltración grasa, la esteatosis resulta ser reversible una vez retirado el agente lesivo, sin embargo puede progresar a esteatohepatitis hasta en el 35% de los casos y a fibrosis hasta en el 40%. Por lo que se ha buscado diseñar múltiples enfoques terapéuticos farmacológicos y de estilo de vida para limitar el avance de la enfermedad¹².

DEFINICIÓN DE ENFERMEDAD HEPÁTICA ESTEATÓSICA RELACIONADA CON DISFUNCIÓN METABÓLICA

La enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD) era definida como aquella entidad en la cual hay evidencia de esteatosis hepática mediante histología por presencia de infiltrados lipídicos macrovesiculares en el 5% o más de la biopsia hepática o por estudios de imagen, que además se asocie a factores metabólicos. Para completar la definición es necesario haber excluido otras causas de daño hepático crónico como infecciones virales o enfermedad hepática asociada a alcohol^{13,14}. La definición actual de NAFLD se ha considerado que pudiera no alcanzar a englobar por completo la heterogeneidad del padecimiento, además del estigma asociado en su definición al término de consumo de alcohol¹⁵. Existen otros aspectos fundamentales que impulsan a cambiar la nomenclatura de la enfermedad hepática grasa no alcohólica, como el hecho de que la NAFLD se describió inicialmente como un diagnóstico de exclusión, lo que significa que para ser confirmado se requiere que el paciente no cuente con ninguna condición patológica en hígado, no obstante, en la actualidad se sabe que en una población que cuya dieta es industrializada la coexistencia de hígado graso con otras afecciones como hepatitis viral,

autoinmune o el consumo de alcohol es común y tendrá efectos sinérgicos en la evolución del padecimiento¹⁶⁻¹⁸. En un primer intento, la EASL propuso un conjunto de criterios para el diagnóstico de enfermedad hepática grasa metabólica (MAFLD) independiente de la ingesta de alcohol u otras enfermedades concomitantes¹⁹. El cambio de nomenclatura a MAFLD permitiría clasificar de mejor manera los procesos clínicos, histológicos y fisiopatológicos de la enfermedad hepática crónica asociada a infiltración grasa, lo que permitirá encontrar nuevas estrategias terapéuticas que limiten la progresión de la patología.

Sin embargo, se ha propuesto una nueva nomenclatura con participación global, la cual permite mejor conocimiento de la enfermedad con reducción del estigma y mejor comprensión de los factores asociados eliminando los términos asociados al alcohol y la grasa. Se propone el término enfermedad hepática esteatósica (SLD), que al asociarse con los factores metabólicos se denomina enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD) y en el caso de asociarse al consumo de alcohol se denomina MetALD²⁰.

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DE LA LESIÓN METABÓLICA Y EL PAPEL DEL ALCOHOL

La razón de la presentación concomitante de inflamación con la infiltración grasa no se conoce del todo, sin embargo existe evidencia de las rutas metabólicas que se ven afectadas en la progresión de la esteatosis, fibrosis y cirrosis, y se ha propuesto que la MASLD y la enfermedad hepática asociada al alcohol comparten vías fisiopatológicas.

Para comprender el daño que provoca el alcohol en los hepatocitos es necesario conocer su metabolismo. Después de ser ingerido el etanol es absorbido en el torrente sanguíneo y alcanza su concentración máxima en la sangre 30 minutos después de su ingesta. Una vez entrando a la circulación enterohepática el alcohol llega al hígado para ser metabolizado por diferentes rutas enzimáticas. La principal vía es por medio de la enzima alcohol deshidrogenasa, que se encarga de convertir el etanol a acetaldehído, molécula con mayor responsabilidad en la creación de especies reactivas de oxígeno y, por lo tanto, estrés oxidativo, estrés del retículo endoplásmico y esteatosis. Todo el acetaldehído formado a partir del etanol se convierte posteriormente en ácido acético por medio de la enzima aldehído deshidrogenasa. Cada etapa metabólica requiere de una cantidad suficiente de dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD+) para poder llevarse a cabo, no obstante, el hígado cuenta con

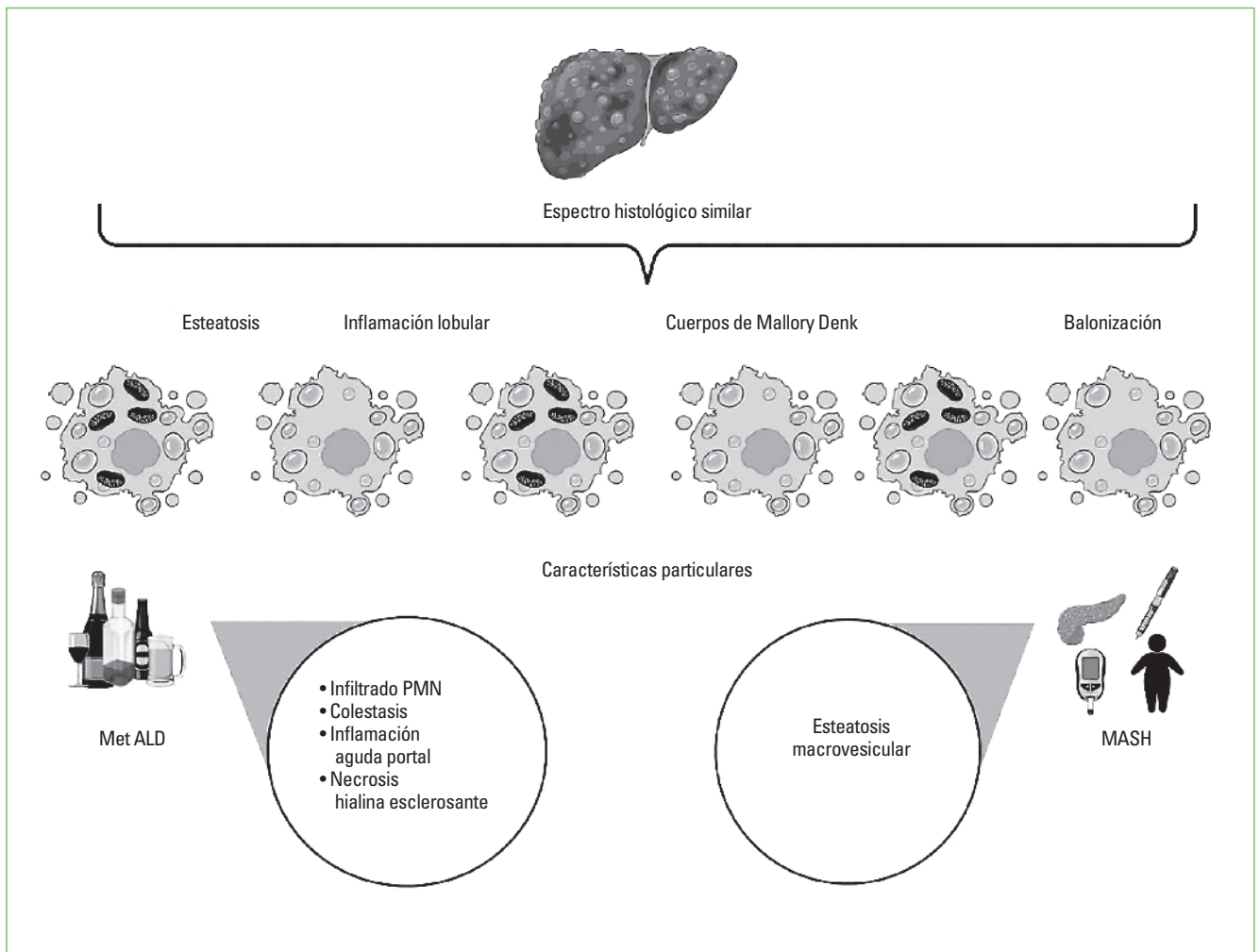


Figura 1. Características histológicas de Met ALD y MASH. MASH: esteatohepatitis metabólica; MetALD: enfermedad hepática esteatósica asociada a consumo de alcohol; PMN: polimorfonucleares.

capacidad limitada de producción de esta molécula, por lo que solo tiene la capacidad de metabolizar aproximadamente 8 g de etanol por hora en un adulto de 70 kg²¹.

Aproximadamente el 10% del etanol ingerido se metaboliza vía microsomal por medio del citocromo P450, principalmente por la isoforma CYP2E1, esta ruta se activa principalmente en presencia de concentraciones altas de alcohol y en personas que tienen consumo crónico por inducción de su actividad. Existen mecanismos protectores contra el estrés oxidativo que se genera por el metabolismo del etanol, el más reconocido es el del tri péptido glutatión, molécula formada por la unión de los aminoácidos glutamato, cisteína y glicina, que juega un papel fundamental en la protección contra las especies reactivas de oxígeno a nivel mitocondrial, sin embargo, la presencia contante y elevada de alcohol a nivel hepático estimula la vía microsomal CYP2E1 causando aumento de fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina en su

forma oxidada (NADP⁺) y limitando la disponibilidad de fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina en su forma reducida (NADPH) para la regeneración del glutatión, causando su agotamiento y provocando acumulación de productos tóxicos en el tejido hepático, dando inicio a la peroxidación lipídica y posteriormente esteatosis²². Durante la oxidación del etanol a nivel hepático se produce un incremento importante en la relación NADH/NAD⁺, lo que trae consigo consecuencias importantes. Las enzimas que utilizan NAD como cofactor son inhibidas, por lo que el ciclo de Krebs se ve limitado provocando acumulación de acetil coenzima A (acetil CoA). El aumento progresivo de NADH y de acetil CoA promueve la síntesis *de novo* de ácidos grasos y el almacenamiento de triglicéridos en los hepatocitos²¹.

La dieta juega un papel esencial en el desarrollo de MASLD, el consumo elevado de carbohidratos y grasas trae consigo aumento de peso y resistencia a la insulina.

En situaciones normales, la insulina al llegar al hígado para unirse con su receptor dependiente de tirosina cinasa, el cual al ser activado por su ligando, fosforila a la molécula de fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K), cuya acción una vez activado es donar un fosfato para la conversión de fosfatidilinositol 3,4,5 trifosfato, es a partir de aquí que inicia un proceso de activación de moléculas señalizadoras hasta llegar a la fosforilación de la proteína cinasa B (AKT). Toda la cascada tiene como meta utilizar la glucosa como principal fuente de energía, además de promover la síntesis de glucógeno por medio de la enzima glucógeno sintasa a partir de la glucosa almacenada en los hepatocitos, así como la supresión de la gluconeogénesis²².

En estados de resistencia a la insulina existen tres tejidos diana que promueven la patogenia del hígado graso no alcohólico: hígado, músculo esquelético y tejido adiposo. Cuando un paciente presenta resistencia a la insulina de músculo esquelético disminuye la capacidad de captación de glucosa para la obtención de energía y la síntesis de glucógeno. Al no existir sustrato para la obtención de ATP mediante la glucólisis, se activa la vía de la gluconeogénesis, lo que provoca aumento de la glucosa posprandial y con ello incremento la captación de glucosa en el hígado. Al existir grandes cantidades de glucosa hepática se activa la proteína de unión al elemento de respuesta a los carbohidratos (ChREBP), que promueve la glucólisis hepática, dando así los sustratos necesarios para la lipogénesis *de novo* y aumento de los niveles de triglicéridos hepáticos²³.

Cuando existe resistencia a la insulina el tejido adiposo también se ve afectado modificando su función principal de almacén de triglicéridos y liberándolos a la sangre en forma de ácidos grasos libres y glicerol por medio de la enzima lipasa sensible a hormona. El aumento de ácidos grasos libres en la sangre proporciona la fuente principal de sustrato para la síntesis de triglicéridos hepáticos, por lo que se incrementa el riesgo de desarrollar MASLD. Además, los ácidos grasos libres en sangre funcionan como señalizadores, activando la proteína cinasa N-terminal c-Jun (JNK), cuyo propósito es activar la vía de apoptosis intrínseca de hepatocitos, provocando daño en el tejido hepático, por lo que el riesgo de progresión de esteatosis a esteatohepatitis, fibrosis y cirrosis incrementa²³.

HISTOLOGÍA DEL DAÑO NO ALCOHÓLICO Y POR ALCOHOL

El requisito histológico para diagnosticar MASLD es la esteatosis predominantemente macrovesicular en $\geq 5\%$ de los hepatocitos con observación a bajo aumento (4x o menos). La gravedad de la enfermedad se evalúa por

separado según el grado de actividad y el estadio de fibrosis. El grado de actividad se evalúa de acuerdo con la puntuación de actividad de la enfermedad del hígado graso no alcohólico utilizando la suma de tres componentes (total 0-8 puntos). Otros hallazgos característicos son cuerpos de Mallory-Denk, núcleos glucogenados, mitocondrias gigantes (megamitocondrias) y lipogranuloma. Se pueden observar cambios histológicos de afecciones hepáticas concomitantes²⁴.

PAPEL DE LAS COMORBILIDADES METABÓLICAS EN LESIÓN HEPÁTICA COMBINADA-DUAL

Se ha demostrado el efecto combinado de comorbilidades como obesidad, SMet, infección por virus de la hepatitis C y diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) en el desarrollo de esteatosis hepática. En individuos con obesidad se ha reportado la coexistencia de hígado graso hasta en el 80% relacionado principalmente a la presencia de tejido adiposo visceral por ser más lipolíticamente activo²⁵.

Existen dos grandes metaanálisis que han validado la correlación de hígado graso y obesidad. El primero incluye 21 estudios observacionales en donde se mostró una probabilidad desarrollar hígado graso 2.9 veces mayor en paciente con índices de masa corporal más altos. El segundo metaanálisis demostró en pacientes obesos un riesgo relativo de hígado graso 3.5 veces mayor que los pacientes delgados. El mecanismo es multifactorial, no obstante, se ha relacionado principalmente con incremento de la lipólisis en tejido adiposo visceral, lo que da como resultado un aumento de ácidos grasos libres provocando su absorción en hígado y estimulando la síntesis de triglicéridos intrahepáticos²⁶.

El SMet se ha convertido en un factor importante para el desarrollo de MASLD. Un metaanálisis de 19 estudios demostró un riesgo aumentado de hasta un 112% de desarrollar daño hepático en pacientes con SMet²⁷. El hígado graso y la diabetes se relacionan de manera estrecha, un metaanálisis de 80 estudios en pacientes con DM2 encontró coexistencia de ambas en el 55%, presencia de esteatohepatitis y DM2 en el 37% y fibrosis avanzada en el 17%, la prevalencia reportada en Latinoamérica de MASLD y DM2 en este estudio fue del 56%²⁸, por lo que siempre será relevante sospechar en esta dualidad durante la evaluación en la consulta.

La prevalencia actual de infección por virus de hepatitis C va del 1 al 3%, por lo que la coexistencia junto a la esteatosis hepática es algo que debe llamar la atención. Se ha confirmado la presencia de MASLD en el 40-80% de los pacientes con infección crónica por hepatitis C, siendo

el genotipo 3 el que más se ha asociado. Los mecanismos propuestos por los cuales se lleva a cabo esta relación incluyen los factores asociados al huésped propios del desarrollo de MASLD y factores virales, destacando la inhibición de la proteína microsomal de transferencia de triglicéridos, que da como resultado la disminución de exportación de lipoproteínas de muy baja densidad y acumulación de lípidos intracelulares²⁹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Byass P. The global burden of liver disease: a challenge for methods and for public health. *BMC Med.* 2014;12(1):159.
2. Pimpin L, Cortez-Pinto H, Negro F, Corbould E, Lazarus JV, Webber L, et al. Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J Hepatol.* 2018;69(3):718-35.
3. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;15(1):11-20.
4. Pohl K, Moodley P, Dhanda AD. Alcohol's impact on the gut and liver. *Nutrients.* 2021;13(9):3170.
5. Åberg F, Byrne CD, Pirola CJ, Männistö V, Sookoian S. Alcohol consumption and metabolic syndrome: Clinical and epidemiological impact on liver disease. *J Hepatol.* 2023;78(1):191-206.
6. Pruckner N, Hinterbuchinger B, Fellingner M, König D, Waldhoer T, Lesch OM, et al. Alcohol-related mortality in the WHO European Region: Sex-specific trends and predictions. *Alcohol Alcohol.* 2019;54(6):593-8.
7. Griswold MG, Fullman N, Hawley C, Arian N, Zimsen SRM, Tymeson HD, et al. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet.* 2018;392(10152):1015-35.
8. Rehm J, Taylor B, Mohapatra S, Irving H, Baliunas D, Patra J, et al. Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Rev.* 2010;29(4):437-45.
9. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64(6):1388-402.
10. Singal AK, Bataller R, Ahn J, Kamath PS, Shah VH. ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(2):175-94.
11. Villalobos Pérez JJ, Olivera Martínez MA, Valdovinos Díaz MA. *Gastroenterología.* 5ta edición. México, D.F.: Méndez Editores; 2006.
12. Crabb DW, Im GY, Szabo G, Mellinger JL, Lucey MR. Diagnosis and treatment of alcohol-associated liver diseases: 2019 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2020;71(1):306-33.
13. Tokushige K, Ikejima K, Ono M, Eguchi Y, Kamada Y, Itoh Y, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis 2020. *Hepatology Research.* 2021;51(10):1013-25.
14. Puri P, Sanyal AJ. Definiciones, factores de riesgo y pruebas diagnósticas en la enfermedad por hígado graso no alcohólico. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2013;2(54):S485-S525.
15. Méndez-Sánchez N, Bugianesi E, Gish RG, Lammert F, Tilg H, Nguyen MH, et al. Global multi-stakeholder endorsement of the MAFLD definition. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022;7(5):388-90.
16. Sánchez-Muñoz D, Castellano-Megías VM, Romero-Gómez M. Case report: Histologic features of steatohepatitis in patients with a clinical diagnosis of autoimmune cholestasis. *Dig Dis Sci.* 2004;49(11-12):1957-61.
17. Brunt EM, Ramrakhiani S, Cordes BG, Neuschwander-Tetri BA, Janney CG, Bacon BR, et al. Concurrence of histologic features of steatohepatitis with other forms of chronic liver disease. *Modern Pathology.* 2003;16(1):49-56.
18. Choi HSJ, Brouwer WP, Zanji WMR, de Man RA, Feld JJ, Hansen BE, et al. Non-alcoholic steatohepatitis is associated with liver-related outcomes and all-cause mortality in chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2020;71(2):539-48.
19. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol.* 2020;73(1):202-9.
20. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Franque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology.* 2023 Jun 20:S0168-8278(23)00418-X. doi: 10.1016/j.jhep.2023.06.003. Online ahead of print.
21. Brunton L, Knollman B. Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica. 14 edición. McGraw-Hill; 2023.
22. Ntandja Wandji LC, Gnemmi V, Mathurin P, Louvet A. Combined alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis. *JHEP Reports.* 2020;2(3):100101.
23. Mu W, Cheng XF, Liu Y, Lv QZ, Liu GL, Zhang JG, et al. Potential nexus of non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: Insulin resistance between hepatic and peripheral tissues. *Front Pharmacol.* 2019;9:1566.
24. Ikura Y. Nonalcoholic fatty liver disease / nonalcoholic steatohepatitis (NASH) [Internet]. Pathology Outlines.com. Disponible en: <https://cse.google.com/cse?cx=partner-pub-3521518608648020%3A8640627894&q=Nonalcoholic+fatty+liver+disease&sa=>
25. Milić S, Lulić D, Štimac D. Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: biochemical, metabolic and clinical presentations. *World J Gastroenterol.* 2014;20(28):9330-7.
26. Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: From pathophysiology to therapeutics. *Metabolism.* 2019;92:82-97.
27. Ren H, Wang J, Gao Y, Yang F, Huang W. Metabolic syndrome and liver-related events: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord.* 2019;19(1):40.
28. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, Paik JM, Srishord M, Fukui N, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2019;71(4):793-801.
29. Cheng FKF, Torres DM, Harrison SA. Hepatitis C and lipid metabolism, hepatic steatosis, and NAFLD: still important in the era of direct acting antiviral therapy? *J Viral Hepat.* 2014;21(1):1-8.

CAPÍTULO 4

Tratamiento del hígado graso no alcohólico

Juan Carlos Basulto Alemán, Paulina Vidal Cevallos, Leslie Martínez Ortega y Norberto Carlos Chávez Tapia

Hasta el momento, no existe tratamiento farmacológico aprobado para la enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA). La piedra angular del tratamiento es la dieta y el ejercicio. La pérdida de 5% a 10% del peso corporal disminuye el porcentaje de grasa intrahepática e incluso revierte la fibrosis.

En 2016 se realizó un estudio prospectivo en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y fibrosis a los que se administró dieta con restricción calórica durante 52 semanas, se encontró que la cantidad de pérdida de peso está asociada de manera independiente con la mejoría histológica. En el grupo de pacientes con pérdida de peso \geq 10%, todos los pacientes tuvieron reducción del índice de actividad de EHGNA, el 90% resolución de la EHNA y el 45% regresión de la fibrosis.

Se ha demostrado la utilidad de algunos fármacos que actúan en las distintas vías patogénicas de la enfermedad. El tratamiento farmacológico, quirúrgico o endoscópico debe ser individualizado y depende de las comorbilidades, factores de riesgo y etapa de la enfermedad en que se encuentre el paciente, y debe ser realizado por un grupo multidisciplinario¹.

La Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD), sugiere tomar en cuenta las comorbilidades asociadas a la EHGNA y utilizar fármacos aprobados para dichas entidades¹.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El tratamiento farmacológico debe estar enfocado en la optimización de las comorbilidades metabólicas asociadas para reducir la morbimortalidad cardiovascular y hepática. Algunos medicamentos aprobados para el tratamiento de diabetes *mellitus* 2 (DM2) y/u obesidad podrían estar asociados a la mejoría de la esteatosis o de la histología hepática y deben ser considerados en el tratamiento. (Tabla 1).

Se debe considerar en el tratamiento farmacológico en pacientes con EHGNA y fibrosis, o en pacientes con EHNA con alto riesgo de progresión de fibrosis (> 50 años, síndrome metabólico, DM2, alanina aminotransferasa elevada o actividad necroinflamatoria elevada)^{1,2}.

Sensibilizadores de insulina

Metformina

Actúa disminuyendo la gluconeogénesis en el hígado, estimulando la captación de glucosa en el músculo y aumentando la oxidación de ácidos grasos en el tejido adiposo, mejorando la sensibilidad a la insulina y disminuyendo los niveles séricos de glucosa. Por lo tanto, se ha propuesto para su tratamiento, sin embargo no se ha demostrado beneficio histológico a nivel hepático, y solo se puede recomendar su uso para tratamiento de DM2 en pacientes con EHGNA².

Pioglitazona

Es un agonista del receptor gamma activado del proliferador de peroxisomas. Un metaanálisis demostró que la administración de pioglitazona 30 o 45 mg al día está asociada con mejoría de fibrosis avanzada (*odds ratio* [OR]: 3.15, intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 1.25-7.93, $p = 0.01$; I^2 : 0%), fibrosis en cualquier estadio (OR: 1.66, IC95%: 1.12-2.47, $p = 0.01$, I^2 : 0%) y resolución de EHNA (OR: 3.22, IC95%: 2.17-4.79, $p < 0.001$, I^2 : 0%), los efectos adversos reportados incluyeron el aumento de peso y edema en extremidades inferiores. Su uso está aprobado para el tratamiento de DM2, se sugiere en pacientes con EHNA y fibrosis F1 a F3. Los efectos adversos más importantes incluyen aumento de peso y osteoporosis en mujeres posmenopáusicas. Existen datos que sugieren aumento del riesgo de cáncer de vejiga^{2,3}.

Tabla 1. Fármacos situacionales para la EHGNA/EHNA

Fármaco	Mecanismo de acción	Efectos en el hígado
Pioglitazona	Ligando sintético para el PPAR- γ	Disminuye la esteatosis y la actividad de la esteatohepatitis. Mejora la sensibilidad a la insulina
Vitamina E	Antioxidante	Mejora la esteatosis y el estrés oxidativo
Liraglutida	Análogo del GLP-1	Disminuye la esteatosis. Mejora la sensibilidad a la insulina
Semaglutida	Análogo del GLP-1	Disminuye la esteatosis, actividad de la esteatohepatitis y el peso. Mejora la sensibilidad a la insulina

EHNA: esteatohepatitis no alcohólica; EHGNA: enfermedad de hígado graso no alcohólico; GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1; PPAR- γ : receptor activado por el proliferador de peroxisomas gamma.

Antioxidantes

Vitamina E

Las guías de la AASLD han sugerido su uso en pacientes con EHNA comprobada por biopsia y sin DM2. Se recomienda evitar dosis altas (> 800 UI al día) por tiempo prolongado, ya que existen dudas acerca de la seguridad de su uso a largo plazo. Se ha reportado aumento del riesgo de enfermedad cerebrovascular hemorrágica, cáncer de próstata y aumento de la mortalidad por cualquier causa¹.

Pentoxifilina

Es un inhibidor no selectivo de la fosfodiesterasa, actúa inhibiendo la expresión del factor de necrosis tumoral alfa y la activación del factor nuclear kappa B. Un metaanálisis demostró la reducción de esteatosis (OR: 5.92, IC95%: 1.98-17.73) e inflamación lobular (OR: 3.52, IC95%: 1.15-10.76) al comparar el uso de pentoxifilina contra placebo durante un seguimiento de 3 a 12 meses⁴. La evidencia aún es limitada, por lo que no se recomienda su uso².

Agentes hipolipemiantes

Estatinas

La evidencia del uso de estatinas para la resolución del hígado graso no alcohólico es limitada. Los pacientes con EHGNA tienen riesgo cardiometabólico aumentado en comparación con el resto de la población, siendo las enfermedades cardiovasculares la primera causa de muerte en esta población, por lo que se recomienda utilizar estatinas para tratamiento de dislipidemia y/o riesgo cardiovascular elevado en pacientes con esta enfermedad^{1,2}.

Agonistas del receptor farnesoide X

Ácido obeticólico

El ácido obeticólico es un agonista altamente selectivo del receptor farnesoide X, que modula la expresión de genes que participan en el transporte y metabolismo de ácidos biliares además del metabolismo de la glucosa y lípidos, así como propiedades antiinflamatorias y antifibróticas.

Un estudio que incluyó pacientes con fibrosis estadio F1 a F3 que comparó ácido obeticólico 25 mg al día contra placebo demostró que en el grupo de ácido obeticólico hubo mejora de la fibrosis sin empeoramiento de la esteatohepatitis en el 23% de los pacientes (riesgo relativo [RR]: 1.9, IC95%: 1.4-2.8, $p = 0.0002$).

Se ha reportado que el efecto secundario más frecuente fue el prurito, hasta en el 51% de los pacientes. También se ha reportado aumento de lipoproteínas de baja densidad, lo cual es preocupante, ya que su aumento se relaciona con la EHGNA y el síndrome metabólico, por lo que su uso no está recomendado⁵.

Agonistas de los receptores de hormona tiroidea

Resmetirom

Es un agonista selectivo del receptor de la isoforma β de la hormona tiroidea, el receptor predominante de hormona tiroidea en el hígado. El resmetirom es 28 veces más selectivo que la triyodotironina.

Un estudio en pacientes con EHNA y fibrosis F1 a F3 comparando resmetirom 80 mg/día contra placebo durante 12 semanas demostró reducción relativa de la esteatosis hepática (ajuste de datos por cuadrados mínimos: -22.5%, IC95%: -32.9 a -12.2, $p < 0.0001$) en el grupo con resmetirom, el efecto se mantuvo hasta la semana 36. Los efectos adversos reportados incluyeron diarrea leve transitoria y náuseas⁶.

Actualmente se están realizando estudios fase III, los resultados parecen prometedores.

Agonistas de péptido similar al glucagón tipo 1

Liraglutida

La liraglutida es un análogo del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) que aumenta la secreción de insulina estimulada por glucosa. Actualmente está aprobado para el tratamiento de la DM2. Un estudio fase II doble ciego aleatorizado comparado con placebo demostró que la administración de liraglutida 1.8 mg de forma subcutánea durante 48 semanas logró resolución de la EHNA en un tercio de los pacientes (39 vs. 9%, $p = 0.019$). Los principales efectos adversos fueron gastrointestinales. Se necesitan más estudios para poder hacer recomendaciones sobre su uso².

Semaglutida

Al igual que la liraglutida, es un análogo del GLP-1. La semaglutida subcutánea está aprobada para tratamiento de la DM2 y obesidad, los efectos principales de este fármaco son pérdida de peso, reducción en la hemoglobina glucosilada y disminución del riesgo cardiovascular. Un estudio aleatorizado controlado comparando semaglutida subcutánea 0.4 mg una vez al día con placebo no encontró diferencia en la rigidez hepática (*estimated treatment ratio* [ETR]: 0.96, IC95%: 0.89-1.03; $p = 0.2798$) pero sí en la esteatosis (ETR: 0.50, IC95%: 0.39-0.66, $p < 0.0001$). Actualmente se están realizando estudios para evaluar la eficacia de la semaglutida en la EHGNA^{2,7}.

TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO

Balón intragástrico

Un estudio piloto que dio seguimiento durante seis meses comparó el uso de balón intragástrico (BI) contra procedimiento simulado demostró reducción significativa del índice de masa corporal en el grupo con BI, sin embargo no hubo diferencias en la inflamación, balonización o fibrosis⁸.

Otro estudio retrospectivo evaluó una cohorte de pacientes con obesidad y fibrosis avanzada ≥ 9.7 kPa (F3 a F4) a los que se les colocó BI durante seis meses, demostrando que posterior a la colocación del BI hubo reducción de fibrosis medida por FIB-4 (3.2 ± 0.7 vs. 2.7 ± 0.8 , $p < 0.001$), rigidez hepática (13.3 ± 3.2 vs. 11.3 ± 2.8 kPa, $p < 0.001$) y

esteatosis hepática medida por parámetro de atenuación controlada (355 [298-400] vs. 296 [255-352] dB/m, $p < 0.01$), el reflujo gastroesofágico fue el evento adverso más común. No existe suficiente evidencia para recomendar el uso del BI para tratamiento de EHGNA/EHNA en este momento⁸.

Gastroplastia endoscópica con manga

Un metaanálisis que evaluó ocho estudios donde se realizó gastroplastia endoscópica con manga encontró que a los seis meses de seguimiento la pérdida de exceso de peso promedio fue del 57.7% (IC95%: 52.0-63.4) y disminución promedio del índice de masa corporal de 5.65 kg/m² (IC95%: 5.07-6.22), la tasa agrupada de eventos adversos graves fue del 2.2% (IC95%: 1.6-3.1%), incluidos dolor o náuseas que requirieron hospitalización, hemorragia digestiva alta y fuga perigástrica o colección de líquido.

En este momento no hay suficiente evidencia para recomendar el uso de tratamientos endoscópicos en la EHGNA.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Está indicada en pacientes con índice de masa corporal ≥ 40 kg/m² sin importar la presencia o ausencia de comorbilidades. También está indicada en pacientes con un índice de masa corporal ≥ 35 kg/m² y enfermedad metabólica asociada¹.

Efectos metabólicos de la cirugía bariátrica

Estudios realizados en pacientes con EHGNA postoperados de cirugía bariátrica han demostrado que la mortalidad y las complicaciones son similares a las que se observan en sujetos sin la enfermedad, por lo que se considera un procedimiento potencialmente útil en esta población.

Se realizó un estudio donde se evaluó a pacientes con un índice de masa corporal ≥ 40 kg/m² que se sometieron a *bypass* en Y de Roux, a quienes se les tomó biopsia de hígado al momento de la cirugía, y dos años después se encontró que después de una pérdida media de peso del 60%, la esteatosis desapareció en el 84% de los pacientes y la fibrosis en el 75%, ningún paciente tuvo progresión de la fibrosis.

Un estudio prospectivo en pacientes con EHNA y obesidad mórbida a los que se les realizó cirugía bariátrica encontró que a los cinco años el 84% (IC95%: 73.1-92.2%) habían resuelto la esteatohepatitis sin empeoramiento de la fibrosis, disminución de la fibrosis en comparación a la basal en el 70.2% de los pacientes (IC95%: 56.6-81.6%), la fibrosis

comenzó a revertir a partir de un año posterior a la cirugía y continuó disminuyendo hasta los cinco años ($p < 0.001$)⁹.

Actualmente la cirugía bariátrica no está aprobada como tratamiento de la EHGNA/EHNA, sin embargo se podría considerar en aquellos pacientes que cumplan criterios de una cirugía para pérdida de peso^{1,10}.

CONCLUSIÓN

Actualmente, no se han aprobado fármacos exclusivamente para el manejo de la EHGNA, las medidas higiénico-dietéticas son el eje central de la terapéutica. Sin embargo el tratamiento farmacológico está recomendado en pacientes con EHNA con enfermedades crónico-degenerativas, por lo que cada paciente debe ser manejado individualmente, enfocándonos principalmente en disminuir los factores de riesgo para la progresión de la enfermedad y el riesgo cardiovascular.

BIBLIOGRAFÍA

- Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2023;77(5): 1797-835.
- Duell PB, Welty FK, Miller M, Chait A, Hammond G, Ahmad Z, et al.; American Heart Association Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Hypertension; Council on the Kidney in Cardiovascular Disease; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; and Council on Peripheral Vascular Disease. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: A scientific statement from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2022;42(6):e168-e185.
- Musso G, Cassader M, Paschetta E, Gambino R. Thiazolidinediones and advanced liver fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis: A meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2017;177(5):633-40. Erratum in: *JAMA Intern Med*. 2017; 177(5):747. Zeng T, Zhang CL, Zhao XL, Xie KQ. Pentoxifylline for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized double-blind, placebo-controlled studies. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014;26(6):646-53.
- Younossi ZM, Ratziu V, Loomba R, Rinella M, Anstee QM, Goodman Z, et al; REGENERATE Study Investigators. Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2019;394(10215):2184-96. Erratum in: *Lancet*. 2020;396(10247):312.
- Harrison SA, Bashir MR, Guy CD, Zhou R, Moylan CA, Frias JP, et al. Resmetirom (MGL-3196) for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2019; 394(10213):2012-24.
- Flint A, Andersen G, Hockings P, Johansson L, Morsing A, Sundby-Palle M, et al. Randomised clinical trial: semaglutide versus placebo reduced liver steatosis but not liver stiffness in subjects with non-alcoholic fatty liver disease assessed by magnetic resonance imaging. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;54(9):1150-61.
- Juárez-Hernández E, Velázquez-Alemán AP, Castro-Narro G, Uribe M, López-Méndez I. Bariatric endoscopic-surgical therapies for NAFLD. Should they be considered viable options among current treatments? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1026444.
- Lassailly G, Caiazzo R, Ntandja-Wandji LC, Gnemmi V, Baud G, Verkindt H, et al. Bariatric surgery provides long-term resolution of nonalcoholic steatohepatitis and regression of fibrosis. *Gastroenterology*. 2020;159(4):1290-301.e5.
- Raza S, Rajak S, Upadhyay A, Tewari A, Anthony Sinha R. Current treatment paradigms and emerging therapies for NAFLD/NASH. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2021;26(2):206-37.

CAPÍTULO 5

Evaluación integral del paciente con hepatitis alcohólica

Juan Manuel Aldana Ledesma y Víctor Alfonso Jiménez Hernández

INTRODUCCIÓN

La enfermedad hepática asociada al consumo de alcohol (EHA) representa un espectro de lesión hepática de correlación clínica e histológica que resulta del consumo de alcohol y en la que se engloba un rango de enfermedad que va desde la esteatosis hepática hasta formas más avanzadas como la hepatitis alcohólica (HA), la cirrosis hepática (CH) y sus complicaciones^{1,2}. La progresión sobre estos estadios de evolución de la enfermedad depende de si se continúa el consumo de alcohol, además de otros factores de riesgo como la predisposición genética, la dieta y los comórbidos del paciente. A nivel mundial la EHA representa la principal causa de enfermedad hepática y en la que además se presenta como cofactor asociado a la progresión de otras enfermedades crónicas del hígado³.

EPIDEMIOLOGÍA

El trastorno por consumo de alcohol es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad asociadas a enfermedad hepática. En un informe realizado por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) en conjunto con la Organización Mundial de la Salud (OMS) se reporta que en el 2016 el consumo nocivo de alcohol causó cerca de 3 millones de muertes (el 5.3% de todas las muertes en el mundo). El consumo total por habitante de la población mundial mayor de 15 años ha ido en aumento de 5.5 litros de alcohol puro en 2005 a 6.4 litros en 2016, siendo el licor la forma de consumo más común (44.8%), seguido de la cerveza (34.3%) y el vino (11.7%)⁴. Se estima además que cerca del 50% de las muertes de los pacientes con cirrosis están asociadas al consumo de alcohol, lo que ha generado un problema importante de salud pública que se ve reflejado a un aumento en los costos de los sistemas de salud².

En la Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco 2016-2017 se determinaron los patrones de

consumo de alcohol en la población mexicana de 12 a 65 años, junto con las variaciones estatales que tienen lugar en México. El consumo por atracón, o *binge drinking*, fue el más frecuente, siendo la edad de inicio de consumo de alcohol a los 17.9 años. El 2.2% de la población informó dependencia del consumo de alcohol en el último año y los hombres tuvieron una prevalencia más alta (3.9%) que las mujeres (0.6%). Las entidades con las prevalencias más altas en consumo excesivo de alcohol son Nuevo León (30.3%), Jalisco (27.7%) y Coahuila (27.5%). El consumo per cápita es de 4.9 litros de alcohol puro, los hombres consumen más (7.9 litros) que las mujeres (2.1 litros), mientras que la población de 18 a 29 años tiene el mayor consumo por habitante (7.6 litros)⁵.

FISIOPATOLOGÍA

La lesión hepática inicial resulta del metabolismo del etanol en acetaldehído por la enzima alcohol deshidrogenasa y el citocromo CYP2E1. Una vez que se acumula el acetaldehído a nivel hepático inician sus efectos tóxicos, que llevan a la formación de aductos que se unen a proteínas, lípidos y ADN, alterando sus funciones normales. El CYP2E1 contribuye al daño hepatocelular por medio de la formación de especies reactivas de oxígeno generando peroxidación lipídica, así como una interacción con proteínas y ácidos nucleicos que ocasiona necrosis de los hepatocitos. La oxidación del etanol en acetaldehído aumenta los niveles de dinucleótido de nicotinamida y adenina, la cual refuerza la lipogénesis hepática condicionando infiltración grasa de los hepatocitos. Estos eventos asociados a un aumento en la permeabilidad intestinal condicionan un incremento de lipopolisacáridos en la circulación portal, una endotoxina que forma complejos proteicos de unión a CD14 en las células de Kupffer y que tras su activación inician una cascada química con liberación de citoquinas proinflamatorias como interleucina-8 (IL-8) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) con un intenso infiltrado

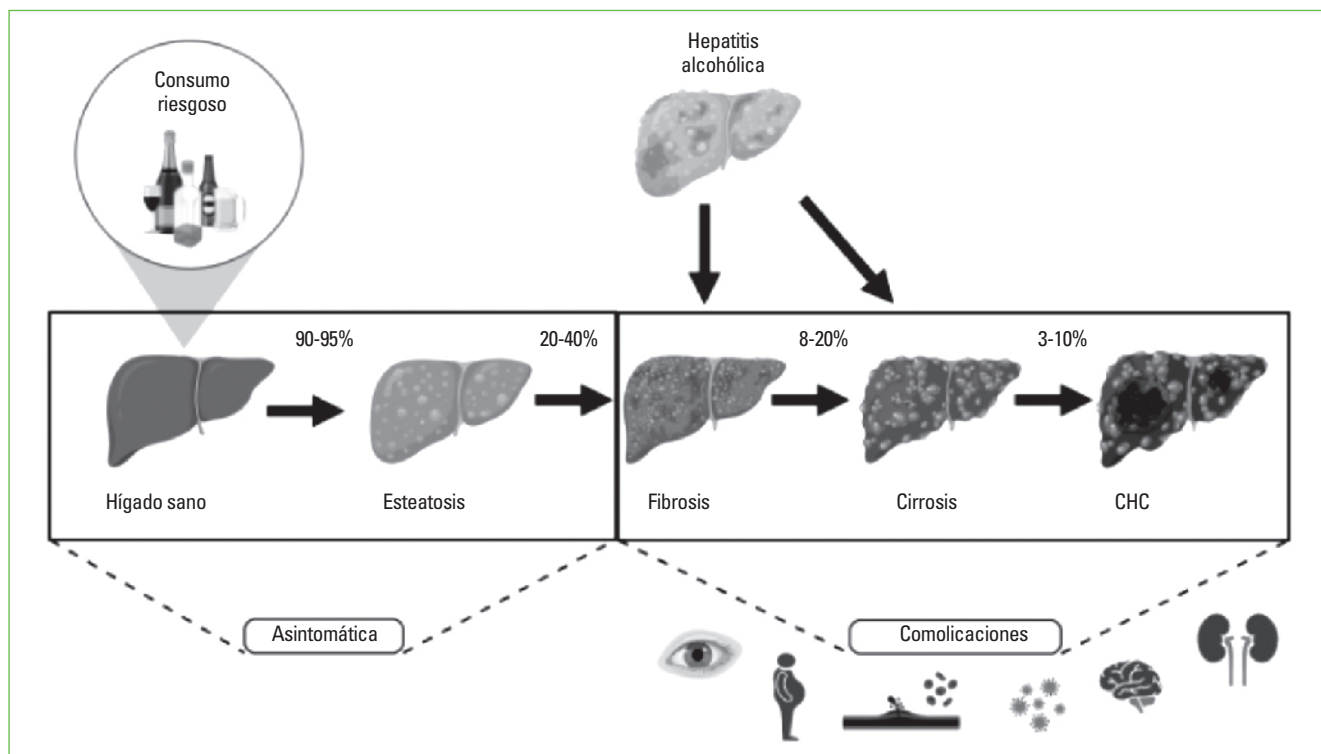


Figura 1. Espectro de la enfermedad hepática alcohólica (imagen proporcionada por José Antonio Velarde Ruiz Velasco). CHC: carcinoma hepatocelular.

de polimorfonucleares que se superimponen al daño hepático inducido directamente por el alcohol, llevado a un deterioro de la función del hígado que se ve reflejado en las manifestaciones sistémicas y en las anomalías bioquímicas de los estudios analíticos séricos⁶.

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE HEPATITIS ALCOHÓLICA

La EHA comprende un espectro de enfermedad que va desde la esteatosis hepática, esteatohepatitis y grados variables de fibrosis, hasta formas más avanzadas como la HA, la CH y sus complicaciones derivadas de un incremento en la presión venosa portal, como el sangrado variceal, ascitis y encefalopatía hepática, además de un aumento de la probabilidad de padecer carcinoma hepatocelular (CHC), del cual se estima un riesgo acumulado del 1% a los cinco años (Fig. 1)¹. El Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 5.ª edición (DSM-5) define el trastorno por consumo de alcohol (TCA) como un patrón problemático de consumo que conduce a un deterioro o trastorno clínicamente significativo, con niveles variables de gravedad. Se han desarrollado diferentes herramientas útiles basadas en cuestionarios validados que ayudan a determinar un TCA

ayudando a determinar los hábitos de consumo como un problema a la salud. El AUDIT (*Alcohol Use Disorders Identification Test*) es un cuestionario que consta de 10 preguntas con opción múltiple, un resultado ≥ 8 puntos indica un trastorno por consumo de alcohol (sensibilidad 92% y especificidad 94%). Otro cuestionario utilizado es el CAGE (*Cut down, Annoyed, Guilty, Eye-opener*), el cual comprende cuatro preguntas y una respuesta positiva a dos de ellas corresponde a un TCA (sensibilidad 95% y especificidad 77%)².

La asociación entre el alcohol y la mortalidad relacionada con la enfermedad hepática muestra una relación lineal, siendo la cantidad de alcohol que se consume el factor de riesgo con mayor relevancia para la enfermedad y las mujeres más susceptibles al daño hepático que los hombres debido a una menor actividad de la enzima alcohol deshidrogenasa y a un mayor componente de grasa corporal como un cofactor de daño hepático, sin embargo el abuso y la dependencia del consumo de alcohol no es sinónimo de EHA, ya que solo un 10 a 20% de los bebedores crónicos desarrollan formas de la enfermedad como HA y CH. La obesidad es uno de los factores de riesgo más importantes en el desarrollo de CH en los bebedores crónicos, la coexistencia de infecciones crónicas por virus de hepatitis C o virus de hepatitis B aceleran el daño hepático y factores genéticos en los que se ven

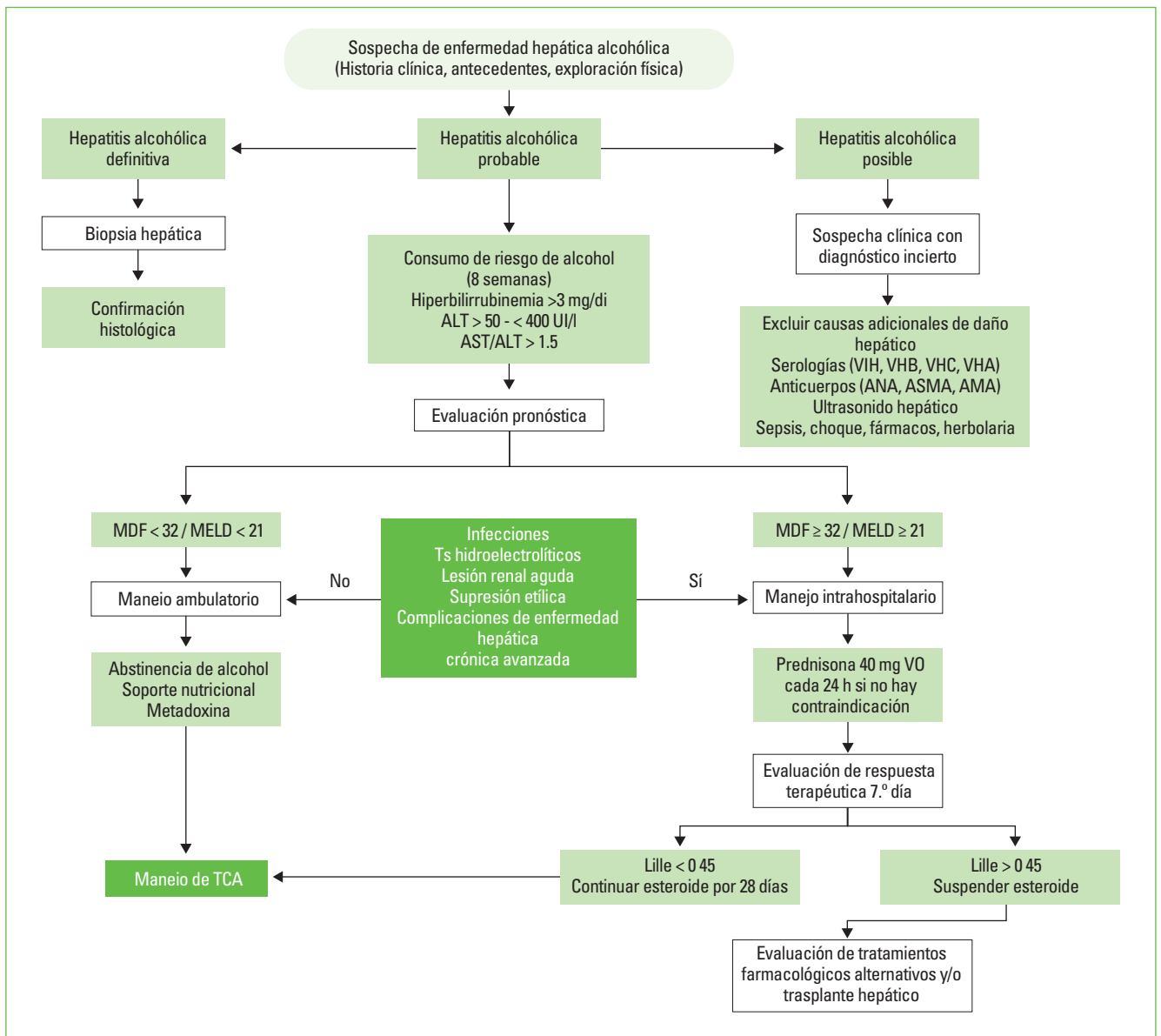


Figura 2. Abordaje diagnóstico y terapéutico de la hepatitis alcohólica. ALT: alanina aminotransferasa; AMA: anticuerpos antimitocondriales; ANA: anticuerpos antinucleares; ASMA: anticuerpos anti músculo liso; AST: aspartato aminotransferasa; MDF: función discriminadora de Maddrey; MELD: *Model for End Stage Liver Disease*; TCA: trastorno por consumo de alcohol; VHA: virus de la hepatitis A; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C.

envueltos polimorfismos de los genes que modifican la actividad de la enzima alcohol deshidrogenasa y neurotransmisores como el ácido γ -amino butírico favorecen una susceptibilidad al desarrollo de EHA.

El consenso mexicano de HA define tres diferentes patrones de consumo de alcohol²:

- Consumo de riesgo. Consumo de > 3 bebidas estándar en hombres (30 g/día) y > 2 bebidas estándar en mujeres (20 g/día).
- Consumo excesivo. Consumo de > 6 bebidas estándar en una ocasión (60 g/día).

- Consumo por atracón al consumo de > 5 bebidas estándar (50 g/día) en hombres y (40 g/día) mujeres en menos de 2 horas.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico está determinado por la relación existente entre el consumo de alcohol, la presentación clínica y la alteración de la bioquímica hepática en relación con la presencia de cambios histológicos (Fig. 2).

Características clínicas

Las características clínicas típicas de la HA incluyen cambios en la composición corporal manifestados por malnutrición y sarcopenia, ictericia súbita de piel y escleras, en casos graves, con cambios apenas notorios en mucosa sublingual y membranas timpánicas, en casos leves. El dolor en cuadrante superior derecho del abdomen y la palpación del hígado por debajo del reborde costal es común. En algunos casos se aprecia esplenomegalia incluso en ausencia de CH y en casos graves puede aparecer ascitis, así como edema de miembros inferiores⁶.

Laboratoriales

Tras la sospecha clínica los pacientes deben de ser sometidos a estudios bioquímicos que cuenten con biometría hemática completa, electrolitos séricos, prueba de coagulación que incluya ratio internacional normalizado (INR) y pruebas de función hepática. Serologías para virus hepatotropos como virus de hepatitis A, virus de hepatitis B y virus de hepatitis C, las cuales deben de ser obtenidas de forma sistemática. Las alteraciones laboratoriales típicas comprenden leucocitosis, trombocitopenia, hiponatremia, hipopotasemia e hipomagnesemia. Es característica la elevación de bilirrubinas totales > 3 g/dl, elevación de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) que va de un rango > 50 U/l y < 400 U/l, una relación AST/ALT > 1.5 , gamma-glutamil transferasa (GGT) > 100 U/ml, INR > 1.5 y albúmina < 3.0 d/l, así como otras secuelas asociadas al uso crónico de alcohol, como la anemia macrocítica^{1,2,6}.

La HA se clasifica en tres categorías según su método de diagnóstico: definitiva, cuando existe confirmación histológica; probable, cuando el diagnóstico se basa en el patrón de consumo de riesgo de alcohol hasta ocho semanas previas al desarrollo de los síntomas, hiperbilirrubinemia > 3 mg/dl, relación AST/ALT > 1.5 , elevación de aminotransferasas que usualmente es < 400 UI/l y ausencia de otras causas de daño hepático, y posible, cuando el diagnóstico se sospecha clínicamente pero hay factores confusores que generan alteración de la bioquímica hepática y que pueden surgir como diagnósticos alternos^{1,2}.

Imagen

Los estudios de imagen abdominal pueden ser efectivos en la evaluación inicial de todo paciente con EHA. El ultrasonido abdominal, la tomografía computarizada y la resonancia magnética son útiles para determinar esplenomegalia, ascitis o datos imagenológicos de hipertensión portal. La presencia

de bordes hepáticos nodulares puede ayudar a diferenciar o determinar la coexistencia de una HA con una CH. La esteatosis hepática en un patrón heterogéneo es el hallazgo más frecuente en los pacientes con HA severa, con una sensibilidad del 64-80% y una especificidad del 84-87%^{6,7}.

Biopsia hepática

No se recomienda la realización sistemática de biopsia hepática para el diagnóstico de HA. Sin embargo, la biopsia hepática y las herramientas no invasivas (marcadores séricos o elastografía) son útiles para valorar la presencia de esteatohepatitis y/o fibrosis hepática. Cerca del 90% de los pacientes muestra infiltrado macrovesicular de los hepatocitos que puede estar presente incluso desde las dos semanas tras el inicio de la ingesta de riesgo de alcohol, resolviendo rápidamente tras la abstinencia total. Tras la ingesta continua, hasta un 30% de los pacientes presenta evidencia histológica de esteatohepatitis con o sin fibrosis y cerca del 50% de los pacientes presentan fibrosis avanzada o CH en la biopsia hepática¹. Las guías de práctica clínica de la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (ASLD) 2019 recomiendan realizar la biopsia hepática para la confirmación diagnóstica en caso de factores confusores o diagnósticos alternativos: hepatitis isquémica, daño hepático inducido por fármacos, poca certeza sobre el uso de alcohol o hallazgos atípicos en estudios laboratoriales (AST < 50 o > 400 UI/l, AST/ALT < 1.5 , anticuerpos antinucleares [ANA] $> 1:160$ o anticuerpos anti-músculo liso $> 1:80$). Dicho procedimiento es controversial, sobre todo en pacientes con coagulopatía o ascitis y aunque puede ser realizada de forma percutánea en la mayoría de los pacientes, se prefiere la biopsia transyugular, sobre todo en pacientes con trombocitopenia severa o INR prolongado^{3,6}.

Histología

Los hallazgos histológicos característicos de la HA incluyen esteatosis macrovesicular, infiltrado lobulillar de neutrófilos, daño de los hepatocitos por necrosis, apoptosis, formación de cuerpos de Mallory-Denk (infiltrado eosinófilo de localización perinuclear en el citoplasma de los hepatocitos) y degeneración balonoide, así como estasis biliar con o sin fibrosis. Cuando se presenta con fibrosis se describe un patrón típico pericelular y sinusoidal en «malla de gallinero», sin embargo estos patrones son indistinguibles de la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA). La mayoría de los pacientes tienen cambios histológicos compatibles con CH, la cual no es distinguible de otros casos de cirrosis no alcohólica. Los

hallazgos histológicos también tienen un valor pronóstico, una puntuación de gravedad histológica que incluye citoqueratina 8 y 18 ha demostrado predecir la supervivencia a 90 días con buena exactitud^{2,6}.

EVALUACIÓN Y PRONÓSTICO

Modelos de predicción

Es importante evaluar la gravedad de la enfermedad en los individuos que padecen de HA, ya que esto permite la elaboración de un plan de tratamiento adecuado, sea de forma intrahospitalaria o ambulatoria, así como el pronóstico de sobrevida. Se han desarrollado diferentes escalas pronósticas, siendo la más utilizada la función discriminadora de Maddrey (MDF), que incorpora dos de los mayores índices de función hepática, el tiempo de protrombina (TP) y las bilirrubinas totales (BT). Un puntaje < 32 determina una HA leve a moderada con una supervivencia estimada a 30 días entre el 80 y 100% y un puntaje ≥ 32 identifica a los pacientes con HA grave, prediciendo una mortalidad a 30 días de solo el 50%. La escala MELD (*Model for End Stage Liver Disease*), inicialmente creada para predecir mortalidad en pacientes con hipertensión portal, actualmente es un modelo validado para otras enfermedades hepáticas que incluyen la HA, el cual a diferencia del MDF incorpora creatinina sérica y usa INR en vez de TP. Se ha demostrado que en población mexicana la escala MELD es superior a MDF en predecir mortalidad a los 28 días (área bajo la curva [AUC]: 0.748 vs. 0.677) y 90 días (0.765 vs. y 0.686), donde una puntuación ≤ 11 se asocia a una enfermedad leve con baja mortalidad y una puntuación ≥ 21 se considera una HA grave. La escala de Glasgow para HA incorpora algunos parámetros de las escalas MDF y MELD, incluyendo el conteo leucocitario como un componente de inflamación que provee mayor exactitud pronóstica, siendo superior a la MDF en predecir mortalidad a los 28 días (AUC: 0.718) y 90 días (AUC: 0.729) con un punto de corte para HA grave ≥ 9 ⁸. La escala ABIC (*Age, serum Bilirubin, INR, serum Creatinine*) es otro sistema de puntuación validado en HA que predice la mortalidad a 90 días, clasifica el riesgo en bajo con una puntuación < 6.71 (0% de mortalidad), intermedio 6.71 a 8.99 (30% de mortalidad) y alto ≥ 9.0 (75% de mortalidad)^{1,2,6}.

Complicaciones

Las principales complicaciones en los pacientes con HA grave son infecciones, lesión renal aguda (LRA) e insuficiencia hepática aguda.

La neumonía es la causa más común de infección (23%), seguida de infecciones del tracto urinario (10%) y peritonitis bacteriana espontánea (7%). Los pacientes con HA grave presentan un fenotipo de inmunosupresión similar al de los pacientes con cirrosis, por lo que se debe tener un alto índice de sospecha diagnóstica en las infecciones, ya que pueden no presentar los signos típicos de infección como fiebre o dolor abdominal y en su lugar mostrar datos de descompensación hepática. Se recomienda tener un bajo umbral para el inicio de la terapia antibiótica.

La LRA prerrenal continúa siendo la causa más común de LRA, siendo la causa más temida el síndrome hepatorenal, teniendo en consideración otras causas como la necrosis tubular aguda o la nefropatía colémica. La presencia de LRA en pacientes con HA se ha asociado con una alta tasa de mortalidad en comparación con pacientes que presentan HA sin LRA (65 vs. 7%, $p = 0.0001$). El tratamiento se enfoca en corregir las causas que desencadenaron la lesión renal y el uso de vasoconstrictores con albúmina en casos específicos.

La insuficiencia hepática aguda sobre crónica es una entidad clínica que puede estar presente hasta en un 67% de los pacientes con HA grave. Esta se manifiesta por un empeoramiento súbito de la ictericia y coagulopatía, así como encefalopatía hepática, y se asocia en gran medida con algún evento precipitante generando un importante incremento de la mortalidad. Debido al pobre pronóstico, el trasplante hepático (TH) temprano figura como una parte fundamental del tratamiento.

TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS ALCOHÓLICA

Todos los pacientes con HA deben de ser evaluados por un equipo médico multidisciplinario que incluya una evaluación nutricional, psicológica, psiquiátrica y apoyo de trabajo social. La abstinencia de alcohol representa la medida terapéutica más importante que ha demostrado aumentar la sobrevida de los pacientes con HA a un año. Los primeros 90 días desde el inicio de la enfermedad son los más importantes implicados en la recuperación de la función hepática, observando un peor pronóstico en aquellos pacientes que retoman el consumo aun con cantidades tan bajas como 1-2 bebidas al día, por lo que se han implementado una serie de estrategias en su manejo para controlar el consumo de alcohol y promover la abstinencia.

Se han desarrollado diversas modalidades con el objetivo de alcanzar esta meta, las cuales incluyen estrategias de detección e intervención breve (5 a 10 min) impartidas por un proveedor de atención médica que tiene como objetivo educar al paciente sobre los efectos nocivos del

consumo de alcohol y se referencia hacia tratamientos específicos. Además, se incorporan múltiples enfoques terapéuticos, como la terapia cognitivo-conductual, la terapia motivacional y la facilitación en 12 pasos por grupos de alcohólicos anónimos y organizaciones de ayuda mutua, junto con el uso de medicamentos para prevenir recaídas en el consumo. Los medicamentos aprobados por la FDA (*Food and Drug Administration*) para el tratamiento del trastorno por consumo de alcohol y con los que se cuenta mayor evidencia para su uso son acamprosato y naltrexona, sin embargo se cuenta con fármacos de utilidad como el baclofeno, recomendado por la AASLD 2019, y otros como gabapentina, topiramato y vareniclina⁹.

Nutrición

La desnutrición es uno de los factores de riesgo independientes más importantes que ha demostrado aumentar la mortalidad en pacientes con HA. En un reporte realizado por Higuera de la Tijera et al. se describió que la desnutrición severa se asoció con mayor mortalidad a los 30 días (RM: 6.4, IC95%: 1.9-22.1, $p = 0.003$). En otro estudio multicéntrico se observó mayor mortalidad en los pacientes con HA que tenían una dieta hipocalórica de 21.5 kcal/kg/día.

Se sugiere proporcionar una terapia nutricional que incluya una ingesta calórica de 35 a 40 kcal/kg/día, así como una ingesta proteica de 1.2-1.5 g/kg, siendo la vía oral la principal vía de administración a menos de que se tenga algún impedimento. Así mismo, se recomienda la suplementación con micronutrientes como complejo B (principalmente tiamina), vitamina D y zinc. Esta estrategia se recomienda en aquellos pacientes que no cumplan con una suficiente ingesta calórica, ya que contribuye a mejorar la supervivencia, reducir las tasas de infecciones y optimizar la función hepática^{1,2,6}.

Terapia psicológica y manejo psiquiátrico

Hay una alta prevalencia de comorbilidad de otros trastornos psiquiátricos en pacientes con trastornos por consumo de alcohol, destacando trastornos de ansiedad, trastornos afectivos, psicosis, estrés postraumático y esquizofrenia, los cuales suelen estar asociados con antecedentes de abuso físico y/o sexual, así como aislamiento social. Estos factores predisponen a un mayor riesgo de recaídas en el consumo de alcohol y otras sustancias. Por lo tanto, se recomienda ampliamente realizar una evaluación psicológica y psiquiátrica

exhaustiva, así como considerar la derivación a un centro especializado en el manejo de adicciones^{1,2,6}.

Tratamiento farmacológico

El tratamiento con esteroides está indicado en los casos de HA grave determinada por un MDF ≥ 32 o índice de MELD ≥ 20 . El mayor estudio multicéntrico aleatorizado controlado con placebo realizado en Reino Unido, *The Steroids Or Pentoxifyline for Alcohol Hepatitis (STOPAH)*, en el cual se estudió a 1,103 pacientes con HA grave, mostró una tendencia para el beneficio en la mortalidad a los 28 días con prednisolona en comparación con los pacientes que recibieron placebo (13.8 vs. 18%, $p = 0.056$); lamentablemente el esteroide no ha mostrado efectos sobre la mortalidad más allá de los 28 días. La prednisolona es preferida sobre la prednisona, ya que esta última requiere un metabolismo de conversión a prednisolona, la cual puede verse afectada en pacientes con deficiencia de la función de síntesis hepática, sin embargo en México el fármaco de elección es la prednisona a dosis de 40 mg al día por ser el corticosteroide disponible. Las contraindicaciones absolutas para el uso de esteroides son infección por virus de hepatitis B activa, tuberculosis activa y las relativas por infecciones activas o sepsis, diabetes mellitus descontrolada, hemorragia gastrointestinal no controlada, lesión renal aguda (creatinina sérica > 2.5 mg/dl), pancreatitis aguda, infección por virus de inmunodeficiencia humana, infección por virus de hepatitis C, hepatocarcinoma o lesión hepática inducida por fármacos². El modelo de Lille es una escala que permite evaluar la respuesta a tratamiento a corticosteroides que incluye edad, albumina sérica inicial y cambio de la bilirrubina sérica total al día 7 de tratamiento, lesión renal e índice MDF inicial. Los pacientes con una puntuación de Lille < 0.45 tienen una tasa de supervivencia promedio a los 30 días del 85%, en comparación con un 25% de los pacientes con una puntuación > 0.45 después de siete días y tratamiento con esteroide ($p = 0.0001$). En pacientes con una puntuación ≥ 0.45 al día 7 después de recibir terapia con esteroides se debe considerar suspender dicho tratamiento debido al poco beneficio demostrado de continuar dicho tratamiento^{1,2,6}.

La metadoxina es un agente antioxidante conformado por un compuesto cristalizado de vitamina B6 y ácido pirroglutámico útil como terapia coadyuvante. En estudios realizados en población mexicana se ha demostrado una mejoría en la supervivencia a los 30 días en los pacientes con HA grave que recibieron tratamiento combinado de prednisona con metadoxina en comparación con prednisona como monoterapia (74.3 vs. 45.7%, $p = 0.02$). En estudios posteriores también se demostró una efectividad a

mayor plazo, revelando que la terapia combinada de prednisona más metadoxina vs. prednisona en monoterapia mejora la supervivencia a los tres meses (68.6 vs. 20%, $p = 0.0001$) y a los seis meses (48.6 vs. 20%, $p = 0.003$). La dosis reportada en dichos estudios es de 1,500 mg al día durante 30 días. Al momento no existe evidencia contundente que apoye el uso de pentoxifilina, antioxidantes, vitamina E o *N*-acetil cisteína como tratamiento sistemático en pacientes con HA grave^{1,2}.

Trasplante hepático

El TH ha sido controversial como terapia en los pacientes con HA debido a las preocupaciones de continuar el consumo de alcohol posterior al trasplante, sin embargo, debe de ser considerado como una opción terapéutica en casos seleccionados de HA grave. En un estudio reciente se demostró una supervivencia a un año del 97% en los pacientes que recibieron un TH por HA grave, sin embargo, con una recaída del consumo de alcohol del 17% que se asoció a criterios de inclusión poco estrictos. Las indicaciones actuales del TH para el tratamiento de la HA grave lo recomiendan en aquellos pacientes con MDF > 32, pacientes no respondedores a corticosteroides con puntuación Lille ≥ 0.45 o que no sean candidatos para recibir terapia con esteroides en su evento inicial de descompensación y que además se cuente con un perfil social y psicológicos favorables. Las infecciones no controladas y las enfermedades sistémicas que impidan la recuperación destacan como las principales contraindicaciones. Se ha considerado una herramienta útil para predecir una menor recaída del consumo de alcohol con seis meses de abstinencia en algunos casos con tan solo tres meses sin consumo. La selección de los candidatos a TH constituye una gran responsabilidad y se debe considerar tener reserva en la inclusión a los pacientes con falta de apoyo social, tabaquismo activo, trastornos psicológicos o con una tendencia al incumplimiento.

SÍNDROME DE SUPRESIÓN ETÍLICA

El síndrome de supresión etílica (SSE) es una condición común que afecta a los pacientes con dependencia de alcohol que interrumpen súbitamente o disminuyen de manera importante su consumo. El alcohol al ser un depresor del sistema nervioso central (SNC) incrementa rápidamente los niveles de GABA tipo A e inhibe la actividad postsináptica del receptor de glutamato *N*-metil-d-aspartato. Con la exposición repetida al alcohol se generan cambios adaptativos en los receptores resultando en una disminución de los efectos depresivos del SNC

requiriendo un aumento en la dosis necesaria para producir los mismos efectos. La reducción de los niveles de alcohol en sangre lleva a los síntomas que en general son opuestos a los efectos de dicha sustancia. Debido al corto efecto de acción del etanol, los síntomas de supresión usualmente inician entre las 6 a 8 horas después de que los niveles de alcohol en sangre caen, mostrando su punto máximo a las 72 horas y se reducen notablemente entre el 5.º y el 7.º día de abstinencia. Los síntomas de supresión etílica incluyen náuseas/vómitos, hipertensión, taquicardia, temblor, hiperreflexia, irritabilidad, ansiedad y cefalea. Estos síntomas pueden progresar a formas de presentación más graves caracterizadas por *delirium tremens*, convulsiones, coma e incluso paro cardiorrespiratorio y muerte. Los pacientes con síndrome de supresión etílica deben de ser monitorizados constantemente, de preferencia en una unidad de cuidados intensivos y clasificados por la escala *Clinical Institute Withdrawal Assessment of Alcohol Scale, Revised* (CIWA-Ar), la cual permite categorizar el grado de presentación clínica y guiar un manejo. La puntuación de CIWA-Ar va de 0 a 67 puntos; una puntuación < 8 puntos indica síntomas leves de supresión etílica, una puntuación de 8 a 15 indica una supresión moderada, mientras que una puntuación > 15 indica síntomas severos con alto riesgo de *delirium tremens*. Las benzodiazepinas (BDZ) son los medicamentos de elección en el SSE moderado a grave, principalmente diazepam y lorazepam, siendo este último el agente más seguro debido a su mínima hepatotoxicidad. La dosis requerida para disminuir los síntomas varía ampliamente entre un paciente y otro, describiendo regímenes de administración que van de 10 a 20 mg intravenoso o vía oral cada 1 a 4 horas hasta dosis de 5-10 mg intravenosos que pueden ser administrados cada 10 minutos según se necesite y llegando a requerir en algunos casos > 2,000 mg. El uso de BDZ de larga duración debe de ser evitado en paciente con importante disfunción hepática. Otros agentes farmacológicos propuestos incluyen fenobarbital, clometiazona, midazolam y oxcarbazepina, sin embargo aún falta evidencia suficiente para generar una recomendación clara al respecto. En los pacientes que no responden a BDZ, y especialmente aquellos bajo ventilación mecánica invasiva, se puede hacer uso de propofol a dosis de 0.3 hasta 4 mg/kg. La dexmedetomidina es un fármaco con efecto α -agonista, el cual produce un estado de sedación consciente y genera una disminución de la respuesta simpática, siendo especialmente útil para disminuir la dosis requerida de BDZ. La dosis puede llegar hasta 0.7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hora}$, sin embargo está contraindicada en pacientes con bloqueos cardíacos y la presión arterial y frecuencia cardíaca deben ser monitorizados de cerca^{1,6,10}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Singal AK, Batailler R, Ahn J, Kamath PS, Shah VH. ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(2):175-94.
2. Velarde-Ruiz Velasco JA, Higuera-de la Tijera MF, Castro-Narro GE, Zamarripa-Dorsey F, Abdo-Francis JM, Aiza Haddad I, et al. Consenso Mexicano de hepatitis alcohólica. *Rev Gastroenterol Mex.* 2020;85(3):332-53.
3. Crabb DW, Im GY, Szabo G, Mellinger JL, Lucey MR. Diagnosis and treatment of alcohol-associated liver diseases: 2019 practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2020; 71(1):306-33.
4. Informe sobre la situación mundial del alcohol y la salud 2018. Resumen. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2019. (OPS/NMH/19-012). Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
5. Reséndiz Escobar E, Bustos Gamino MN, Mujica Salazar R, Soto Hernández IS, Cañas Martínez V, Fleiz Bautista C, et al. National trends in alcohol consumption in Mexico: results of the National Survey on Drug, Alcohol and Tobacco Consumption 2016-2017. *Salud Mental.* 2018;41(1):7-16.
6. Chaudhry H, Sohal A, Iqbal H, Roytman M. Alcohol-related hepatitis: A review article. *World J Gastroenterol.* 2023;29(17):2551-70.
7. Grillet F, Calame P, Cervoni JP, Weil D, Thevenot T, Ronot M, et al. Non-invasive diagnosis of severe alcoholic hepatitis: Usefulness of cross-sectional imaging. *Diagn Interv Imaging.* 2021;102(4):247-54.
8. Morales-Arráez D, Ventura-Cots M, Altamirano J, Abralde JG, Cruz-Lemini M, Thursz MR, et al. The MELD score is superior to the Maddrey discriminant function score to predict short-term mortality in alcohol-associated hepatitis: A global study. *Am J Gastroenterol.* 2022;117(2):301-10.
9. Leggio L, Mellinger JL. Alcohol use disorder in community management of chronic liver diseases. *Hepatology.* 2023;77(3):1006-21.
10. Schuckit MA. Recognition and management of withdrawal delirium (delirium tremens). *N Engl J Med.* 2014;371(22):2109-13.

CAPÍTULO 6

Tratamiento de la hepatitis alcohólica

José Luis Pérez Hernández y María de Fátima Higuera de la Tijera

INTRODUCCIÓN

El consumo de alcohol en nuestro país y en el mundo es muy frecuente, se ha observado que durante y después de la pandemia de COVID-19 la prevalencia en el consumo de alcohol ha aumentado en forma considerable. Una de las complicaciones del consumo de alcohol en rango riesgoso es la hepatitis alcohólica (HA). En el tratamiento de la hepatitis por alcohol se han utilizado diversos medicamentos, cuyos objetivos principales son: controlar el infiltrado inflamatorio, bloquear el proceso inmunitario y evitar la progresión a la fibrosis, con la finalidad de aumentar la supervivencia, aunque solo los esteroides han mostrado cierta eficacia en el control de esta enfermedad¹. Los factores asociados al desarrollo de HA son el patrón de consumo, el tipo de alcohol consumido y la susceptibilidad genética. En cuanto al sexo, las mujeres tienen mayor susceptibilidad al daño por consumo de alcohol, explicado por una menor cantidad de enzimas metabolizadoras, el papel de los estrógenos en el daño hepático y la distribución de grasa corporal, entre otros².

SIGNOS Y SÍNTOMAS

La HA se asocia con un amplio espectro de manifestaciones clínicas. La presencia de anorexia, fatiga, letargia, dolor epigástrico o en el hipocondrio derecho se han descrito como síntomas frecuentes³. La HA severa se caracteriza por la presencia de leucocitosis marcada, fiebre, hepatomegalia e ictericia, e incluso puede manifestarse como un cuadro de insuficiencia hepática aguda. La presencia de encefalopatía es difícil de evaluar, pues deben considerarse en el diagnóstico diferencial deficiencias nutricionales y daño neurológico producido por el alcohol (Wernicke-Korsakoff). El desarrollo de insuficiencia renal, que empeora el pronóstico, se puede deber a sepsis, uso

de drogas nefrotóxicas, hipovolemia o a la presencia del síndrome hepatorenal⁴.

DIAGNÓSTICO

El uso excesivo de alcohol y la HA están intrínsecamente relacionados. No existen pruebas diagnósticas para HA, por lo que obtener un historial exacto del consumo de alcohol de un paciente es fundamental para su diagnóstico y se deben excluir otras causas⁵. Para excluir obstrucción biliar se debe realizar ultrasonido, adicionalmente se deben realizar pruebas serológicas para hepatitis viral hepatotropas y no hepatotropas, enfermedad hepática autoinmune y la enfermedad de Wilson. La biopsia hepática se reserva para aquellos pacientes con sospecha de otro tipo de etiologías⁶.

EVALUACIÓN DEL PRONÓSTICO EN LA HEPATITIS ALCOHÓLICA

Existen varias escalas pronósticas que se usan para evaluar la gravedad y pronóstico a corto plazo de HA.

Función discriminante

La función discriminante (DF) se derivó de un ensayo prospectivo, doble ciego, controlado con placebo de prednisolona para HA, y luego se modificó para tener en cuenta las variaciones en medición del tiempo de protrombina. La DF es muy sensible a la identificación de pacientes con HA con riesgo de aparición temprana de mortalidad y se prueba como el criterio casi universal para ensayos clínicos en HA. Sin embargo su especificidad es subóptima, porque muchos pacientes con una DF mayor o igual a 32 sobreviven incluso sin tratamiento

específico. En contraste, una DF de menos de 32 identifica con precisión a aquellos con HA leve a moderada con un bajo riesgo de mortalidad con cuidado de apoyo⁷.

Modelo para enfermedad hepática en etapa terminal

El puntaje MELD (Modelo para enfermedad hepática en etapa terminal) predice con precisión el desenlace en la HA y tiene el beneficio de incluir la función renal, que se ha asociado independientemente con los resultados en HA grave. Se ha propuesto en una opinión de consenso que una puntuación MELD superior a 20, con bilirrubina total de más de 5 mg/dl y una puntuación MELD creciente de al menos 2 puntos en la primera semana confiere mayor riesgo de mortalidad⁸.

Puntaje de hepatitis alcohólica de Glasgow

El puntaje de HA de Glasgow (GAHS) considera la edad y la cifra de glóbulos blancos además de variables compartidas con los otros modelos. Aunque se ha demostrado que el GAHS tiene mayor precisión y especificidad en comparación con el puntaje DF o MELD, es menos sensible al predecir la mortalidad a uno y tres meses. Un GAHS de 9 o más (más una DF > 32) identifica a pacientes que se benefician de los corticosteroides, en comparación con un GAHS de menos de 9, donde no se encontró algún beneficio de los corticosteroides⁹.

Modelo Lille

Clasifica un cambio temprano en los niveles de bilirrubina después de comenzar los corticosteroides y se asocia a un mejor pronóstico. El modelo define si un paciente con HA grave debe continuar recibiendo corticosteroides después de siete días como respondedor a la terapia médica. Una puntuación de Lille menor o igual a 0.25 predice una buena respuesta a los corticosteroides y una mortalidad del 25% a los seis meses. En contraste, un puntaje de Lille mayor o igual a 0.45 predice una mala respuesta (que apoya a discontinuar la terapia esteroidea) y una tasa de mortalidad del 75%^{10,11}.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se deberán descartar otras causas de hepatitis aguda como hepatitis por virus hepatotropos (virus de hepatitis

A, B, C y/o E), virus no hepatotropos (TORCH), daño hepático por fármacos o por herbolaria y/o enfermedad hepática autoinmune.

TRATAMIENTO

Abstinencia

La abstinencia es la piedra angular del tratamiento. El no suspender el consumo de alcohol en el desarrollo de HA incrementa el riesgo de hemorragia por vórices, ascitis, encefalopatía hepática, carcinoma hepatocelular y muerte. Por lo tanto, en todos los pacientes con HA se aconseja establecer y mantener la abstinencia. Se recomiendan psicoterapias basadas en las características del paciente, una vez que el paciente haya alcanzado la salud suficiente para participar¹².

Nutrición

Un porcentaje alto de pacientes con HA grave y que cursan con cirrosis tienen desnutrición calórica asociada. Lograr una nutrición adecuada puede ser difícil para los pacientes con HA grave, especialmente en aquellos con encefalopatía hepática o ascitis grado III. La nutrición enteral mediante sonda nasogástrica es riesgosa por la posibilidad de erosionar las vórices esofágicas con la sonda y desencadenar hemorragia variceal. La nutrición enteral también puede desempeñar un papel en la reducción de la translocación bacteriana en el intestino al mantener la función de barrera intestinal que puede disminuir la incidencia de infecciones. Una nutrición enteral adecuada y consistente debe administrar más de 21.5 kcal/kg/día a pacientes con HA grave¹³.

Corticosteroides

Los corticosteroides son la intervención más estudiada en HA con más ensayos clínicos publicados. Un metaanálisis de datos individuales combinados de cinco estudios aleatorizados y controlados que incluyó a 418 pacientes confirmó la eficacia de los corticosteroides en la HA grave. El brazo que recibió corticosteroides (n = 221) tuvo tasas de supervivencia a los 28 días más altas que el brazo placebo (n: 197; 80 vs. 66%). Este hallazgo representó una reducción del riesgo relativo del 30% con un número necesario para tratar de cinco¹⁴. El ensayo controlado aleatorizado más grande en HA grave es el ensayo de esteroides o pentoxifilina para la HA (STOPAH),

un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado; realizado en 65 hospitales del Reino Unido para evaluar el efecto del tratamiento con prednisolona o pentoxifilina en tasas de supervivencia a 28 días. El estudio no demostró un beneficio estadísticamente significativo de supervivencia a los 28 días en pacientes que reciben prednisolona en comparación con placebo (odds ratio: 0.72, intervalo de confianza del 95%: 0.52-1.01, $p = 5.06$). Sin embargo, en un análisis multivariante post hoc, la prednisolona se asoció con mejoría en la supervivencia a 28 días (odds ratio: 0.609, $p = 0.015$), pero no a los 90 días o un año. Las tasas de complicaciones asociadas al uso de esteroides como infección (11%), lesión renal aguda (aproximadamente 3%) y la mortalidad general (16%) también fueron considerablemente menores de lo esperado con base en estudios previos a pesar de las puntuaciones de alto riesgo (DF media: 62.6; MELD: 21; GAHS: 8). El ensayo STOPAH ofrece evidencia de administrar prednisolona 40 mg/día durante 28 días para mejorar la supervivencia a corto plazo en pacientes con HA grave (DF 32 y sin contraindicaciones)¹⁵. Es importante que al evaluar el inicio de terapia con esteroide se debe obtener cultivos de sangre, orina, líquido de ascitis (si posible), radiografías de tórax e imágenes abdominales sin contraste (p. ej., examen de ultrasonido con Doppler), y se deben evitar los antibióticos empíricos y los agentes nefrotóxicos. Los corticosteroides deben iniciarse si se realiza un diagnóstico clínico de HA grave y si los cultivos son negativos a las 24 a 48 horas con una baja sospecha clínica de infección y falta de otras contraindicaciones. Además, cuando los cultivos revelan una infección, los corticosteroides pueden comenzarse después de 48 horas de tratamiento con antibióticos apropiados y estabilidad clínica, porque esta estrategia permite la recuperación de la función hepática, protección contra futuras infecciones y mejora de la supervivencia. Aunque existe informes de infecciones fúngicas frecuentes que resultan en una alta mortalidad, particularmente especies de *Aspergillus*, en pacientes con HA que son tratados con corticosteroides en Europa, Francia y Bélgica, esto no se ha informado en ninguna otra parte de Europa o los EE.UU.¹⁶. Los pacientes con HA grave tienen un alto riesgo de lesión renal aguda debido al síndrome hepatorenal. La importancia pronóstica del síndrome hepatorenal en HA debe ser evaluado por otros marcadores biológicos que no incluyan solo creatinina, como cistatina y lipocalina asociada a gelatina de neutrófilos, ya que los pacientes con cirrosis habitualmente cursan con sarcopenia y esta subestima los valores de creatinina como marcador de insuficiencia renal. La hemorragia de tubo digestivo es un criterio de exclusión para el inicio de la terapia con esteroides, hasta su control¹⁷.

OTRAS TERAPIAS POTENCIALMENTE BENEFICIOSAS

Factor estimulante de colonias de granulocitos

El factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) moviliza células madre hematopoyéticas, induce la regeneración hepática y mejora la supervivencia. Esta terapia no ha mostrado utilidad a pesar de la regeneración hepática en lugar de la anulación de la inflamación, sin embargo el origen de las células progenitoras hepáticas funcionales (p. ej., hígado, sangre periférica) que conducen a la regeneración permanece en debate. Los datos para G-CSF son alentadores, pero requieren más estudios antes de que el uso clínico más amplio se recomiende¹⁸.

Pentoxifilina

La pentoxifilina es un derivado de la xantina que disminuye débilmente la producción del factor de necrosis tumoral alfa in vitro. Debido a que se ha propuesto que el factor de necrosis tumoral alfa desempeña un papel importante en la patogénesis de la HA, la pentoxifilina se consideró como un tratamiento para HA. Un metaanálisis Cochrane informa sobre cinco ensayos clínicos de pentoxifilina en HA grave que concluyó que la pentoxifilina no podía ser recomendada para tratar HA. Dos ensayos en Francia no mostraron beneficio de la pentoxifilina, ya sea como agente de rescate en pacientes que fallaron la prednisolona (según lo evaluado por Lille puntuación en el día 7) o en combinación con prednisolona en comparación con prednisolona solo. El ensayo STOPAH no demostró beneficio de la pentoxifilina sobre el placebo¹⁹.

Metadoxina

Este medicamento es un antioxidante, regula el metabolismo celular, antagoniza la peroxidación lipídica en las células hepáticas, restaurando el daño hepático, incrementa la liberación del ácido gamma aminobutírico y de la acetilcolina, mejora el metabolismo del alcohol, y previene y reduce las consecuencias hepáticas y neuropsíquicas de la ingesta habitual del alcohol. Este medicamento fue utilizado en combinación con esteroide (prednisolona) por Higuera et al. en México, demostrando una mayor eficacia que el esteroide solo, la sobrevida a 30 días fue del 70.3% para pacientes con metadoxina más

prednisona vs. 45.7% ($p = 0.02$) en pacientes que recibieron solo esteroide, mortalidad a los 90 días del 68% para la asociación de metadoxina más prednisona vs. 20% solo prednisona ($p = 0.0001$)²⁰.

BIBLIOGRAFÍA

- Higuera-de la Tijera MF, Pérez-Hernández JL, Servín-Caamaño AI, et al. Hepatitis alcohólica. *Rev Med Hosp Gen Mex.* 2009;72(4):215-21.
- Bellentani S, Saccoccio G, Costa G, et al. Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. The Dionysos Study Group. *Gut.* 1997;41:845-50.
- Gregory DH, Levi DF. The clinical-pathologic spectrum of alcoholic hepatitis. *Am J Dig Dis.* 1972;17:479-89.
- Punukollu R, Gopalswamy N. The hepatorenal syndrome. *Med Clin North Am.* 1990;74:933-44.
- Allen JP, Wurst FM, Thon N, et al. Assessing the drinking status of liver transplant patients with alcoholic liver disease. *Liver Transpl.* 2013;19(4):369-76.
- Altamirano J, Miquel R, Katoonizadeh A, et al. A histologic scoring system for prognosis of patients with alcoholic hepatitis. *Gastroenterology.* 2014;146:1231-9.e1-6.
- Battish R, Shah H, Sherker AH. Does selection of prothrombin time normal value alter prognosis according to Maddrey discriminant function in alcoholic hepatitis? *Gastroenterology.* 2010;138(5 suppl 1):S-806.
- Dunn W, Jamil LH, Brown LS, et al. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology.* 2005;41(2):353-8.
- Dominguez M, Rincón D, Abalde JG, et al. A new scoring system for prognostic stratification of patients with alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(11):2747-56.
- 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):255-60.
- García-Saenz-de-Sicilia M, Duvoor C, Altamirano J, et al. A day-4 Lille model predicts response to corticosteroids and mortality in severe alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(2):306-15.
- Verrill C, Markham H, Templeton A, et al. Alcohol-related cirrhosis-early abstinence is a key factor in prognosis, even in the most severe cases. *Addiction.* 2009;104:768-74.
- MacFie J. Enteral versus parenteral nutrition: the significance of bacterial translocation and gut-barrier function. *Nutrition.* 2000;16(7-8):606-11.
- Mathurin P, O'Grady J, Carithers RL, et al. Corticosteroids improve 28-day survival in patients with severe alcoholic hepatitis: individual data analysis of the last 5 randomized controlled trials. *Hepatology.* 2008;48:170A.
- Thursz MR, Richardson P, Allison M, et al. STOPAH trial. Prednisolone or pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *N Engl J Med.* 2015;372(17):1619-28.
- Parker R, Im G, Jones F, et al. Clinical and microbiological features of infection in alcoholic hepatitis: an international cohort study. *J Gastroenterol.* 2017;52(11):1192-200.
- Rudler M, Mouri S, Charlotte F, et al. Prognosis of treated severe alcoholic hepatitis in patients with gastrointestinal bleeding. *J Hepatol.* 2015;62(4):816-21.
- Spahr L, Lambert JF, Rubbia-Brandt L, et al. Granulocyte-colony stimulating factor induces proliferation of hepatic progenitors in alcoholic steatohepatitis: a randomized trial. *Hepatology.* 2008;48(1):221-9.
- Louvet A, Diaz E, Dharancy S, et al. Early switch to pentoxifylline in patients with severe alcoholic hepatitis is inefficient in non-responders to corticosteroids. *J Hepatol.* 2008;48(3):465-70.
- Higuera-de la Tijera F, Servín-Caamaño AI, Serralde-Zuñiga AE, et al. Metadoxine improves the three- and six-month survival rates in patients with severe alcoholic hepatitis. *World J Gastroenterol.* 2015;21(16):4975-85.

CAPÍTULO 7

Efectos sistémicos y nutricionales del consumo de alcohol

María de Fátima Higuera de la Tijera, Diego Abendaño Rivera y Cristian Yamín Sánchez Sánchez

INTRODUCCIÓN

El trastorno por consumo de alcohol (TCA) es una de las principales causas de enfermedad, hospitalización y muerte relacionadas con el hígado a nivel mundial. El 35% de los pacientes con TCA desarrollarán diferentes formas de enfermedad hepática asociada al consumo de alcohol; estas formas clínicas e histopatológicas abarcan desde la esteatosis hepática, la progresión hacia la esteatohepatitis con acumulación de fibrosis, cirrosis y sus complicaciones, llegando finalmente al desarrollo de carcinoma hepatocelular. Además, el alcohol contribuye al 50% de todas las muertes debido a enfermedad hepática¹.

El consumo de alcohol también representa un factor de riesgo importante que contribuye a la carga global de diversas enfermedades y conlleva una significativa pérdida de salud. A medida que se incrementa el nivel de consumo, aumenta también el riesgo de morbilidad y de mortalidad².

EL TRASTORNO POR CONSUMO DE ALCOHOL COMO ENFERMEDAD PSIQUIÁTRICA

El TCA se define en el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 5.^a edición (DSM-5) como un patrón de consumo de alcohol que conlleva problemas asociados con dos o más de 11 posibles criterios presentes en el último año (Tabla 1). El impacto negativo del TCA afecta no solo al bebedor, sino a todo el núcleo familiar, comunitario y social, convirtiendo así a esta afección en un verdadero problema de salud pública; donde el TCA se asocia con un mayor riesgo de accidentes, pérdidas de productividad laboral, aumento de los costos médicos y de salud mental, y tasas más altas de delitos y violencia. Los análisis que tienen en cuenta el daño general debido a las drogas (daño tanto a los usuarios como a otras personas) muestran que el alcohol es la droga más perjudicial³.

EFFECTOS SISTÉMICOS DEL CONSUMO DE ALCOHOL

El abuso de alcohol representa el tercer factor de riesgo más importante en el mundo en cuanto a enfermedad y discapacidad se refiere. Según una visión hepatocéntrica del problema, durante mucho tiempo se consideró que el hígado era la principal víctima del consumo nocivo de alcohol. Sin embargo, cada vez hay más evidencia que sugiere que la enfermedad alcohólica no debe considerarse limitada al hígado, sino como una verdadera enfermedad sistémica que incluye lesión del tracto digestivo, los sistemas nerviosos central y periférico, el corazón y el sistema vascular, los huesos y los músculos esqueléticos, los sistemas endocrino e inmunitario, la alteración del estado nutricional y, finalmente, el cáncer⁴ (Fig. 1).

Enfermedad hepática

La enfermedad hepática alcohólica (ALD) comprende un espectro clínico-histológico que incluye hígado graso, hepatitis alcohólica (AH) y cirrosis y carcinoma hepatocelular. La mayoría de los pacientes con ALD buscan atención médica después de desarrollar ictericia o complicaciones de la cirrosis. Si bien hasta el 90% de los bebedores crónicos padecen esteatosis; cabe destacar que el TCA no es sinónimo de ALD clínicamente importante, ya que solo alrededor del 10-20% de los bebedores crónicos desarrollan formas graves como AH o cirrosis; esto está en función de una gran variabilidad interindividual, susceptibilidad genética y presencia de comorbilidades⁵.

Enfermedad neurológica

Los efectos del TCA en el cerebro dan lugar a una serie de trastornos conocidos colectivamente como daño cerebral relacionado con el alcohol, que incluyen el síndrome

(ADH), pueden dar lugar a una entidad clínica distinta (demencia primaria relacionada con el alcohol) o si la demencia en el contexto del consumo excesivo de alcohol está relacionada con estos otros factores de confusión. Hace más de 20 años se propusieron criterios para la demencia relacionada con el alcohol, sin embargo todavía se requiere una validación más formal⁶.

Enfermedad pancreática

El páncreas metaboliza directamente el etanol produciendo metabolitos y subproductos responsables de la lesión de las células acinares y la estimulación de las células estrelladas para producir fibrosis. El ADH y las especies reactivas de oxígeno (ROS) inducen disfunción microtubular y alteración del citoesqueleto de actina, alteración en el estado redox intracelular y desestabilización de los gránulos de zimógeno y lisosomas. Los ésteres etílicos de ácidos grasos (FAEE) ejercen sus efectos tóxicos al interactuar directamente con las membranas celulares, estimulando la síntesis de ésteres de colesterol y la liberación de ácidos grasos libres, lo que provoca daño mitocondrial. Además, los FAEE pueden inducir la activación de los factores de transcripción NF- κ B y AP-1 y la alteración del metabolismo intracelular del calcio. El daño a la función microtubular y la inestabilidad de los gránulos de zimógeno y lisosomas resulta en una activación inapropiada de las enzimas digestivas y la autodigestión de las glándulas pancreáticas, y la muerte de las células acinares (tanto por necrosis como por apoptosis), activada por factores de crecimiento proliferativos y profibrinogénicos que activan a las células estrelladas pancreáticas. La secuencia de necrosis-fibrosis conduce a atrofia acinar y fibrosis, que son características morfológicas de la pancreatitis crónica, lo que resulta en disfunción glandular exocrina y endocrina⁴.

Enfermedades gastrointestinales

Una vez consumido, el alcohol es absorbido principalmente en el tracto intestinal superior por difusión y luego ingresa al hígado por la vena porta. Por lo tanto, el efecto del alcohol en el intestino delgado distal y el colon proviene en gran medida de sus niveles circulatorios. Dicho esto, la concentración luminal de alcohol en las últimas partes del intestino delgado, cerca del colon, alcanza hasta 200 mg/100 ml dentro de la hora siguiente a consumir de dos a dos y media bebidas alcohólicas estándar (0.8 g/kg). Sin embargo, aunque la mayor parte del metabolismo del alcohol ocurre en los hepatocitos, las enzimas involucradas en el metabolismo oxidativo del alcohol también están

presentes en la mucosa intestinal y las bacterias intestinales también producen ADH en el tracto gastrointestinal. Además, en menor medida, el metabolismo no oxidativo del alcohol ocurre en los intestinos por medio de reacciones con fosfolípidos de membrana y/o ácidos grasos libres. Esta vía alternativa puede volverse especialmente relevante cuando se producen lesiones intestinales después de un consumo crónico de alcohol⁷.

El consumo de alcohol ha sido asociado con un mayor riesgo de enfermedad por reflujo gastroesofágico y esofagitis erosiva. La inflamación de la mucosa esofágica inducida por el etanol depende del daño directo a la barrera mucosa, lo cual predispone al tejido a lesiones ácidas⁴.

Tanto el consumo agudo como el crónico de alcohol afectan la motilidad esofágica. La administración aguda de etanol disminuye transitoriamente la presión del esfínter esofágico inferior (EEI), el grado de contracción de la capa de músculo liso del esófago inferior y el aclaramiento esofágico debido a una reducción primaria y secundaria de la peristalsis. Paradójicamente, el efecto crónico del alcohol sobre la motilidad esofágica consiste en un aumento del tono del EEI y una reducción del aclaramiento esofágico⁸.

Tanto la gastritis como la úlcera gastroduodenal son comunes en alcohólicos; los mecanismos por los cuales el alcohol daña la mucosa gástrica aún no se conocen con exactitud. El etanol puede causar edema, erosión, hemorragia y necrosis de la mucosa gástrica al dañar directamente la barrera mucosa gástrica y afectar la capacidad de la mucosa gástrica para defenderse de los ácidos gástricos, la bilis y las enzimas digestivas. Más recientemente se ha demostrado que una microcirculación gástrica alterada, acompañada de niveles elevados de endotelina-1 en sangre y niveles disminuidos de óxido nítrico y prostaglandina E2, puede contribuir de manera crítica al daño de la barrera mucosa⁴.

Disbiosis

De forma muy general, el abuso de alcohol facilita el crecimiento excesivo de bacterias en el intestino, principalmente en el intestino delgado superior, tanto en modelos preclínicos como en humanos⁹. El consumo de alcohol conduce a disbiosis cuantitativa y cualitativa, donde existen alteraciones en los *taxa* bacterianos dominantes de los filos *Bacteroidetes* y *Firmicutes*, y aumento de bacterias del filo *Proteobacteria* y *Fusobacteria*. La disbiosis intestinal en alcohólicos también se correlaciona con un alto nivel de endotoxina en la sangre, lo que indica que la disbiosis puede contribuir a la hiperpermeabilidad intestinal y/o al aumento de la translocación de productos bacterianos microbianos gramnegativos desde la luz

intestinal hacia la circulación sistémica. A una resolución taxonómica más fina, existe un aumento significativo de bacterias potencialmente peligrosas de las familias *Prevotellaceae*, *Enterobacteriaceae*, *Veillonellaceae* y *Streptococcaceae* en sujetos con cirrosis alcohólica, en comparación con sujetos con cirrosis otras etiologías y sujetos sanos. Todos estos cambios son relevantes, pues pueden tener implicaciones en el pronóstico de pacientes y en la ocurrencia de otras enfermedades¹⁰.

Enfermedades cardiovasculares y pulmonares

A nivel pulmonar se ha observado una disminución en la actividad quimiotáctica de los neutrófilos relacionada con el consumo de alcohol a dosis excesivas, donde el alcohol disminuye la capacidad de *N*-formil-metionil-leucil-fenilalanina para aumentar la expresión de CD11b en los neutrófilos, por lo que su consumo en grandes cantidades inhibirá la activación sistémica de neutrófilos y monocitos con un riesgo duplicado de complicaciones, especialmente neumonía y otras infecciones¹¹.

Varios estudios de casos y controles y metaanálisis han informado sobre la existencia de una relación en forma de U o en forma de J entre el consumo de alcohol y las enfermedades cardiovasculares, así como la mortalidad, lo que indicaría que un consumo bajo a moderado de alcohol disminuye el número de eventos cardiovasculares adversos y muertes en comparación con la abstinencia, mientras que el consumo excesivo de alcohol tiene efectos claramente perjudiciales en el sistema circulatorio. Sin embargo, a partir de principios de la década del 2000, los efectos cardioprotectores de las dosis bajas de alcohol fueron desmentidos por los resultados de grandes estudios epidemiológicos¹².

Si bien las cantidades exactas siguen siendo desconocidas, el consumo de alcohol (ya sea regular o irregular) puede causar hipertensión, daño estructural al músculo cardíaco y arritmias. La miocardiopatía, caracterizada por la dilatación, hipertrofia y disfunción del ventrículo, puede ser causada por el consumo de alcohol y sus metabolitos, los cuales tienen un efecto tóxico directo sobre el miocardio. Hasta la fecha no ha sido posible cuantificar una relación dosis-respuesta potencial; sin embargo, parece que el consumo de más de 80 gramos al día conlleva un riesgo considerablemente mayor. Se han realizado pocos estudios en mujeres, pero se ha observado que un menor consumo de alcohol por día y una duración breve de dicho consumo durante varios años tienen un efecto similar en comparación con los hombres. Se estima que entre el 1 y el 40% de los pacientes con TCA tienen

miocardiopatía, o, por el contrario, que entre el 23 y el 47% de los pacientes con miocardiopatía dilatada tienen, de hecho, miocardiopatía alcohólica¹³.

Cáncer

El consumo de alcohol contribuye aproximadamente al 4% de los casos de cáncer a nivel mundial, pero su impacto varía según el tipo de cáncer. Es importante destacar que incluso un consumo moderado de una o dos bebidas alcohólicas al día puede aumentar el riesgo de desarrollar cáncer, especialmente en los casos de esófago, hígado y mama. El alcohol y su metabolito, el ADH, desempeñan un papel significativo en el desarrollo del cáncer por medio de múltiples vías interconectadas. La exposición al ADH y a ROS, que son productos de la actividad de la enzima CYP2E1, pueden ocasionar también daño al ácido desoxirribonucleico¹⁴.

EFFECTOS NUTRICIONALES DEL CONSUMO DE ALCOHOL

El consumo crónico de alcohol es uno de los trastornos que más depleción y alteración en la distribución de múltiples vitaminas y oligoelementos ocasiona, dentro de ellos, por ejemplo, se sabe que la depleción de retinoides hepáticos, como el retinol, los ésteres de retinilo y el ácido retinoico, ocasiona una redistribución de los retinoides a otros tejidos. Así mismo, la liberación rápida de los retinoides de las reservas de las células estrelladas hepáticas puede aumentar el riesgo de toxicidad en varios sistemas de órganos. Pese a ello, aún no se ha establecido con claridad si la suplementación con vitamina A exógena tendría un rol terapéutico o profiláctico en este contexto. Los déficits de vitaminas del grupo B son características típicas de la desnutrición en los alcohólicos, siendo la tiamina (vitamina B1) una de las más relevantes. A diferencia de la vitamina A, estas vitaminas hidrosolubles son bien toleradas incluso en dosis altas y no presentan toxicidad significativa¹⁵. Como se ha comentado antes, la encefalopatía de Wernicke es una crisis neurológica aguda que resulta del agotamiento de las reservas de tiamina y se caracteriza por la tríada clínica de encefalopatía, disfunción oculomotora y ataxia de la marcha. Si no se trata, las personas pueden desarrollar complicaciones neuropsiquiátricas permanentes, como el síndrome de Korsakoff, que se caracteriza por un déficit marcado en la memoria anterógrada y retrógrada, apatía, un estado de consciencia intacto pero preservación relativa de la memoria a largo plazo y otras habilidades cognitivas.

También se observa deficiencia de ácido fólico en estos pacientes debido a una reducción en la ingesta dietética, malabsorción intestinal, reducción en la captación y almacenamiento hepático, y aumento de la excreción urinaria. Las deficiencias de ácido fólico pueden causar una síntesis y reparación defectuosas del ADN, lo que puede manifestarse como anemia macrocítica y disfunción muscular¹⁶. Se ha reportado también déficit de vitamina C, zinc y magnesio^{15,16}.

Debido a que el etanol no puede almacenarse en el cuerpo, se oxida preferentemente sobre otros sustratos; sin embargo un exceso de energía derivado del consumo de alcohol se almacenará en forma de grasa. Así mismo, tanto el consumo agudo como el crónico de alcohol aumentan la excreción de nitrógeno, donde el consumo crónico provoca una pérdida concomitante de masa magra, aunque de manera no uniforme entre diferentes tejidos. Se sabe que el alcohol inhibe la producción de proteínas hepáticas estimuladas por las comidas, lo cual es una importante contribución a la síntesis de proteínas del músculo esquelético y de todo el cuerpo. Este efecto hepático parece estar relacionado con la dosis de alcohol ingerida, ya que cantidades moderadas de alcohol (aproximadamente 30 g o dos unidades) inhiben la síntesis de albúmina, mientras que se requieren cantidades mayores (70 g) para inhibir la síntesis de fibrinógeno. En alcohólicos crónicos, la síntesis del músculo esquelético es un 40% menor que en sujetos sanos; este efecto está más relacionado con las concentraciones de ADH¹⁷.

CONCLUSIONES

El consumo de alcohol repercute en la función y correcto desempeño de múltiples órganos, aparatos y

sistemas. El paciente con TCA requiere un manejo integral y multidisciplinario que brinde oportuna atención.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jepsen P, Younossi ZM. The global burden of cirrhosis: A review of disability-adjusted life-years lost and unmet needs. *J Hepatol.* 2021;75(Suppl 1):S3-S13.
2. GBD 2016 Alcohol Collaborators. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 [published correction appears in *Lancet.* 2018;392(10153):1116] [published correction appears in *Lancet.* 2019;393(10190):e44]. *Lancet.* 2018;392(10152):1015-35.
3. Witkiewitz K, Litten RZ, Leggio L. Advances in the science and treatment of alcohol use disorder. *Sci Adv.* 2019;5(9):eaax4043.
4. Rocco A, Compare D, Angrisani D, Sanduzzi Zamparelli M, Nardone G. Alcoholic disease: liver and beyond. *World J Gastroenterol.* 2014;20(40):14652-9.
5. Singal AK, Bataller R, Ahn J, Kamath PS, Shah VH. ACG Clinical Guideline: Alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(2):175-94.
6. Visontay R, Rao RT, Mewton L. Alcohol use and dementia: new research directions. *Curr Opin Psychiatry.* 2021;34(2):165-70.
7. Bishehsari F, Magno E, Swanson G, et al. Alcohol and gut-derived inflammation. *Alcohol Res.* 2017;38(2):163-71.
8. Franke A, Teyssen S, Singer MV. Alcohol-related diseases of the esophagus and stomach. *Dig Dis.* 2005;23:204-13.
9. Meroni M, Longo M, Dongiovanni P. Alcohol or gut microbiota: Who is the guilty? *Int J Mol Sci.* 2019;20(18):4568.
10. Engen PA, Green SJ, Voigt RM, Forsyth CB, Keshavarzian A. The gastrointestinal microbiome: Alcohol effects on the composition of intestinal microbiota. *Alcohol Res.* 2015;37(2):223-36.
11. Franz N, Dieteren S, Köhler K, et al. Alcohol binge reduces systemic leukocyte activation and pulmonary PMN infiltration after blunt chest trauma and hemorrhagic shock. *Inflammation.* 2019;42(2):690-701.
12. Stătescu C, Clement A, Șerban IL, Sascău R. Consensus and controversy in the debate over the biphasic impact of alcohol consumption on the cardiovascular system. *Nutrients.* 2021;13(4):1076.
13. Roerecke M. Alcohol's impact on the cardiovascular system. *Nutrients.* 2021;13(10):3419.
14. Runggay H, Murphy N, Ferrari P, Soerjomataram I. Alcohol and cancer: Epidemiology and biological mechanisms. *Nutrients.* 2021;13(9):3173.
15. Lewis MJ. Alcoholism and nutrition: a review of vitamin supplementation and treatment. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2020;23(2):138-44.
16. Kamran U, Towey J, Khanna A, Chauhan A, Rajoriya N, Holt A. Nutrition in alcohol-related liver disease: Physiopathology and management. *World J Gastroenterol.* 2020;26(22):2916-30.
17. Falck-Ytter Y, McCullough AJ. Nutritional effects of alcoholism. *Curr Gastroenterol Rep.* 2021;2:331-6.

Trasplante hepático en paciente con enfermedad hepática relacionada con el consumo de alcohol

María de Fátima Higuera de la Tijera y José Luis Pérez Hernández

INTRODUCCIÓN

La mortalidad en pacientes con hepatitis asociada al alcohol (HAA) grave, que no responden a la terapia médica estándar, supera el 70% a los seis meses y excede del 90% a un año de seguimiento. Esta es la razón primordial por la cual la regla de mantener abstinencia al menos en los últimos seis meses se considera poco útil y no viable en la práctica clínica en este contexto¹.

DEFINIENDO RESPUESTA O AUSENCIA DE RESPUESTA A TERAPIA MÉDICA ESTÁNDAR EN HEPATITIS ASOCIADA AL ALCOHOL

La trayectoria de las cifras de bilirrubina sérica total es el marcador más certero para definir el pronóstico de los pacientes con HAA grave. Un estudio de Parker et al.² encontró que la determinación de valores secuenciales de bilirrubina hasta 28 días después del ingreso reveló tres fenotipos con comportamientos distintos:

- Caída rápida. Disminución rápida de la concentración de bilirrubina (en inglés *fast fallers*).
- Estático. Concentración de bilirrubina que permaneció elevada sin una mejora ni deterioro evidente.
- Aumento rápido. Aumento inexorable de la concentración de bilirrubina después del ingreso (en inglés *rapid risers*).

En este estudio, los pacientes que mostraron una caída rápida en los primeros siete días de vigilancia tuvieron mayor posibilidad de recuperación espontánea, no así los otros dos grupos, en quienes la mortalidad fue mayor².

En pacientes con administración de corticosteroides (CS), clásicamente el modelo de Lille evaluado con parámetros basales de ingreso y bilirrubina sérica total determinada al día 7 es útil para predecir la respuesta al tratamiento estándar; donde un puntaje ≥ 0.45 indica falla al CS y mortalidad estimada a seis meses alrededor del 75%³.

Un metaanálisis más reciente demostró que existen tres categorías de acuerdo con el modelo de Lille, donde un puntaje ≤ 0.16 clasifica a los respondedores completos que tienen a 28 días un buen pronóstico respecto a la sobrevivida ($91.1 \pm 2.7\%$), un puntaje > 0.16 y < 0.56 identifica a los respondedores parciales, quienes podrían aún verse beneficiados de continuar el tratamiento con CS hasta 28 días, con un impacto positivo en la sobrevivida ($79.4 \pm 3.8\%$), y un puntaje ≥ 0.56 clasifica a los respondedores nulos, que exhiben un muy mal pronóstico con elevada mortalidad a 28 días ($53.3 \pm 5.1\%$)⁴.

EL TRASPLANTE TEMPRANO SALVA VIDAS EN PACIENTES CON HEPATITIS ASOCIADA AL ALCOHOL GRAVE

El grupo de Mathurin et al.⁵ fue pionero en demostrar que el trasplante temprano en pacientes clasificados como no respondedores al tratamiento con CS fue efectivo y mejoró significativamente la supervivencia. En dicho estudio los respondedores a CS tuvieron sobrevivida del $85 \pm 4\%$, los no respondedores que se trasplantaron tempranamente sobrevivieron en un $77 \pm 8\%$, mientras que los no respondedores que no recibieron un trasplante tuvieron un muy mal pronóstico, con una sobrevivida de apenas el $30 \pm 6\%$ a seis meses de seguimiento. Posteriormente en EE.UU., Im et al.⁶ validaron que el trasplante hepático temprano en nueve pacientes con HAA grave sin respuesta CS fue efectivo con una supervivencia a seis meses del 89% vs. solo el 11% de los no respondedores no trasplantados ($p < 0.001$), además la proporción de recaída en el consumo de alcohol fue baja (1/8). Sin embargo, en este estudio se hizo evidente que la oportunidad de recibir un trasplante por HAA grave es muy baja en comparación con otras etiologías, toda vez que solo el 9.6% de los candidatos con perfiles psicosociales favorables se sometieron a trasplante temprano, lo que en este estudio representó tan solo el 3% de todos los trasplantes

realizados en el centro donde se llevó a cabo el estudio en un periodo de tres años.

Un metaanálisis que incluyó 11 estudios encontró que el riesgo de recaída alcohólica no fue diferente entre los pacientes trasplantados por HAA grave y los pacientes con cirrosis alcohólica que se sometieron a un trasplante de hígado electivo (razón de momios [RM]: 1.68, intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 0.79-3.58, $p = 0.2$, I^2 : 16%). Los pacientes trasplantados por HAA tuvieron una supervivencia a seis meses similar a la de los pacientes con cirrosis alcohólica que se sometieron a un trasplante electivo (RM: 2.00, IC95%: 0.95-4.23, $p = 0.07$, I^2 : 0%)⁷.

PUENTE PARA LLEGAR AL TRASPLANTE, ¿HAY OPCIONES?

Las células C3A derivadas del hepatoblastoma expresan proteínas antiinflamatorias y factores de crecimiento, y se probaron en un estudio multicéntrico de terapia celular extracorpórea (ELAD, *extracorporeal liver assist device*) para establecer su efecto en la supervivencia de sujetos con HAA grave. Se seleccionaron aleatoriamente 203 pacientes con HAA grave, con bilirrubina total ≥ 8 mg/dl, función discriminante de Maddrey ≥ 32 y puntuación de *Model for Endstage Liver Disease* (MELD) ≤ 35 , para recibir terapia estándar (107 pacientes), vs. ELAD durante 3-5 días más terapia estándar (96 pacientes). El estudio no logró demostrar eficacia del ELAD en pacientes con HAA grave y MELD entre 18 y 35; sin embargo, en el análisis del subgrupo de pacientes con MELD < 28 ($n = 120$), el ELAD se asoció con una tendencia hacia una mayor supervivencia a los 91 días (68.6 vs. 53.6%, $p = 0.08$). El análisis de regresión identificó la elevación de creatinina y el cociente internacional normalizado (INR), pero no la bilirrubina, como los componentes del MELD que predicen resultados negativos con ELAD⁸.

CRITERIOS DE SELECCIÓN DE PACIENTES

El trasplante hepático en pacientes con HAA grave sigue siendo controvertido, principalmente por la preocupación que genera la oferta limitada de órganos y el riesgo potencial de volver a beber de manera perjudicial en estos pacientes. La evidencia es creciente respecto al escaso valor predictivo que por sí solo tiene el requisito de abstinencia de seis meses para indicar el riesgo de recaída posterior al trasplante⁹. Así, la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades hepáticas (AASLD)

indica que el trasplante puede considerarse en pacientes cuidadosamente seleccionados con perfiles psicosociales favorables en casos de HAA grave que no responden al tratamiento médico¹⁰. Los criterios de selección del consorcio de Dallas enfatizan dos dominios amplios que deben ser cuidadosamente evaluados: la selección médica y psicosocial^{11,12}.

Los factores en la esfera psicosocial que han identificado a aquellos con riesgo de volver a un patrón de consumo intensivo de alcohol incluyen: antecedentes familiares de trastorno por consumo de alcohol, comorbilidades psiquiátricas, abuso de otras sustancias, rehabilitación previa por consumo de alcohol con historia de recaída, sexo femenino, falta de adecuada red de soporte y apoyo familiar⁹. Los factores psicosociales y conductuales que deben evaluarse en pacientes con HAA grave previo a considerarse para trasplante y los factores relacionados con mayor riesgo de recurrencia en el consumo de alcohol se muestran en la tabla 1.

Dentro de los criterios médicos en pacientes con HAA grave, además de la falta de respuesta o contraindicación al manejo con CS, deben tomarse en cuenta otros relevantes como la ausencia de contraindicaciones médicas para llevar a cabo el trasplante y que el paciente se encuentre en la primera presentación de enfermedad hepática descompensada^{11,12} (Tabla 2). Adicionalmente, el trasplante en pacientes con HAA grave debe implementarse teniendo en cuenta la experiencia del centro y evaluándola de forma individual en cada caso. Como en muchos países, en México no existe una política activa que regule el trasplante de hígado en pacientes con HAA; por lo tanto, no hay suficiente experiencia en la realización de trasplantes en este contexto¹³.

CONSIDERACIONES ADICIONALES

Aunque existe un consenso sobre los CS como terapia para mejorar la supervivencia a corto plazo de pacientes con HAA grave, pero la incidencia de infección es un obstáculo importante que conduce a mayor mortalidad. Un estudio demostró que el 25% de los pacientes con HAA grave tienen infección al inicio antes de utilizar CS, y otro 25% de los pacientes desarrollará infección en los dos meses posteriores al inicio del CS, con una mayor incidencia en los no respondedores¹⁴. La HAA grave generalmente se manifiesta como insuficiencia hepática aguda sobre crónica (ACLF)¹³, donde la mortalidad depende del grado de ACLF y puede oscilar entre el 50 y el 75% en los grados avanzados. Aunque se han realizado varios avances en el manejo de estos pacientes muy enfermos, los resultados siguen siendo pobres en ausencia

Tabla 1. Dominios psicosociales predictores de recaídas sostenidas o perjudiciales en pacientes con hepatitis asociada al alcohol (HAA) grave candidatos a trasplante

Dominio que evaluar	Factores predictores de recaída
Historia de consumo de alcohol	
<ul style="list-style-type: none"> - Duración del consumo a lo largo del tiempo: se evalúa la duración del consumo de alcohol, así como los patrones de consumo a lo largo del tiempo - Edad de inicio del consumo: se investiga cuándo comenzó el consumo de alcohol - Patrones de consumo: se analizan los patrones de consumo de alcohol, incluyendo la cantidad y frecuencia de consumo - Contexto de consumo: se evalúa el entorno en el que se consume alcohol, como la presencia de factores desencadenantes o situaciones de riesgo - Periodos de abstinencia: se indaga sobre los periodos de tiempo en los que el candidato ha dejado de consumir alcohol - Criterios diagnósticos para el trastorno por consumo de alcohol: se utilizan los criterios del DSM-5 (Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, 5.ª edición) para evaluar si el candidato cumple con los criterios diagnósticos para el trastorno por consumo de alcohol - Problemas con los antojos o deseos de beber: se evalúa si el candidato experimenta dificultades con los antojos o las ganas de beber alcohol - Intentos de sobriedad, tanto voluntarios como obligatorios: se investiga si el candidato ha intentado mantener la sobriedad de manera voluntaria o como parte de un mandato externo - Historial de tratamiento para el consumo de alcohol: se analizan los tipos de tratamiento que el candidato ha intentado, la duración de la sobriedad después del tratamiento y las experiencias previas con el tratamiento, tanto los éxitos como los fracasos - Actitudes hacia el consumo de alcohol: se evalúa la comprensión y aceptación del consumo de alcohol como un problema, la disposición para el cambio, el compromiso con la sobriedad y el tratamiento para el consumo de alcohol - Cambios recientes en el consumo de alcohol en relación con situaciones estresantes de la vida: se evalúa si ha habido cambios recientes en el consumo de alcohol en respuesta a situaciones estresantes y se analizan los comportamientos y las situaciones que pueden ser modificables 	<ul style="list-style-type: none"> - Edad más temprana de inicio del consumo de alcohol - Consumo de más de 10 bebidas alcohólicas al día al momento de considerar el trasplante - Múltiples intentos fallidos de rehabilitación - Historial de problemas legales debido al consumo de alcohol - Periodo de abstinencia más corto antes del trasplante - Falta de comprensión de los problemas relacionados con el consumo de alcohol - Falta de aceptación del consumo de alcohol como un problema - Falta de sinceridad y/o comportamiento engañoso con respecto al equipo de trasplante - Trastorno por consumo de alcohol grave
Antecedentes de uso de otras sustancias	
<ul style="list-style-type: none"> - Duración del consumo a lo largo del tiempo - Edad de inicio del consumo - Patrones de consumo - Contexto del consumo - Criterios diagnósticos para el trastorno por consumo de sustancias - Historial de tratamiento (como se mencionó anteriormente) 	<ul style="list-style-type: none"> - Uso de varias sustancias activo y no tratado (excepto marihuana) - Uso concurrente de tabaco, recaída en el uso de tabaco
Historia de salud mental	
<ul style="list-style-type: none"> - Historial de diagnósticos psiquiátricos - Presencia de intentos de suicidio - Historial de cualquier tratamiento de salud mental, incluyendo tratamiento hospitalario - Respuesta al tratamiento de salud mental 	<ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad diagnosticada de salud mental activa y no tratada - Intento de suicidio reciente
Historia de adherencia a tratamiento	
<ul style="list-style-type: none"> - Cumplimiento pasado y actual del plan de tratamiento médico y de salud mental - Capacidad para comprender y cumplir el plan de tratamiento de trasplante 	<ul style="list-style-type: none"> - Historial de falta de cumplimiento extenso en el tratamiento médico o de salud mental

(Continúa)

Tabla 1. Dominios psicosociales predictores de recaídas sostenidas o perjudiciales en pacientes con hepatitis asociada al alcohol (HAA) grave candidatos a trasplante (continuación)

Dominio que evaluar	Factores predictores de recaída
Criterio social	
<ul style="list-style-type: none"> - Sistema de apoyo para facilitar la sobriedad - Número de personas de apoyo, relación con el paciente, capacidad para dedicar tiempo/recursos al cuidado médico y de salud mental 	<ul style="list-style-type: none"> - Falta de red de apoyo para mantener la abstinencia - Solo una persona de apoyo
<p>Criterios óptimos de evaluación:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Paciente despierto y alerta (no en coma, alterado o intubado), capaz de ser entrevistado directamente - El equipo psicosocial evalúa al paciente primero para obtener una evaluación imparcial de los factores mencionados anteriormente - Historia coherente y compromiso verbalizado por el paciente - Múltiples evaluaciones a lo largo del tiempo - Participación activa y apoyo sobrio por parte de la familia/cuidadores - Corroboración de la historia por parte de fuentes colaterales del paciente 	

Adaptada de Asrani et al., 2020¹².

Tabla 2. Criterios médicos y propios del programa de trasplante (puede variar de un centro a otro) para la consideración de casos con hepatitis asociada al alcohol grave

Dominio que evaluar	Criterio primario	Consideraciones secundarias
Hepatitis asociada al alcohol grave	<ul style="list-style-type: none"> - Primera presentación con hepatitis alcohólica descompensada - Sin respuesta a corticosteroides o no elegible a terapia médica 	<ul style="list-style-type: none"> - Sin hospitalización previa relacionada con el hígado - Contraindicaciones: gravedad de la enfermedad, fallo multiorgánico, infección, insuficiencia renal y baja probabilidad de respuesta - Considerar no respondedores con puntaje de Lille \geq 045 o empeoramiento de la función hepática en el día 7 - Monitorizar signos de recuperación después de la inclusión en la lista - Fragilidad, debilidad o fallo multiorgánico - Sin otras contraindicaciones para el trasplante
Trastorno por consumo de alcohol	<ul style="list-style-type: none"> - Ausencia de comorbilidades médicas graves - Establecer el riesgo aceptable de recaída, evaluado por un equipo psicosocial multidisciplinario compuesto por un trabajador social y al menos un especialista en adicciones - Un máximo de un intento previo fallido de rehabilitación - Ausencia de otro uso/dependencia activa de sustancias o trastorno psiquiátrico activo no tratado - Aceptación del diagnóstico y comprensión de la situación - Compromiso del paciente/familia con la sobriedad y acuerdo formalizado para adherirse a la abstinencia total de por vida al alcohol - Soporte familiar 	<ul style="list-style-type: none"> - No intubado - Considerar un equipo independiente de especialistas en adicciones, trabajadores sociales y proveedores de salud mental - Considerar mecanismos independientes para revisión regional o local - Establecer un contrato y participación en la rehabilitación de adicciones después del trasplante
Decisión de comité	Consenso del staff	Considere votación cegada y consenso absoluto
Componentes del programa	<ul style="list-style-type: none"> - Proceso de selección con transparencia - Evaluación psicosocial 	<ul style="list-style-type: none"> - Considerar pacientes con pronóstico más favorable para lograr abstinencia a largo plazo - Experto en adicciones - Profesional de salud mental familiarizado en proceso de trasplante

(Continúa)

Tabla 2. Criterios médicos y propios del programa de trasplante (puede variar de un centro a otro) para la consideración de casos con hepatitis asociada al alcohol grave (continuación)

Dominio que evaluar	Criterio primario	Consideraciones secundarias
	<ul style="list-style-type: none"> - Seguimiento estructurado postrasplante 	<ul style="list-style-type: none"> - Documentación del plan de manejo del trastorno por consumo de alcohol: - Compromiso de realizar un monitoreo regular del consumo de alcohol - Medición de fosfatidiletanol - Medición de glucurónido de etilo en orina - Programa de monitoreo estructurado para la recaída en el consumo de alcohol después del trasplante - En caso de recaída en el consumo de alcohol, proporcionar recursos para ayudar al paciente en su recuperación - Todo el proceso de manejo y monitoreo debe ser debidamente documentado para garantizar una atención integral y efectiva del trastorno por consumo de alcohol antes y después del trasplante

Adaptada de Asrani et al, 2020¹²

de un trasplante hepático. Sin embargo, la mayoría de los pacientes no pueden someterse a este procedimiento debido a la escasez de órganos, la presencia y gravedad de fallas de órganos extrahepáticos y el desarrollo de sepsis. Es bien sabido que los pacientes con ACLF de grado 3 tienen una mayor mortalidad en la lista de espera a los 14 días. Estudios recientes han informado resultados excelentes después de trasplante en pacientes con ACLF. El momento del trasplante y la selección de los candidatos después del inicio de las fallas de órganos son temas debatibles. Sin embargo, un trasplante temprano (< 30 días) puede prolongar la supervivencia de estos enfermos¹⁵.

Aunque el trasplante se asocia con beneficios de supervivencia en pacientes con ACLF, la identificación de un candidato adecuado y el momento del trasplante determinan los resultados en estos pacientes¹⁵⁻¹⁸. Un candidato potencialmente inapropiado es aquel que tiene una alta probabilidad de mortalidad temprana postrasplante, una calidad de vida inaceptable y/o múltiples complicaciones después del trasplante. Algunos indicadores de futilidad son¹⁵:

- Mayor o igual a cuatro fallos orgánicos.
- Puntuación CLIF-C mayor a 64 en el día 3 al 7.
- Insuficiencia respiratoria.
- Ventilación mecánica.
- MELD Na mayor a 30 con encefalopatía hepática avanzada.
- Niveles altos de lactato.
- Desarrollo de encefalopatía hepática, aumento en los niveles de creatinina y recuento de leucocitos en siete días.

- Pacientes con ACLF grado 2/3 con sangrado gastrointestinal activo, sepsis, soporte vasopresor elevado (3 mg/h) y/o relación P/F inferior a 150.
- Abuso activo de drogas, infecciones por organismos multirresistentes o infecciones fúngicas invasivas, alto riesgo cardiaco, comorbilidades significativas.
- Puntuación de fragilidad clínica ≥ 7 .
- Puntuación de riesgo de futilidad > 8.

CONCLUSIONES

Es un hecho que el trasplante hepático salva vidas en pacientes con HAA grave sin respuesta a manejo médico; sin embargo, una valoración integral, que incluya un equipo multidisciplinario, compromiso y soporte familiar y del paciente, son cruciales para asegurar la selección de candidatos con un perfil favorable para evitar la recaída en el consumo de alcohol en la etapa postrasplante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mellinger JL, Stine JG. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *Dig Dis Sci.* 2020;65(6):1608-14.
2. Parker R, Cabezas J, Altamirano J, et al. Trajectory of serum bilirubin predicts spontaneous recovery in a real-world cohort of patients with alcoholic hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(2):e289-e297.
3. Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, et al. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology.* 2007;45(6):1348-54.
4. 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):255-60.

- Mathurin P, Moreno C, Samuel D, et al. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med*. 2011;365(19):1790-800.
- Im GY, Kim-Schluger L, Shenoy A, et al. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis in the United States-A single-center experience. *Am J Transplant*. 2016;16(3):841-9.
- Marot A, Dubois M, Trépo E, et al. Liver transplantation for alcoholic hepatitis: A systematic review with meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13(1):e0190823.
- Thompson J, Jones N, Al-Khafaji A, et al. Extracorporeal cellular therapy (ELAD) in severe alcoholic hepatitis: A multinational, prospective, controlled, randomized trial. *Liver Transpl*. 2018;24(3):380-93.
- Im GY, Neuberger J. Debate on selection criteria for liver transplantation for alcoholic hepatitis: Tighten or loosen? *Liver Transpl*. 2020;26(7):916-21.
- Crabb DW, Im GY, Szabo G, et al. Diagnosis and treatment of alcohol-associated liver diseases: 2019 practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2020;71:306-33.
- Mellinger JL, Stine JG. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *Dig Dis Sci*. 2020;65(6):1608-14.
- Asrani SK, Trotter J, Lake J, et al. Meeting report: The Dallas Consensus Conference on Liver Transplantation for Alcohol Associated Hepatitis. *Liver Transpl*. 2020;26(1):127-40.
- Higuera-de-la-Tijera F, Lira-Vera JE, Morales-Gutiérrez O, et al. Alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2022;19(2):63-7.
- Mehta H, Dunn W. Determining prognosis of ALD and alcohol-associated hepatitis. *J Clin Exp Hepatol*. 2023;13(3):479-88.
- Kulkarni AV, Reddy KR. Liver transplantation in acute-on-chronic liver failure. *Clin Liver Dis*. 2023;27(3):735-62.
- Reverter E, Toapanta D, Bassegoda O, Zapatero J, Fernandez J. Critical care management of acute-on-chronic liver failure: Certainties and unknowns. *Semin Liver Dis*. 2023;43(2):206-17.
- Karvellas CJ, Gustot T, Fernandez J. Management of the acute on chronic liver failure in the intensive care unit. *Liver Int*. 2023 Jun 27. doi: 10.1111/liv.15659. Online ahead of print.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol*. 2023;79(2):461-91.

CAPÍTULO 9

Betabloqueadores en hipertensión portal

Javier Manuel Meza Cardona y Lorena Bolio Lavalle

INTRODUCCIÓN

La hipertensión portal, definida como el incremento en la presión venosa portal, se considera la principal consecuencia de la cirrosis, y por consiguiente, causante de las complicaciones más severas como ascitis, hemorragia variceal y encefalopatía hepática¹.

Los betabloqueadores, usados principalmente para el tratamiento de la hipertensión arterial sistémica, se consideran actualmente, en especial los betabloqueadores no selectivos, como el manejo estándar para profilaxis tanto primaria como secundaria del sangrado de tubo digestivo variceal, ya que reduce la presión portal al disminuir el flujo esplácnico, al disminuir el gasto cardiaco (bloqueo B1), así como por medio de vasoconstricción esplácnica (bloqueo B2).

De igual manera, tienen beneficios no hemodinámicos. Se han demostrado efectos antiinflamatorios en modelos experimentales, así como en paciente con cirrosis descompensada, al disminuir la disbiosis intestinal y la translocación bacteriana, obteniendo disminución en la tasa de peritonitis bacteriana espontánea, así como de descompensación².

FISIOPATOLOGÍA HIPERTENSIÓN PORTAL

La hipertensión portal representa el principal paso para el desarrollo de la descompensación hepática, que es la transición de una enfermedad compensada asintomática a una enfermedad descompensada sintomática con el desarrollo de ascitis, hemorragia variceal o encefalopatía hepática, asociado a alto riesgo de mortalidad¹.

Se define como el incremento en la presión portal venosa, gradiente medido entre la vena porta y la vena cava inferior, la cual resulta del incremento de la resistencia hepática, consecuencia tanto de componentes mecánicos relacionado con distorsión de la arquitectura microvascular hepática como fibrosis sinusoidal y nódulos de regeneración, causa

del 70% de este incremento en la resistencia, así como alteraciones funcionales o dinámicas, relacionado con disfunción endotelial, resultando en disminución de sustancias vasodilatadores, causa del restante 30%. Todo esto secundario a una alteración de la regulación de las células endoteliales sinusoidales y estelares hepáticas como consecuencia de daño hepático crónico².

Se considera un gradiente de presión venosa portal de 1 a 5 mmHg, por lo que se clasificará como hipertensión portal leve cuando el gradiente de presión venosa portal sea de 6 a 9 mmHg o clínicamente significativa cuando dicho gradiente sea mayor o igual a 10 mmHg, ya que ese valor se ha asociado al desarrollo de várices gastroesofágicas, así como a eventos de descompensación.

Las células endoteliales sinusoidales responden a la lesión perdiendo sus fenestras, las cuales facilitan el transporte de macromoléculas de los sinusoides hepáticas al espacio de Disse, y posteriormente a las células estelares y hepatocitos, resultando en una capilarización de los sinusoides, y por consiguiente desarrollándose un incremento en la resistencia intrahepática, promoviendo la fibrosis. Estas células se encargan de regular la producción de óxido nítrico, el cual cuenta con múltiples funciones homeostásicas como controlar el tono vascular hepático, inhibición de la trombosis y bloqueo de las células hepáticas estelares durante la fibrogénesis, la cual se encuentra disminuida, aumentando la secreción de vasoconstrictores como prostanoïdes, endotelios y angiotensina, y por consiguiente, incrementando el tono vascular hepático. De igual manera, se ha reportado una disminución en la autofagia, necesaria para dicha homeostasis, por lo que al disminuir esta, incrementa tanto el estrés oxidativo como la fibrosis. Por lo que una desregulación de estas contribuye a la progresión de la enfermedad hepática.

Las células hepáticas estelares en su forma inactiva suelen almacenar vitamina A, sin embargo, al ser lesionadas se activan diferenciándose en un fenotipo miofibroblástico, resultando en la producción de colágeno, por ejemplo, por medio de factores angiogénicos como el

factor de crecimiento del endotelio vascular, incrementando la resistencia intrahepática y la fibrosis. Al haber incremento en la secreción de factores vasoconstrictores, de igual manera se contraen estas células, reduciendo los sinusoides, incrementando la resistencia hepática y así agravando la hipertensión portal. Lo anterior lleva a una circulación hiperdinámica, la cual consiste en vasodilatación esplácnica, resultando en incremento en el flujo venoso portal y por consiguiente incremento en la presión portal, así como en disminución del volumen arterial efectivo, con activación compensatoria vasoconstrictora a base de barorreceptores y neurohormonal del sistema renina-angiotensina-aldosterona, desarrollando tanto retención de sodio y agua como incremento en el gasto cardiaco³. Todo esto, aumentando el flujo venoso portal, creando un ciclo vicioso, y por consiguiente, las complicaciones de la cirrosis (p. ej., ascitis, várices gastroesofágicas, encefalopatía hepática)⁴.

De igual manera, se ha demostrado alteración en la función de barrera en la presencia de hipertensión portal, ya sea en relación con su etiología (alcohol) o por mecanismos implicados en la fisiopatología (procesos inflamatorios espláncnicos y hepáticos) alterando el epitelio intestinal por vía directa o inflamatoria⁵.

Por ejemplo, la congestión venosa asociada a la vasodilatación esplácnica reduce el flujo sanguíneo efectivo hacia la mucosa, distorsionando la microcirculación de la mucosa intestinal con hiperemia, edema, isquemia y erosiones, así como neoangiogénesis, lo cual incrementa la permeabilidad intestinal⁶.

Este aumento en la permeabilidad intestinal facilita la traslocación bacteriana, y la presencia de endotoxinas o patrones moleculares asociados al patógeno al sistema venoso portal, así como a sitios extraintestinales, incrementando la respuesta inflamatoria sistémica y, por consiguiente, incrementando la presión portal, empeorando la circulación hiperdinámica y la función hepática⁶.

Otras complicaciones de la hipertensión portal como renales o inmunitarias, también facilitan la traslocación bacteriana, lo cual continuamente activa el sistema inmunitario, progresando a una inflamación sistémica crónica, predisponiendo a trombosis esplénica, más inflamación y fibrosis hepática, así como a disfunción orgánica de otros órganos⁵.

TIPOS DE BETABLOQUEADORES NO SELECTIVOS (PROPANOLOL, CARVEDILOL)

El propanolol es un betabloqueador no selectivo, desarrollado en 1964, sin embargo hasta 1981 no se probó su beneficio en reducir la presión portal y, por consiguiente,

prevenir recurrencia de sangrado variceal⁴. Su mecanismo de acción consiste en bloquear la acción de la adrenalina y noradrenalina tanto en los receptores adrenérgicos B1 como B2, logrando una reducción en el gasto cardiaco y una vasoconstricción esplácnica, respectivamente, logrando por consiguiente disminución del flujo esplácnico, posteriormente una disminución en la presión portal y, así, disminuir la tasa de descompensación, y tanto el primer episodio como episodios recurrentes de sangrado variceal. Por lo anterior, considerándose terapia de primera línea². Cuenta con un inicio de acción de aproximadamente 1 a 3 horas, con una vida media de 3 hasta 8 a 11 horas, y excreción principalmente renal⁷.

El carvedilol, betabloqueador no selectivo de tercera generación, bloquea los receptores adrenérgicos B1 y B2, logrando los efectos previamente mencionados. De igual manera bloquea a los receptores alfa 1, disminuyendo la resistencia vascular intrahepática, así como la resistencia vascular sistémica, por consiguiente, logrando una mayor reducción en la presión portal. Sin embargo, al disminuir la resistencia vascular periférica, reduce la presión arterial, pudiendo incrementar la retención de agua y sodio en pacientes con ascitis moderada a severa. Por lo que se considera más efectivo para disminuir la hipertensión portal². Cuenta con un rápido inicio de acción de 2 horas posterior a la administración oral, con una vida media de 6 a 10 horas, y excreción principalmente biliar por las heces, con poca eliminación renal, por lo que no se requiere su ajuste en caso de enfermedad renal crónica⁴.

USO DE BETABLOQUEADORES NO SELECTIVOS EN PROFILAXIS DE SANGRADO VARICEAL

Las estrategias farmacológicas de tratamiento actuales para el desarrollo y sangrado de las várices esofágicas incluyen los betabloqueadores no selectivos (NSBB). La justificación para el uso de NSBB es disminuir el flujo venoso esplácnico y el gasto cardiaco. En la última década, el uso de carvedilol parece ser más efectivo, lo que resulta en tasas de respuesta hemodinámica más altas que los NSBB clásicos⁵.

Para su profilaxis el sangrado variceal se ha dividido en profilaxis primaria y secundaria.

Uso de betabloqueadores no selectivos en profilaxis primaria de sangrado variceal

La evidencia sobre el uso de los NSBB para prevenir o detener el crecimiento de várices esofágicas es limitada. En

pacientes con várices pequeñas, los resultados sobre el uso de NSBB para retrasar la progresión o prevenir el sangrado variceal son contradictorios. Algunos estudios muestran que el carvedilol y el nadolol pueden retrasar la progresión de várices pequeñas, pero otros estudios con propranolol no muestran diferencias significativas en la progresión o el sangrado variceal en comparación con el placebo. Un metaanálisis ha concluido que no se recomienda el uso de NSBB en pacientes cirróticos sin várices o con várices pequeñas para reducir la progresión a várices grandes o el riesgo de sangrado variceal. Sin embargo se ha observado una posible mejora en la supervivencia en aquellos que reciben NSBB, lo que sugiere que pueden tener efectos beneficiosos no relacionados con la hemodinámica⁸.

Las guías actuales recomiendan que los pacientes con várices de alto riesgo, como aquellas de tamaño mediano a grande o pequeñas con signos de estrella roja, o pacientes con cirrosis descompensada (Child-Pugh B o C) reciban profilaxis primaria contra el sangrado variceal. Los estudios iniciales compararon propranolol o nadolol con placebo y demostraron una clara reducción en el riesgo de sangrado variceal y una mejora en la supervivencia. Un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados en 2011, que comparó principalmente propranolol con ligadura endoscópica de várices (EBL), mostró que los NSBB eran comparables a la EBL en la prevención del sangrado sin diferencias significativas en la mortalidad general o relacionada con el sangrado. Se ha demostrado que el carvedilol es al menos tan efectivo como la EBL o el propranolol para la profilaxis primaria⁸.

Se acepta que los NSBB son equivalentes a la EBL en la prevención del primer sangrado variceal, por lo que una vez que un paciente está en tratamiento establecido, no se requiere endoscopia de vigilancia. Las guías clínicas de la BSG recomiendan los NSBB como terapia de primera línea para la profilaxis primaria de las várices, y la EBL si hay contraindicaciones, teniendo en cuenta la elección del paciente. Tanto las guías clínicas de la EASL como las de la Asociación Estadounidense para el Estudio de las Enfermedades del Hígado (AASLD) recomiendan el uso de NSBB como opción principal en pacientes con várices pequeñas de alto riesgo, y la elección entre EBL o NSBB en várices medianas/grandes se basa en la experiencia local, la preferencia del paciente y las contraindicaciones^{9,10}.

Durante la pandemia de COVID-19, los servicios de endoscopia se vieron limitados, lo que impidió la detección de várices o la realización de endoscopias de vigilancia. El *Royal Infirmary* de Edimburgo adaptó los criterios del consenso Baveno VI para desarrollar criterios que permitieran iniciar el carvedilol de manera empírica como profilaxis primaria, sin necesidad de una endoscopia de detección previa⁸.

La presencia de ascitis como indicador de la primera descompensación no se ha considerado adecuadamente para la estratificación del riesgo o en el análisis multivariante para obtener conclusiones definitivas sobre la relación beneficio/riesgo del carvedilol en la cirrosis descompensada. La gran proporción de pacientes con ascitis en el momento de la inclusión de los estudios aparentemente no influyó en la ventaja del carvedilol sobre la ligadura endoscópica de várices en la prevención del primer sangrado, ni planteó preocupaciones sobre la mortalidad. En un reciente metaanálisis realizado por Roccarina et al. se encontró que la presencia de ascitis al inicio del estudio no influyó en el efecto del carvedilol en la prevención del primer sangrado variceal.

Por lo tanto se recomienda el uso de carvedilol como la opción de NSBB para profilaxis primaria, siempre que el paciente no tenga ascitis moderada a grave. En esta última situación, el propranolol, titulado cuidadosamente según la frecuencia cardíaca y la presión arterial, es una opción más segura.

Uso de betabloqueadores no selectivos en profilaxis secundaria de sangrado variceal

La terapia de primera línea para la profilaxis secundaria después de una hemorragia de várices esofágicas es la terapia combinada con NSBB y ligadura endoscópica de várices (EBL)^{9,10}. Un metaanálisis demostró que la terapia combinada con NSBB y EBL fue más efectiva para prevenir la recurrencia de sangrado variceal que cualquiera de las terapias por separado, aunque la diferencia fue más pronunciada al comparar la combinación con EBL⁸. Los NSBB deben comenzarse una vez que se haya logrado la hemostasia, asegurándose de que el paciente no esté significativamente hipotenso (presión arterial sistólica > 90 mmHg) y no esté recibiendo soporte vasopresor. Las pautas en el Reino Unido recomiendan esperar cinco días después de una hemorragia variceal aguda antes de iniciar los NSBB, y lo mismo se puede aplicar al considerar reiniciar los NSBB en pacientes que ya los estaban tomando antes del episodio de sangrado¹¹.

Las pautas actuales varían en su recomendación sobre el uso de carvedilol para la profilaxis secundaria; la AASLD afirma que no hay suficiente evidencia para recomendar su uso en este contexto⁴. Aunque la evidencia es limitada, el carvedilol se ha comparado directamente con EBL y con la combinación de nadolol y mononitrato de isosorbida, mostrando igual eficacia en la prevención de la recurrencia de sangrado variceal. Un estudio demostró que el carvedilol fue tan eficaz como el propranolol en

combinación con EBL, con una tasa de recurrencia de sangrado del 23% (carvedilol) frente al 32% (propranolol) a los seis meses⁸.

USO DE BETABLOQUEADORES NO SELECTIVOS EN LA PREVENCIÓN DE DESCOMPENSACIÓN CLÍNICA Y SUS LIMITACIONES EN SEGURIDAD

En los últimos años se ha generado interés en el uso de los NSBB para prevenir la descompensación de la enfermedad hepática y mejorar la supervivencia, independientemente de su efecto en el sangrado de várices. En pacientes con hipertensión portal clínicamente significativa (CSPH) pero sin várices de tamaño medio/grande, el uso de NSBB podría tener beneficios potenciales.

En el estudio PREDESCI se evaluó el efecto de los NSBB en la descompensación en pacientes cirróticos con CSPH pero sin várices de alto riesgo. Los pacientes que respondieron a la prueba de respuesta aguda de la presión portal hepática (HVPG, *hepatic venous pressure gradient*) con propranolol intravenoso fueron asignados aleatoriamente para recibir propranolol o placebo, mientras que los no respondedores recibieron carvedilol o placebo. Se observó una reducción significativa en todos los eventos de descompensación, especialmente en la aparición de ascitis, sin diferencias significativas en las tasas de sangrado de várices, encefalopatía hepática y supervivencia. El número necesario para tratar (NNT) para prevenir un evento de descompensación en un periodo promedio de 37 meses fue de 9, lo cual es comparativamente más favorable que el NNT de las estatinas para la prevención primaria de eventos cardiovasculares¹². Basado en estos hallazgos, el Consenso Baveno VII recomienda el uso de NSBB, particularmente carvedilol, en la prevención de la descompensación en pacientes con CSPH. Además, se sugiere que la decisión de iniciar NSBB en esta situación se base en criterios clínicos, sin necesidad de medir directamente la HVPG, y que se utilicen herramientas no invasivas para evaluar la rigidez hepática y el recuento de plaquetas¹.

Investigaciones recientes han demostrado que tanto los NSBB en general como el carvedilol en particular ofrecen beneficios significativos en términos de supervivencia. Se ha observado una reducción en las hospitalizaciones por descompensación hepática y una mejor supervivencia relacionada con el hígado en pacientes que recibieron carvedilol. Estos efectos beneficiosos se han observado tanto en pacientes con hemorragia variceal previa como en aquellos sin antecedentes de sangrado. Los estudios también han comparado el carvedilol con otros betabloqueadores selectivos y han encontrado

que el carvedilol ofrece una mejor protección contra la descompensación hepática en pacientes con cirrosis.

Podemos decir que los NSBB, especialmente el carvedilol, han demostrado ser efectivos en la prevención de la descompensación de la enfermedad hepática y en la mejora de la supervivencia en pacientes con CSPH, lo que respalda su uso en la práctica clínica, y justifican considerar su inicio en pacientes con cirrosis sin várices de alto riesgo⁸.

El uso de carvedilol en pacientes con cirrosis plantea preocupaciones debido a su efecto vasodilatador y su impacto en la presión arterial. Sin embargo se ha observado que reducir la dosis de carvedilol mejora la tolerancia y mantiene una reducción similar en la presión portal hepática. Por lo tanto, se recomienda iniciar el tratamiento con dosis bajas y aumentar gradualmente según la tolerancia del paciente.

Las guías actuales resaltan la importancia de monitorear la presión arterial para mantener una presión arterial media > 65 mmHg y/o una presión arterial sistólica > 90 mmHg. Si se presenta hipotensión persistente o síndrome hepatorenal, se debe considerar reducir la dosis o suspender el tratamiento. Una vez que la presión arterial se restablece, el carvedilol puede reiniciarse o ajustarse.

Además de los efectos en la presión arterial, el carvedilol comparte los efectos secundarios comunes de los NSBB como bradicardia, bloqueo cardiaco y riesgo de hipoglucemia en pacientes diabéticos. Sin embargo se ha demostrado que el carvedilol tiene beneficios adicionales sobre la resistencia a la insulina y otros componentes del síndrome metabólico, lo que lo convierte en una opción preferida en pacientes con cirrosis relacionada con esteatohepatitis no alcohólica. Aunque se requiere precaución y ajustes de dosis, los bloqueadores beta no selectivos, incluyendo carvedilol, se pueden utilizar de manera segura en pacientes con enfermedad hepática avanzada, incluida la ascitis refractaria^{4,8}.

RECOMENDACIONES PRÁCTICAS PARA EL USO DE BETABLOQUEADORES NO SELECTIVOS

Como se ha expuesto anteriormente el tratamiento con NSBB requiere un monitoreo cercano y una reevaluación periódica de los pacientes para garantizar la obtención del efecto terapéutico deseado, la tolerancia y la adherencia al tratamiento. Dado que una dosificación inadecuada se asocia con una falta de respuesta hemodinámica, la educación del paciente y las estrategias de autocuidado son esenciales para garantizar que los pacientes obtengan los beneficios clínicos esperados con

los NSBB. Una expectativa razonable es ajustar la dosis de propranolol hasta alcanzar las dosis máximas toleradas o lograr una reducción de la frecuencia cardiaca a 55-60 latidos por minuto, siempre que la presión arterial sistólica se mantenga por encima de 90 mmHg.

El carvedilol debe iniciarse con una dosis de 6.25 mg/día durante una semana, seguida de un aumento de dosis hasta un máximo de 12.5 mg/día después de la segunda semana. La titulación de la dosis debe ser lenta para mejorar la tolerancia y reducir los efectos secundarios dependientes de la dosis. Los NSBB requieren ajuste de dosis en presencia de presión arterial baja y deben suspenderse si se desarrollan condiciones intercurrentes, como sangrado, peritonitis bacteriana espontánea o lesión renal aguda. Después de la recuperación, se debe intentar la reintroducción de los NSBB a dosis más bajas con un monitoreo cuidadoso.

Los eventos adversos graves ya mencionados ocurren en aproximadamente el 5% de los pacientes. Se estima que aproximadamente el 15% adicional de los pacientes interrumpen los NSBB debido a efectos adversos menos graves, como fatiga, dificultad para respirar y disfunción sexual. Estos eventos adversos suelen ser los más preocupantes para los pacientes en terapia crónica, ya que afectan significativamente la calidad de vida^{2,8}.

CONCLUSIONES

El uso de NSBB, especialmente el carvedilol, ha demostrado ser beneficioso en la profilaxis primaria y secundaria del sangrado variceal. Sin embargo su uso debe tenerse en cuenta en pacientes con ascitis moderada a grave.

Se ha generado interés en el uso de NSBB para prevenir la descompensación de la enfermedad hepática y mejorar la supervivencia en pacientes con CSPH pero sin várices de tamaño medio/grande. El uso de carvedilol en estos pacientes ha demostrado reducir los eventos de descompensación, como la aparición de ascitis, sin diferencias significativas en las tasas de sangrado de várices,

encefalopatía hepática y supervivencia. Se recomienda su uso en la prevención de la descompensación en pacientes con CSPH, basándose en criterios clínicos sin necesidad de medir directamente la presión portal hepática.

El uso de los NSBB debe ser monitoreado cuidadosamente. Se recomienda iniciar el tratamiento con dosis bajas y aumentar gradualmente según la tolerancia del paciente. En general, los NSBB son una opción efectiva en la prevención y manejo del sangrado variceal, pero es importante individualizar el tratamiento en cada paciente y tener en cuenta las contraindicaciones y riesgos asociados.

BIBLIOGRAFÍA

1. De Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C, Abraldes JG, et al. Baveno VII-renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol*. 2022;76(4):959-74.
2. Albillos A, Krag A. Beta-blockers in the era of precision medicine in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 2023;78(4):866-72.
3. Rabiee A, Garcia-Tsao G, Tapper EB. Nonselective beta-blockers in portal hypertension: Why, when, and how? *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2022;19(3):118.
4. Turco L, Reiberger T, Vitale G, La Mura V. Carvedilol as the new non-selective beta-blocker of choice in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Liver Int*. 2023;43(6):1183-94.
5. Iwakiri Y, Trebicka J. Portal hypertension in cirrhosis: Pathophysiological mechanisms and therapy. *JHEP Rep*. 2021;3(4):100316.
6. Reiberger T, Ferlitsch A, Payer BA, Mandorfer M, Heinisch BB, Hayden H, et al. Non-selective betablocker therapy decreases intestinal permeability and serum levels of LBP and IL-6 in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 2013;58(5):911-21.
7. Srinivasan AV. Propranolol: a 50-year historical perspective. *Ann Indian Acad Neurol*. 2019;22(1):21-6.
8. Gillespie SL, Hanrahan TP, Rockey DC, Majumdar A, Hayes PC. Review article: controversies surrounding the use of carvedilol and other beta blockers in the management of portal hypertension and cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2023;57(5):454-63.
9. Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, Francoz C, Mookerjee RP, Trebicka J, et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018;69(2):406-60.
10. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology*. 2017;65(1):310-35.
11. Tripathi D, Stanley AJ, Hayes PC, Patch D, Millson C, Mehrzad H, et al. UK guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. *Gut*. 2015;64(11):1680-704.
12. Villanueva C, Albillos A, Genesca J, Garcia-Pagan JC, Calleja JL, Aracil C, et al. β blockers to prevent decompensation of cirrhosis in patients with clinically significant portal hypertension (PREDESCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2019;393(10181):1597-608.

CAPÍTULO 10

Tratamiento endoscópico de la hemorragia variceal

Alejandra Noble Lugo

INTRODUCCIÓN

En la hipertensión portal, se altera el flujo sanguíneo del sistema portal hacia la circulación sistémica a través del sistema ácidos y hemiácidos y se produce desviación sanguínea a través de colaterales, las cuales pueden sufrir ruptura y hemorragia¹. La hipertensión portal clínicamente significativa se define como un gradiente de presión venosa portal ≥ 10 mmHg². Las várices esofágicas (VE) se presentan en alrededor del 30-40% de los pacientes con cirrosis compensada y 85% en descompensada (VE). La hemorragia de tubo digestivo alto de origen variceal (HTDAV) es una de las complicaciones más graves y ocasiona el 70% de todos los episodios de sangrado en pacientes con cirrosis^{1,2}.

En comparación con las VE, las várices gástricas (VG) tienen menor incidencia y tasa de sangrado, sin embargo cuando se presenta suele ser masivo y se asocia con mayor morbilidad (transfusiones, hemorragia recurrente) y mortalidad¹. A pesar de los avances en el manejo de la HTDAV, la mortalidad por VE y VG es del 20% a seis semanas, especialmente en los cinco primeros días posterior al sangrado inicial, derivado de sangrado recurrente. Además, puede desencadenar insuficiencia hepática aguda sobre crónica³.

ABORDAJE PREENDOSCÓPICO

Con el fin de estratificar el riesgo de los pacientes, se debe contar con historia clínica y exploración física completas, así como laboratorios generales. Las escalas de Child-Pugh y de MELD (*Model for End Stage Liver Disease*) son las más utilizadas para este fin. La prioridad del abordaje inicial es lograr la estabilidad hemodinámica para preservar la perfusión tisular mediante resucitación con cristaloides, sin producir sobrecarga.

Desde la llegada del paciente a urgencias, se debe iniciar el manejo con vasopresores (terlipresina, somatostatina

u octreótida) ante la sospecha de HTDAV^{1,4,5}. La vasopresina prácticamente ha caído en desuso por su mayor tasa de eventos adversos. Estos fármacos producen vasoconstricción selectiva de las arteriolas mesentéricas reduciendo el flujo venoso portal y deben usarse como parte del abordaje preendoscópico de todo paciente con HTDAV, ya que tienen un impacto positivo en hemostasia, transfusiones, tiempo de hospitalización y mortalidad en comparación con el tratamiento endoscópico aislado². Se deben administrar antibióticos profilácticos para disminuir el riesgo de infecciones como la peritonitis bacteriana espontánea. El uso de vasoactivos y de antibióticos profilácticos son consideradas dentro de los estándares de calidad en el tratamiento de estos pacientes, ya que han demostrado tener un impacto sobre su morbimortalidad. Por otra parte, no hay evidencia de que los inhibidores de la bomba de protones (IBP) puedan ser de utilidad en este contexto, sino que, por el contrario, podrían favorecer complicaciones infecciosas^{1,2,4,5}.

Se recomienda usar criterios restrictivos para la transfusión de concentrados eritrocitarios (nivel meta de hemoglobina de 7-9 g/dl en pacientes hemodinámicamente estables), plasma, crioprecipitados y plaquetas. En cambio, sí se recomienda la suspensión temporal de anticoagulantes^{1,4,5}. Los pacientes con HTDAV deben ser manejados en unidades de cuidados intensivos con monitorización estrecha^{1,3,4}.

Con respecto al momento ideal para realizar la endoscopia, en general se recomienda que se lleve a cabo en las primeras 12 horas, tan pronto se logre la estabilidad hemodinámica del paciente; en pacientes que persistan hemodinámicamente inestables, la endoscopia se debe realizar tan pronto como se considere seguro^{1,4}, aunque no existe evidencia de que la endoscopia antes de 12 horas tenga un impacto clínico significativo sobre la tasa de resangrado ni sobre la mortalidad³. Puede considerarse el empleo de procinético intravenoso (como metoclopramida o eritromicina) para favorecer el vaciamiento gástrico previo a la endoscopia².

TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO DE VÁRICES ESOFÁGICAS

Profilaxis primaria

La transición de la cirrosis hepática compensada (sin complicaciones presentes ni previas de la cirrosis) a descompensada (aparición de alguna complicación, como hemorragia) lleva a un riesgo mayor de mortalidad⁴. Para prevenir complicaciones como el sangrado, se debe realizar endoscopia a los pacientes con cirrosis al momento de su diagnóstico y en caso de descompensación⁵.

La profilaxis primaria de hemorragia por VE puede realizarse con fármacos betabloqueadores no selectivos (BBNS) o mediante profilaxis endoscópica con ligadura variceal (LV). En general, los pacientes con VE pequeñas son tratados con BBNS, mientras que la LV se recomienda para pacientes con várices medianas y grandes en pacientes con intolerancia o con contraindicaciones para BBNS y debe ser llevada a cabo por endoscopistas expertos para evitar complicaciones como úlceras esofágicas posligadura o hemorragia. Los pacientes requieren sesiones repetidas de LV cada 2-4 semanas hasta lograr erradicación y posterior vigilancia endoscópica periódica a los tres y seis meses, seguida por vigilancia semestral por la probabilidad de recurrencia de las VE^{2,3,5}.

Se prefiere la terapia con BBNS porque tienen una eficacia similar a la terapia endoscópica pero con menor costo y más fácil administración; presentan mayor número de eventos adversos, pero de menor gravedad. No se recomienda la combinación de terapia farmacológica y endoscópica en profilaxis primaria^{2,3}.

Manejo de la hemorragia aguda por várices esofágicas

La terapia endoscópica es el tratamiento de referencia de la HTDAV aguda, con una efectividad del 90-95% para lograr la hemostasia⁶. La meta del tratamiento es disminuir la tensión de la pared por medio de la obliteración variceal¹. Se recomienda intubación orotraqueal de los pacientes con HTDAV que presenten alteración del estado de alerta, así como en casos de hematemesis activa y extubación postendoscópica temprana⁴.

Existen las siguientes opciones de hemostasia endoscópica.

Ligadura variceal

Es la terapia endoscópica de elección en HTDAV. Es un método ampliamente disponible y altamente efectivo^{4,7}.

La LV logra la erradicación de la VE mediante su estrangulamiento¹. La técnica consiste en succionar la várice hacia el interior de un capuchón plástico que se monta sobre la punta del endoscopio hasta introducirla totalmente, seguido por la liberación de una banda plástica de látex o neopreno por el mismo dispositivo de LV. La LV produce constricción, necrosis tisular, fibrosis y finalmente obliteración de la várice³. La LV debe dirigirse inicialmente a la várice con hemorragia activa o con estigmas de hemorragia reciente (como tapón de fibrina o «pezón blanco» u otros estigmas como mancha rojo cereza, mancha hematoquística, estrías rojas o várice sobre várice, aun cuando no esté localizada a nivel de la unión gastroesofágica. Eso permite mejorar la visualización del resto de los trayectos una vez que se consigue la hemostasia. En ausencia de hemorragia activa o estigmas se debe asumir que las VE son el origen de la hemorragia si no se encuentra otra causa identificable. Una vez que se ha ligado el trayecto variceal afectado o cuando no se localiza punto de sangrado, se deben colocar bandas elásticas adicionales desde la región distal del esófago a nivel de la unión gastroesofágica, ascendiendo en espiral hacia la región proximal, a lo largo de los diferentes trayectos varicosos, con lo cual se reduce la posibilidad de formación de estenosis. Se debe tener cautela en caso de que se requiera avanzar el endoscopio más allá de un trayecto ya ligado, para evitar desalojar una liga al pasar^{1,2,3}. Aunque los dispositivos de LV pueden tener 6 a 10 bandas, en la mayoría de los casos no se requieren más de seis; la colocación de más bandas alarga el procedimiento y aumenta la proporción de fallas en la colocación de bandas sin mejorar los resultados para el paciente³.

Los intervalos entre las siguientes sesiones se deben decidir de manera individualizada, pero en general son cada 2-4 semanas.

La técnica de LV consiste en ocluir las várices distales mediante obstrucción mecánica con bandas elásticas, con lo cual se reduce la presión de las várices y con ello el riesgo de hemorragia. Requiere sesiones repetidas cada 2-4 semanas hasta erradicarlas, evitando así sangrados futuros^{3,5}.

Escleroterapia variceal

En la escleroterapia variceal (EV) se inyecta, ya sea paravariceal o intravariceal, un agente esclerosante que produce inflamación aséptica de la VE resultando en contracción venosa, trombosis, fibrosis y finalmente oclusión venosa. Las soluciones esclerosantes más comunes son: polidocanol 1-2%, oleato de etanolamina al 5% (hasta 5

ml), alcohol absoluto o etanol al 99% (alícuotas de 0.5-1 ml por inyección para un volumen máximo de 5 ml) o alcohol lauril. Se prefiere la administración intravariceal sobre la paravariceal, ya que se asocia con menos complicaciones³.

Aunque en manos expertas es una técnica efectiva, por su mayor tasa de complicaciones la EV es ahora un tratamiento de segunda línea utilizado para fallas de LV o cuando alguna situación impide la LV (p. ej., fibrosis preexistente). Sus complicaciones más comunes son: dolor torácico, disfagia, bacteriemia, úlceras posescleroterapia, estenosis esofágica, fístulas y mediastinitis^{1,2,3,6}.

La erradicación de las VE requiere procedimientos repetidos de endoscopia con LV o EV hasta lograr la erradicación de las várices.

Tratamientos endoscópicos de rescate

En los últimos años han surgido nuevas opciones prometedoras que considerar de manera individualizada.

Polvos hemostáticos (Hemospray®)

El Hemospray® es un polvo hemostático que se administra a través de un catéter con un dispositivo de CO₂ que libera el polvo a presión través del endoscopio. Al entrar en contacto con líquidos en el tracto gastrointestinal (sangre o tejidos), el polvo hemostático incrementa la concentración de factores de coagulación, activa plaquetas y forma un tapón mecánico en el vaso sanguíneo, generando una barrera mecánica que cubre el sitio de sangrado logrando hemostasia rápida. La punta del catéter no debe entrar en contacto directo con el tejido ni la sangre. El polvo no se absorbe ni se metaboliza, por lo que no causa efectos sistémicos⁸. Después de 24 horas la capa de adhesivo se desprende y se elimina del tracto gastrointestinal.

En la HTDAV por VE se recomienda colocar la punta del catéter en el cardias y a partir de ese punto ir liberando el polvo paulatinamente hacia el esófago proximal, reaplicando mediante el mismo procedimiento hasta conseguir la hemostasia⁸. Es una alternativa útil y segura para el control de la hemorragia y estabilización de los pacientes, sin eventos adversos relevantes, por lo que sirve como tratamiento puente hasta que se pueda realizar una endoscopia con hemostasia definitiva en condiciones más favorables⁸. Puede utilizarse en hemorragias de difícil control por úlceras posligadura².

Esta técnica que requiere poca experiencia, lo cual podría permitir su uso temprano en pacientes con HTDAV

activa. Puede ser un método de rescate particularmente útil en el caso de pacientes que reciben antitrombóticos².

Prótesis metálicas autoexpandibles totalmente cubiertas

Existe una prótesis metálica autoexpandible totalmente cubierta (SEMS-FC) llamada ELLA® que es una opción sumamente útil en los pacientes en los que falla el tratamiento endoscópico, como una alternativa a la sonda de balones. Es posible su colocación exitosa en el 95% de los pacientes y se logra una hemostasia del 96%. Puede colocarse incluso sin control fluoroscópico ni endoscópico y permanecer en su lugar hasta dos semanas sin comprometer la perfusión de la mucosa esofágica. Tiene un dispositivo de extracción especial que permite el retiro atraumático de la prótesis. Los principales eventos adversos asociados con ELLA® son el sangrado recurrente después de su retiro, ulceración esofágica (16%) y migración de la prótesis (28%). Se considera una terapia puente hasta realizar comunicaciones portosistémicas por vía transyugular (TIPS) o trasplante hepático^{2,3}. Ante la falta de disponibilidad de ELLA®, existen reportes de casos de uso de SEMS cubiertos convencionales con diámetro > 2 cm para producir efecto de taponamiento; sin embargo, requieren fijación para evitar su migración y tienen mayor riesgo de hemorragia al momento del retiro, por lo que no se puede recomendar su uso en este momento³.

En caso de no tener ELLA® disponible, se puede colocar sonda de balones, ya sea tipo Sengstaken-Blackmore o Linton-Nachlas. La colocación se puede realizar bajo visión directa con endoscopia para asegurar la adecuada colocación y reducir el riesgo de ruptura esofágica al insuflar el balón gástrico en el esófago. La tasa de sangrado recurrente llega a ser hasta del 50% tan pronto se desinfla el balón. La sonda de balones se asocia con complicaciones graves y potencialmente mortales como isquemia del fondo gástrico o del esófago por presión, necrosis, perforación y neumonía por aspiración. Por estas complicaciones el balón no debe permanecer inflado más de 24 horas^{1,3}.

Profilaxis secundaria

Se debe prevenir una nueva descompensación de la cirrosis, incluyendo desarrollo de ascitis, encefalopatía, ictericia, eventos infecciosos y particularmente nuevos episodios de HTDAV en los pacientes que han tenido un episodio previo de hemorragia, ya que esto aumenta su mortalidad⁴.

Para la prevención de HTDAV recurrente, se recomienda como primera línea de tratamiento el uso combinado de BBNS y LV. Si los pacientes no aceptan o no toleran alguno de los tratamientos, se puede mantener una sola de las terapias^{4,5}. Esta profilaxis secundaria se debe iniciar de manera temprana después de los primeros cinco días posteriores al episodio de HTDAV³.

TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO DE VÁRICES GÁSTRICAS

La calificación de Sarin de VG las divide en aquellas que se continúan de las esofágicas más allá del cardias (GOV) o várices gástricas aisladas (IGV); a su vez, las GOV se dividen en várices tipo 1 cuando se continúan sobre la curvatura menor gástrica (GOV1) y tipo 2 cuando se continúan hacia el fondo gástrico (GOV2), mientras que las IGV se subdividen en tipo 1 (IGV1) cuando se localizan exclusivamente en el fondo gástrico y tipo 2 cuando se presentan en otras localizaciones en el estómago. Las VG se presentan en hasta el 20% de los pacientes con hipertensión portal y de ellos el 65% presenta hemorragia en los siguientes dos años. Las várices de mayor tamaño, la presencia de signos rojos, así como un mayor grado de disfunción hepática, son factores que aumentan el riesgo de hemorragia^{1,3,9}.

Profilaxis primaria

Se recomienda profilaxis primaria de HTDAV mediante tratamiento farmacológico con BBNS en pacientes con alto riesgo. No se recomienda tratamiento endoscópico para profilaxis de hemorragia por VG^{2,5,10}.

Manejo endoscópico de la hemorragia aguda por várices gástricas

La elección de terapia endoscópica para la hemostasia de VG depende del tipo de vórice del que se trate.

Ligadura variceal

Se puede utilizar en HTDAV por várices GOV1. Tiene una efectividad similar al cianoacrilato para esta variedad de VG; sin embargo debe realizarse la técnica con precaución, ya que la pared más gruesa del estómago puede impedir la ligadura completa de la vórice y ocasionar sangrado cuando la liga se desprende^{3,4,10}.

Terapia de obliteración con adhesivos tisulares (cianoacrilato)

La inyección de cianoacrilato es una intervención técnica descrita desde 1986 y actualmente es ampliamente recomendada para la hemostasia de VG tipos GOV2 y IGV.

El compuesto más utilizado es el *N*-butil-2-cianoacrilato, el cual se polimeriza al contacto con la sangre, llevando a la formación de un molde de adhesivo sólido que ocluye el vaso sanguíneo, produciendo fibrosis y obliteración de la VG. Este molde es expulsado a través de la pared del vaso sanguíneo y de la pared gástrica hacia el lumen en el transcurso de semanas a meses posterior a la inyección. Para retardar la polimerización inmediata que podría taponar el catéter del inyector o dañar el equipo endoscópico, se debe diluir en una proporción 1:1 con aceite etilizado (Lipiodol®). Se administra 1 ml por punción en una zona cercana al punto de sangrado pero no directamente en ese sitio, para un total < 5 ml. También se ha utilizado el 2-octil-cianoacrilato, que tiene un tiempo más lento de polimerización, por lo que no requiere mezclarse con Lipiodol®. Una vez que se termina la punción se debe de pasar agua destilada para eliminar el adhesivo del espacio muerto del catéter y retirar inmediatamente la aguja para que no quede pegado en la vórice^{1,3,10}.

Los potenciales eventos adversos son: embolización clínicamente significativa a órganos distantes (1-3%; con mortalidad de hasta 0.5%), sangrado por úlceras en el sitio de la punción, extrusión temprana del molde de adhesivo, reacción a cuerpo extraño, fiebre, infección, inyección transmural o intraperitoneal^{1,3,9,10}.

Es un método efectivo (hemostasia sostenida > 85%) con un perfil de seguridad aceptable, con ventajas en comparación con la LV respecto a la recurrencia de hemorragia; sin embargo, no se encuentra ampliamente disponible, por lo que el manejo de estos tipos de várices continúa siendo un reto en muchas ocasiones. En los casos en los que se utilice LV para control del sangrado activo, se recomienda inyección de cianoacrilato posterior como tratamiento más definitivo^{2,3,4,7}.

Trombina

Aunque la trombina es poco disponible, se puede considerar su inyección intravariceal por su capacidad de inducción trombótica por medio de la formación de fibrina y activación de la cascada de coagulación al interior de la vórice. Se debe reconstituir la trombina humana 5,000 UI en 10 ml de solución salina al 0.9% y se inyecta directamente al interior de la vórice administrando 500-2,500 UI por punción³.

Terapia vascular guiada por ultrasonido endoscópico

El ultrasonido endoscópico ha demostrado ser una herramienta útil para dirigir la escleroterapia con cianoacrilato, ya que proporciona imágenes de alta calidad en tiempo real de la pared del tubo digestivo y de los vasos sanguíneos, permitiendo la terapia dirigida para lograr su obliteración. Por medio del Doppler permite la localización precisa de los vasos sanguíneos aun en casos de hemorragia activa, con lo cual se puede lograr un tratamiento más rápido y seguro; también permite confirmar la ausencia de flujo sanguíneo postratamiento. Por medio de agujas, se pueden liberar *coils* al interior de la VG, pudiendo también administrar terapia conjunta con cianoacrilato. Los *coils* favorecen la polimerización inmediata del cianoacrilato y reducen el riesgo de embolización, así como la cantidad de adhesivo tisular requerida y se asocia con menos eventos adversos. La eficacia de la terapia combinada (*coils* + cianoacrilato) llega hasta el 99%. Su desventaja es que es una técnica demandante y costosa^{2,3,9}.

Tratamientos endoscópicos de rescate

Polvos hemostáticos (Hemospray[®]): en el momento actual no hay evidencia suficiente que permita recomendar esta opción como tratamiento de primera línea en VG⁴, pero puede considerarse como tratamiento de rescate⁹.

En caso de no lograr hemostasia, se recomienda colocación de sonda de balones como terapia puente⁵.

Profilaxis secundaria

La tasa de hemorragia recurrente en VG es cercana al 15%. Se prefiere la obliteración con cianoacrilato más que la LV. No hay un consenso respecto a la efectividad de BBNS o su combinación con terapias endoscópicas en este contexto, pero en general se brinda terapia combinada¹⁰.

MANEJO ENDOSCÓPICO DE HEMORRAGIA POR HIPERTENSIÓN PORTAL ASOCIADA CON LESIONES DISTINTAS A VÁRICES ESOFÁGICAS O GÁSTRICAS

Várices en otras localizaciones

Menos del 5% de las várices por hipertensión portal se localizan en sitios como yeyuno, íleon, colon y recto, así como en estomas. No existe un consenso acerca de su

mejor manejo, por lo que se recomienda un abordaje multidisciplinario por parte del endoscopista, el radiólogo intervencionista y el cirujano para seleccionar la mejor alternativa terapéutica caso a caso. Como opciones endoscópicas se podría considerar la LV y la inyección de cianoacrilato³.

Ectasia vascular gástrica antral

La ectasia vascular gástrica antral (GAVE) se manifiesta por la presencia de estrías rojas en el antro gástrico que se irradian a partir del píloro, con un patrón semejante al aspecto de la superficie de la sandía, por lo que recibe coloquialmente el nombre de «estómago en sandía». También puede presentarse como manchas rojas con distribución difusa (GAVE de distribución difusa).

Se puede considerar el uso de coagulación con argón plasma a 30-45 W y flujo de argón plasma de 1 l/minuto repitiendo sesiones cada 4-8 semanas hasta erradicar la ectasia vascular. En el caso de GAVE nodular, la LV es la modalidad endoscópica preferida, colocando hasta 16 ligaduras por sesión. Un efecto adverso es el dolor abdominal, por lo que se recomienda dieta líquida por 1-2 días. Se debe hacer seguimiento endoscópico cada 4-6 semanas hasta lograr la erradicación. También se puede utilizar ablación por radiofrecuencia (ARF) o crioterapia en casos seleccionados^{3,4}.

Gastropatía portal hipertensiva

La gastropatía portal hipertensiva (GPH) se caracteriza por la presencia de un patrón mucoso gástrico en «piel de serpiente» o «en mosaico», con o sin manchas hematoquísticas, que predomina en el estómago proximal. La terapia endoscópica para GPH es menos efectiva que en otras lesiones debido a su carácter difuso, por lo que se considera un tratamiento de segunda línea, siendo el farmacológico con BBNS el manejo de elección. Desde el punto de vista endoscópico, se puede considerar el uso de argón plasma (AP), LV o ARF dirigidos en el caso en el que se pueda localizar un punto específico de sangrado⁴.

Los BBNS son el tratamiento de primera línea para prevenir hemorragia recurrente por GPH. En caso de presentar nuevos episodios de sangrado, se puede intentar tratamiento dirigido con AP o con Hemospray[®].

CUIDADOS POSPROCEDIMIENTO

Posterior al procedimiento endoscópico, se debe reanudar la nutrición enteral lo más pronto posible para prevenir alteraciones nutricionales que aumentan el riesgo

de eventos adversos. El paciente puede cursar con dolor torácico transitorio, así como disfagia, por lo que se recomienda iniciar con líquidos claros al menos las primeras 24 horas posprocedimiento^{3,4}.

En caso de que se hubiera iniciado manejo con IBP, se deben discontinuar una vez que se ha confirmado el origen variceal de la hemorragia. La profilaxis antibiótica se debe continuar por siete días y los vasopresores por 2-5 días, idealmente, monitorizando los niveles de sodio en caso de usar terlipresina⁴.

La eliminación rápida de los restos hemáticos del estómago es importante para disminuir el riesgo de desencadenar un episodio de encefalopatía. En pacientes con encefalopatía se debe dar tratamiento con lactulosa o enemas⁴.

Durante el internamiento, se debe realizar estudio de imagenología abdominal (tomografía o resonancia magnética) para excluir trombosis de la vena esplácnica o hepatocarcinoma, así como para evidenciar las colaterales portosistémicas con el fin de guiar el tratamiento a largo plazo de estos pacientes⁴.

FALLAS AL TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO

En aquellos pacientes con HTDAV que presentan fallas al tratamiento endoscópico definido como ausencia en el control de la hemorragia o hemorragia recurrente en los primeros cinco días del evento inicial, se recomienda referirlos de manera oportuna para manejo mediante radiología intervencionista (angiografía transcatéter, TIPS,

obliteración transvenosa retrógrada por balón de oclusión) o manejo quirúrgico^{3,4}.

CONCLUSIONES

La estandarización del abordaje de la HTDAV, tanto de las medidas iniciales de soporte como de los avances terapéuticos de la endoscopia, ha permitido una reducción de la mortalidad por HTDAV del 50% a un 15-20%¹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Song JE, Kim BS. Endoscopic therapy and radiologic intervention of acute gastroesophageal variceal bleeding. *Clin Endosc.* 2019;52:407-15.
2. Ibrahim M, Mostafa I, Deviere J. New developments in management variceal bleeding. *Gastroenterology.* 2018;154:1964-9.
3. Bazerbachi F, Levy MJ, Wong Kee Song LM. Endoscopic treatment of portal hypertension and its complications. *Techniques and Innovations in Gastrointestinal Endoscopy.* 2022;24:76-89.
4. De Franchis R, Bosch J, García-Tsao G, et al. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol.* 2022;76:959-74.
5. Tripathi D, Stanley AJ, Hayes PC. UK guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. *Gut.* 2015;64:1680-704.
6. Liu B, Li G. Progress in endoscopic and interventional treatment of esophago-gastric variceal bleeding. *Dis Markers.* 2022: 2940578.
7. Karstensen JG, Ebigbo A, Bhat P, et al. Endoscopic treatment of variceal upper gastrointestinal bleeding: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Cascade Guideline. *Endosc Int Open.* 2020;08:E990-E997.
8. Roshidy N, El-Nasr MA, Ibrahim M. Hemostatic powder for management of acute variceal bleeding. *Med J Cairo Univ.* 2022;90:59-63.
9. Chaaro-Benallal D, Romero-Castro R, Romero-Vázquez FJ, et al. Tratamiento endoscópico y ecoendoscópico de las várices gástricas: estado actual. *RAPD.* 2016;39:75-8.
10. Martínez-González J, López-Durán S, Vázquez-Sequeiros E, et al. Management of fundic varices. Endoscopic aspects. *Rev Esp Enferm Dig.* 2015;107: 501-8.

CAPÍTULO 11

Tratamiento de la hemorragia variceal refractaria

Marisol Gálvez Martínez

INTRODUCCIÓN

El sangrado variceal agudo es de las principales causas de mortalidad en pacientes con cirrosis llegando a ser del 15 al 20%, a seis semanas posteriores del evento agudo. Las várices gastroesofágicas están presentes en el 85% de pacientes con Child-Pugh C y en el 40% en aquellos con Child-Pugh A, hasta una tercera parte ha experimentado un episodio de sangrado variceal agudo durante el curso de su enfermedad, riesgo que aumenta a medida que se deteriora la función hepática¹.

En la cirrosis hepática, la hipertensión portal es el mecanismo fisiopatogénico responsable de la formación de várices, usualmente presentes cuando el gradiente de presión venoso portal (HVPG) es mayor a 10 mmHg y el riesgo de sangrado aumenta si el HVPG sobrepasa los 12 mmHg; la incidencia a dos años de sangrado es del 25-30%, mismo que disminuye si el HVPG se reduce a menos del 20% o menor a 12 mmHg².

Los pacientes que se presentan con un episodio agudo de hemorragia variceal tienen diferente riesgo de falla a tratamiento, resangrado y mortalidad. El riesgo de resangrado es mayor en la primeras 48 a 72 horas del episodio índice y hasta el 50% de los episodios ocurren en los primeros 10 días, por lo que es de suma importancia identificar los pacientes con alto riesgo de fracaso a tratamiento y poder ofrecer alternativas terapéuticas más agresivas³.

El manejo de la hemorragia variceal incluye estabilización hemodinámica, profilaxis antibiótica, agentes vasoactivos y tratamiento endoscópico, sin embargo, hasta en el 20% de los pacientes el control del sangrado activo no se logra con tratamiento estándar.

La hemorragia variceal refractaria se define como la falla en el control del episodio agudo de sangrado o falla en la profilaxis secundaria⁴.

Falla al control del sangrado

- Sangrado variceal agudo en los primeros cinco días de inicio de tratamiento médico y/o endoscópico.
- Muerte o necesidad de modificar el tratamiento por alguno de las siguientes criterios:
 - Hematemesis o aspiración de sangre fresca mayor a 100 ml por sonda nasogástrica, dos horas después del inicio del tratamiento endoscópico y/o médico.
 - Choque hipovolémico.
 - Disminución de 3 gramos en el nivel de hemoglobina o 9% en el nivel de hematocrito durante un periodo de 24 horas en un paciente a quien no se le ha realizado transfusión sanguínea.

Falla a la profilaxis secundaria

- Un episodio de resangrado clínicamente significativo cinco días después de un episodio inicial.
- Resangrado en la forma de melena recurrente o hematemesis clínicamente significativo si cumple al menos uno de los siguientes parámetros:
 - Necesidad de hospitalización.
 - Necesidad de transfusión de sangre.
 - Disminución de la hemoglobina en 3 g.
 - Muerte dentro de las primeras seis semanas.

En hemorragia refractaria por várices esofágicas existen terapias de rescate, que incluyen medidas temporales como taponamiento con balón y *stent* metálico autoexpandible (SEMS), y para várices gástricas y ectópicas la embolización retrógrada transvenosa con balón (ERTB), en donde es indispensable la presencia de un *shunt* gastrorenal o esplenorenal, y los *coils* guiados por ultrasonido

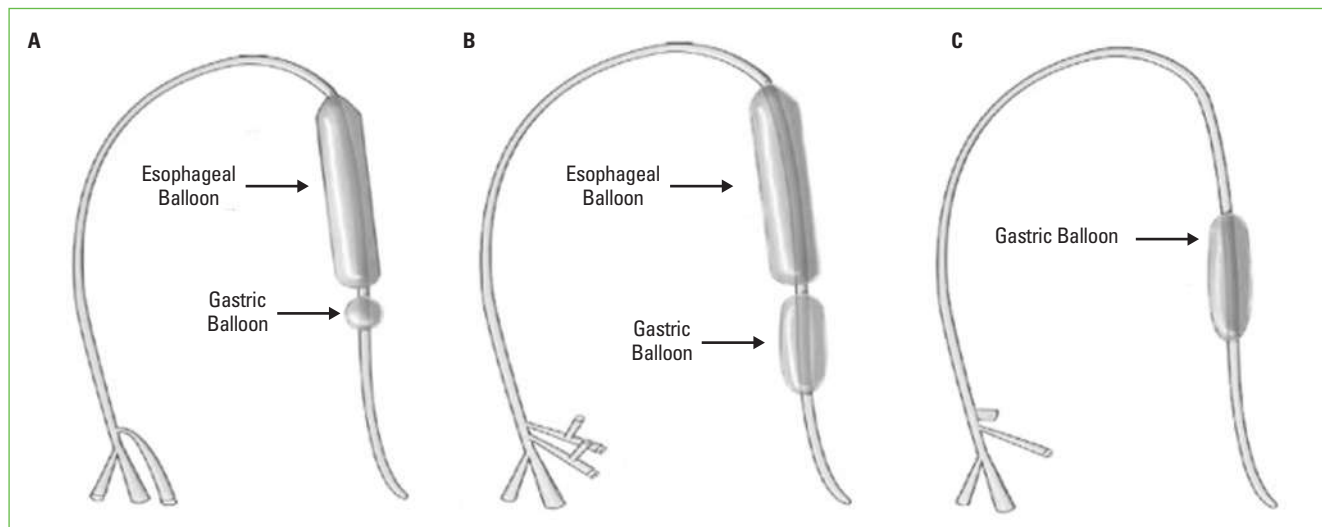


Figura 1. Sondas en el manejo de hemorragia variceal refractaria. A: sonda Sengstaken Blakemore. B: sonda de Minnesota. C: sonda de Linton-Nachlas. Adaptada de Lee et al., 2018⁵.

endoscópico, así como medidas definitivas, siendo los *shunts* portosistémicos intrahepáticos transyugulares (TIPS) altamente efectivos en reducir la hipertensión portal, estos últimos considerados actualmente el tratamiento de referencia de la hemorragia variceal refractaria¹.

TAPONAMIENTO CON BALÓN

Es una medida temporal y como puente para un tratamiento definitivo. Los vasos submucosos, superficiales y de pared delgada de las várices son ideales para lograr compresión con balón, se utiliza con mayor frecuencia la sonda de Sengstaken-Blakemore, aunque existen algunas variaciones como la sonda de Minnesota que tienen un balón gástrico con capacidad de hasta 500 ml y una cuarta parte para aspiración gástrica, el tubo de Linton-Nachlas no tiene balón esofágico, pero el gástrico es de mayor capacidad, de hasta 600 ml y está indicado para el control de sangrado de várices gástricas⁵ (Fig. 1).

La tasa de éxito en control del sangrado varía en un 88-91%, los eventos adversos ocurren en un 6-20% e incluyen aspiración, necrosis de la pared esofágica, daño al cartílago nasal y perforación esofágica. El taponamiento con balón no debe sobrepasar 24 h debido al riesgo de complicaciones^{1,5}.

STENT METÁLICO AUTOEXPANDIBLE

El SEMS es una aleación de níquel-titanio, altamente flexible, que a temperatura corporal al ser liberado se expande y se ajusta a las curvas anatómicas del esófago, funcionalmente ejerce una fuerza de compresión directa

sobre las várices locales y obstruyen el flujo sanguíneo venoso, ejerciendo un taponamiento inmediato del sitio de sangrado de las várices, puede permanecer hasta por dos semanas en el esófago y se considera un tratamiento puente a una terapia definitiva⁶ (Fig. 2).

Recientemente un estudio controlado aleatorizado comparó el SEMS con la sonda Sengstaken-Blakemore. El éxito clínico en el control del sangrado fue del 66 vs. 25% ($p = 0.025$), menor requerimiento transfusional y menor tasa de eventos adversos en el grupo del *stent*, sin impacto en la sobrevida a las seis semanas en ambos grupos^{6,7}.

Estudios que comparan el SEMS con tratamiento convencional (endoscopia y fármacos vasoactivos) muestran resultados similares, pero con mejores resultados en el control inmediato de la tasa de sangrado con SEMS. Al comparar SEMS con TIPS muestran tasas equiparables de éxito clínico en el control del sangrado, del 88 y 91% respectivamente, pero menor tasa de resangrado con TIPS, siendo del 9% contra el 19% con SEMS⁶.

Los eventos adversos con la utilización de SEMS se presentan hasta en el 37%, siendo el más frecuente la migración de *stent*, que ocurre hasta en un tercio de los pacientes.

SHUNT PORTOSISTÉMICO INTRAHEPÁTICO TRANSYUGULAR

Es la creación de una derivación del flujo sanguíneo portal por medio de la colocación radiológica de un *stent* metálico entre la vena porta y la vena hepática, lo que conlleva una disminución directa de la presión portal, los *stents* son metálicos recubiertos de politetrafluoroetileno

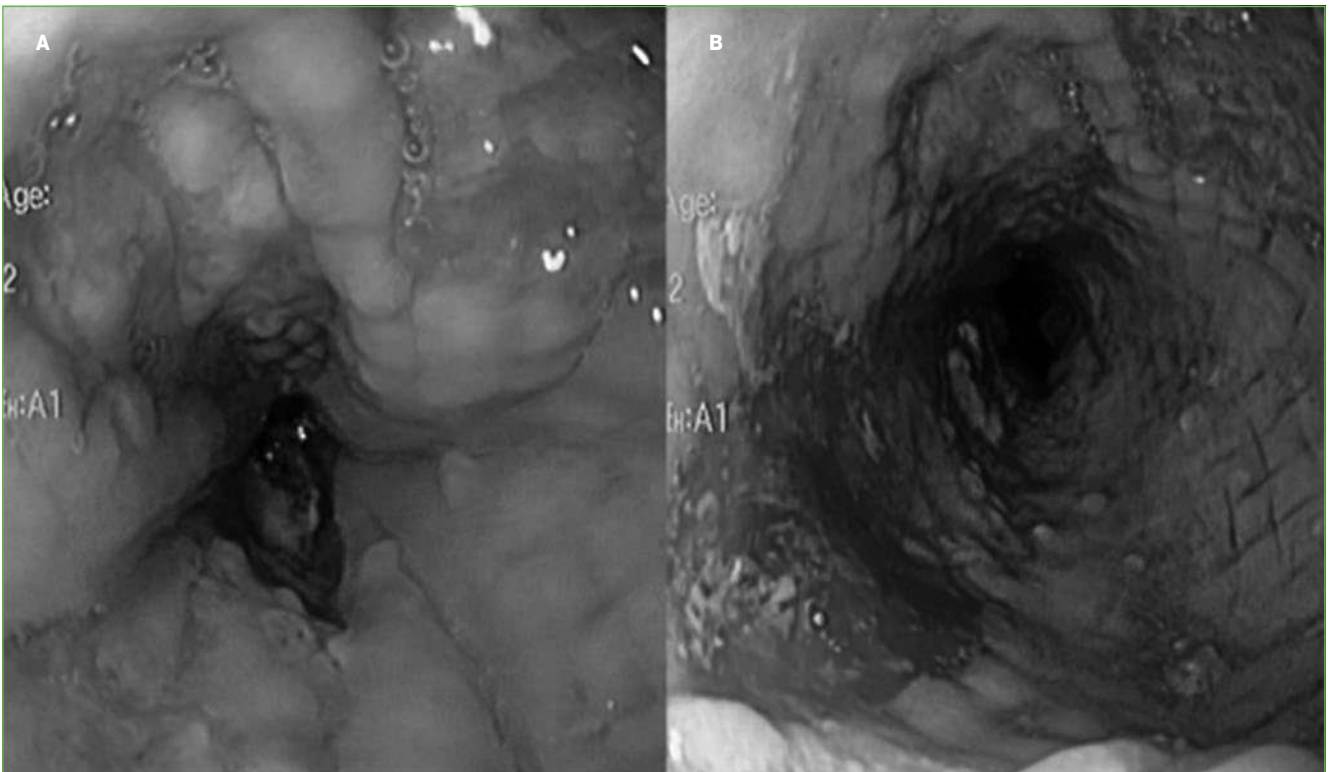


Figura 2. Sangrado variceal resuelto con colocación de *stent* esofágico. Tomada de Chesta et al., 2020⁶.

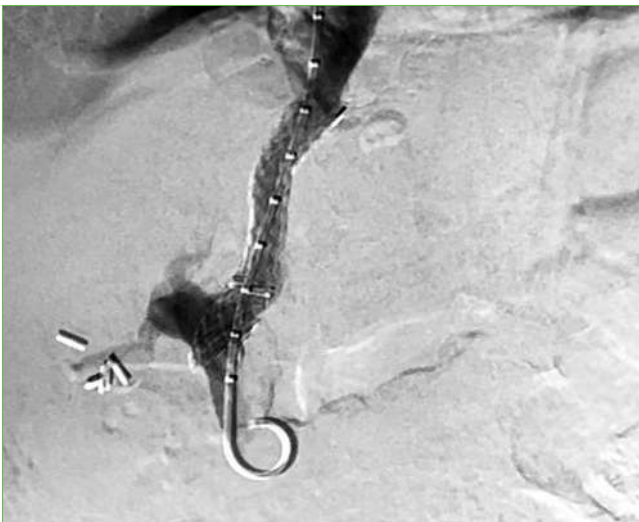


Figura 3. *Shunts* portosistémicos intrahepáticos transyugulares (TIPS). Imagen original del Servicio de Gastroenterología/Hemodinamia del Centro Médico Nacional del Siglo XXI.

(PTFE) que tienen una mayor durabilidad y menor riesgo de encefalopatía hepática cuando se compara con los *stents* no cubiertos^{1,8} (Fig. 3).

En el manejo de la hemorragia variceal existen dos escenarios para la utilización de los TIPS, que se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Escenarios para la utilización de los *shunts* portosistémicos intrahepáticos transyugulares (TIPS) en el manejo de la hemorragia variceal

TIPS de rescate	TIPS preventivo
TIPS colocado en un paciente con:	TIPS colocado en un paciente con:
1. Hemorragia masiva o incontrolable	1. ALTO riesgo de fracaso o recidiva
2. Tras tratamiento puente (balón o <i>stent</i> esofágico)	2. Posterior a estabilizar al paciente
3. Pacientes con Child-Pugh C menor a 13	3. Posterior a tratamiento combinado (endoscópico y farmacológico)
	4. Antes de que ocurra el fracaso

Las directrices internacionales recomiendan el uso de TIPS de rescate para sangrado variceal refractario a tratamiento convencional; estudios retrospectivos en el escenario del uso de TIPS de rescate usando tanto *stents* cubiertos como no cubiertos no mostraron beneficio en la supervivencia a seis semanas y un año de seguimiento, y en aquellos pacientes con Child-Pugh C mayor a 13 sometidos a un TIPS de rescate parece ser de poca utilidad, dado que la mortalidad a 6 y 12 semanas fue del 36 y 42% respectivamente⁸.

Se han publicado varios estudios retrospectivos en los que se evaluó el papel de TIPS de rescate en el contexto de hemorragia refractaria, mostrando efectividad en el control del sangrado pero con una tasa de mortalidad temprana de hasta el 48% a los 45 días de seguimiento. La mayoría de los pacientes fallecieron por falla multiorgánica y sepsis. Las puntuaciones Child-Pugh > 11 y MELD (*Model for End Stage Liver Disease*) > 20 se asociaron con una mayor mortalidad. Estos estudios no fueron controlados, involucraron principalmente *stents* no cubiertos y la escleroterapia fue la elección del tratamiento endoscópico^{3,8}.

Es extremadamente importante reconocer el subgrupo de pacientes que es poco probable que se beneficien de TIPS de rescate.

TIPS tempranos (*early TIPS*)

Los TIPS tempranos o TIPS preventivos (pTIPS) son aquellos que se colocan en las primeras 24 a 72 h después de la admisión hospitalaria en paciente de alto riesgo a falla a tratamiento. La estratificación de pacientes en el evento agudo de sangrado variceal es de suma importancia, dado que en cierto grupo de pacientes se cuestiona su efecto benéfico, principalmente en aquellos con Child-Pugh C mayor a 14 puntos dado que la mortalidad es extremadamente alta, pacientes mayores de 75 años, con creatinina mayor a 3 mg/dl, carcinoma hepatocelular fuera de los criterios de Milán y trombosis de la vena porta⁸.

Dos de los principales factores pronósticos que permiten estratificar a los pacientes de acuerdo con el riesgo de resangrado son el HVPG y la escala Child-Pugh. El HVPG mayor a 20 mmHg en las primeras 24 horas del episodio de sangrado se asocia a 5 veces más riesgo de experimentar falla al control de sangrado agudo o resangrado temprano, mayor necesidad de requerimientos transfusionales, mayor estancia en la unidad de cuidados intensivos y mayor mortalidad en comparación con aquellos pacientes que cuenten con un HVPG menor a 20, sin embargo el uso del HVPG para estratificar a los pacientes tiene un uso limitado debido a que es un método invasivo y poco disponible⁹.

En cuanto a la severidad de la enfermedad hepática medida por la escala de Child-Pugh, se sabe que correlaciona fuertemente con el HVPG, por lo que un paciente con Child-Pugh C tiene un curso más desfavorable en comparación con aquellos pacientes con Child-Pugh A. Otros factores de fracaso a tratamiento temprano son la presencia de ascitis, infecciones bacterianas, gravedad del sangrado (activo durante la endoscopia) y trombosis de la vena porta^{3,9}.

Tabla 2. Recomendaciones para el uso de TIPS tempranos o preventivos (pTIPS)

Guías	pTIPS
Consenso de Baveno VI (2015)	pTIPS cubierto con PTFE debe ser considerado en las primeras 72 h, idealmente < 24 h, en pacientes de alto riesgo de falla a tratamiento (Child-Pugh C < 14 o Child-Pugh B con sangrado activo) por sangrado agudo de várices esofágicas, várices gástricas GOV1 y GOV 2 después del tratamiento convencional
AASLD, (2017)	En pacientes de alto riesgo de falla o resangrado, Child-Pugh C o B con sangrado activo en la endoscopia, un pTIPS dentro de las primeras 72 h posterior a tratamiento endoscópico puede beneficiar a ciertos pacientes
EASL, (2018)	pTIPS con <i>stent</i> cubierto colocado dentro de los primeras 24 a 72 h debe de ser sugeridos en pacientes de alto riesgo con Child-Pugh C < 14. Los pacientes con Child-Pugh B con sangrado activo necesitan futuros estudios para su recomendación. Los TIPS de rescate deben ser individualizados por cada caso
BSG, (2020)	En pacientes con Child-Pugh C (10-13 puntos) o Meld >19 y con sangrado de várices esofágicas o gástricas GOV 1 y 2 que están hemodinámicamente estables, los pTIPS deben ser considerados en las primeras 72 h del episodio de sangrado

AASLD: Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades Hepáticas; BSG: Sociedad Británica de Gastroenterología; EASL: Asociación Europea para el Estudio del Hígado; GOV: várices gastroesofágicas; PTFE: politetrafluoroetileno.

A partir de un estudio controlado aleatorizado realizado por *García Pagan et al.* se pueden diferenciar dos grupos de riesgo con diferente pronóstico, aquellos con riesgo bajo, que son pacientes con Child-Pugh A y Child-Pugh B sin sangrado activo durante la endoscopia, y aquellos con riesgo alto, con Child-Pugh B con sangrado activo y Child-Pugh C (10 a 13 puntos). Este estudio mostró que la colocación de TIPS en las primeras 72 horas del episodio índice reduce la tasa de resangrado a un año (3% vs. 50%, $p < 0.001$) y a seis semanas (97% vs. 67%) con un impacto en la sobrevida del 86% vs. 61% ($p < 0.001$) cuando se compara con tratamiento estándar (médico y endoscópico). A partir de este estudio las guías internacionales recomendaron el uso pTIPS como una opción de tratamiento en pacientes con alto riesgo de fracaso, donde la mortalidad reportada a un año con tratamiento estándar y el riesgo de falla a tratamiento o de resangrado es de hasta el 40 y 66% respectivamente^{2,8} (Tabla 2).

Los criterios para estratificar a los pacientes en alto o bajo riesgo han sido validados por al menos cuatro estudios observacionales, en donde además se concluye que el beneficio en la supervivencia solo se observa en pacientes que cumplieran los criterios de alto riesgo, no así en pacientes con Child-Pugh A o B sin sangrado activo⁹. Los

TIPS no incrementan el riesgo de encefalopatía hepática y disminuyen la incidencia o empeoramiento de la ascitis¹⁰.

Los *shunt* quirúrgicos se consideran el último recurso, cuando todas las otras opciones de tratamiento han fallado. La derivación esplenorrenal distal o *shunt* de Warren es de tipo selectivo y solo descomprime las várices de la unión gastroesofágica y el bazo, con este se logra controlar el sangrado en el 90% de los pacientes, con menor probabilidad de desarrollar encefalopatía, sin embargo el riesgo de desarrollar ascitis persiste.

EMBOLIZACIÓN RETRÓGRADA TRANSVENOSA CON BALÓN

El sangrado por várices gástricas es menos común, sin embargo se asocia con alta morbilidad y altas tasas de mortalidad, llegando a ser del 45 al 55%. La ERTB se recomienda en el tratamiento de la hemorragia recurrente por várices fúndicas o ectópicas asociadas a derivaciones esplenorreales en pacientes no candidatos a TIPS, ya sea por función hepática deteriorada o por inaccesibilidad a la vena porta. La trombosis o la obliteración de las várices se logra mediante la inyección de agentes esclerosantes en las várices gástricas con la colocación retrógrada de un balón que ocluye el flujo sanguíneo variceal, para dicho procedimiento es indispensable la presencia de un *shunt* gastrorrenal o esplenorrenal. Dicho procedimiento incrementa el flujo sanguíneo portal y puede agravar la hipertensión portal, con una tasa de recurrencia de várices esofágicas de hasta el 33%, el éxito clínico con ERTB es hasta del 97.3% .

Al comparar ERTB vs. TIPS la tasa de resangrado fue del 8.6 vs. 19.8% respectivamente a un año de seguimiento, con tasa de mortalidad similar en ambos grupos, con menor tasa de encefalopatía hepática en el grupo de ERTB^{1,11}.

ULTRASONIDO ENDOSCÓPICO

La inyección de adhesivo tisular con aguja fina guiada por ultrasonido endoscópico (USE) es una de las opciones preferidas en el manejo de sangrado por varices gástricas recurrente, ha mostrado disminución de las tasas de resangrado y menor requerimiento de adhesivo cuando

se compara con la inyección directa con endoscopia, sin diferencia en eventos adversos en ambos grupos. Los espirales de embolización (*coils*) son fibras sintéticas de acero inoxidable que enlentecen el flujo sanguíneo vascular y favorecen la formación de coágulo y trombosis de las várices. Cuando se compara la colocación de *coils* guiada por USE vs. tratamiento inyección directa, tienen las mismas tasas de éxito clínico, pero menor número de sesiones y eventos adversos en el grupo de USE. Cuando se combinan la embolización con *coils* y la inyección de agente tisular guiado por USE, la tasa de recurrencia, el número de *coils* y el volumen de agente tisular requerido fue menor que cuando se utiliza una sola terapia¹.

En pacientes que resangran de várices gástricas posterior a tratamiento con inyección de agente tisular se recomienda *coils* guiado por USE con o sin inyección de agente tisular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rodge GA, Goenka U, Goenka MK. Management of refractory variceal bleed in cirrhosis. *J Clin Exp Hepatology*. 2022;12:595-60.
2. Magaz M, Baiges A, Hernández-Gea V. Precision medicine in variceal bleeding: Are we there yet? *J Hepatol*. 2020;72:774-84.
3. Khan F, Tripathi D. Role of early transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in acute variceal bleeding: An update of the evidence and future directions. *World J Gastroenterol*. 2021;27(44):7612-24.
4. de Franchis R. Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: report of the Baveno VI Consensus Workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol*. 2015;63:743-52.
5. Lee BT, Kahn JA. Balloon tamponade for variceal hemorrhage. En: Demetriades D, Inaba K, Lumb PD, editores. *Atlas of critical care procedures*. Cham: Springer; 2018. pp. 283-288.
6. Chesta F, Zaheer H, Meher O, Navtej B. The role of stenting in patients with variceal bleeding. *Techniques and innovations in gastrointestinal endoscopy*. 2020;22:205-11.
7. Escorsell A, Pavel O, Cárdenas A, Morillas R, Llop E, Villanueva C, et al. Esophageal balloon tamponade versus esophageal stent in controlling acute refractory variceal bleeding: A multicenter randomized, controlled trial. *Hepatology*. 2016;63:1957-67.
8. Maimone S, Saffioti F, Filomia R, et al. Predictors of re-bleeding and mortality among patients with refractory variceal bleeding undergoing salvage transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS). *Dig Dis Sci*. 2019;64:1335-45.
9. García-Pagán JC, Saffo S, Mandorfer M, García-Tsao G. Where does TIPS fit in the management of patients with cirrhosis? *JHEP Rep*. 2020;2:100-22.
10. Nicoară-Farcău O, Han G, Rudler M, Angrisani D, Monescillo A, Torres F, et al.; Preemptive TIPS individual data meta-analysis, international variceal bleeding study and Baveno Cooperation Study groups. Effects of early placement of transjugular portosystemic shunts in patients with high-risk acute variceal bleeding: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology*. 2021;160(1):193-205.
11. Lipnik AJ, Pandhi MB, Khabbaz RC, Gaba RC. Endovascular treatment for variceal hemorrhage: TIPS, BRTO, and combined approaches. *Semin Intervent Radiol*. 2018;35(3):169-84.

CAPÍTULO 12

Utilidad de la elastografía de transición en la evaluación de la hipertensión portal

Diana Karen Tapia Calderón

INTRODUCCIÓN

La hipertensión portal es la principal consecuencia de la cirrosis y la causa de la mayoría de sus complicaciones: ascitis, hemorragia variceal o encefalopatía hepática¹. El método de referencia para la evaluación de la presión portal es la medición del gradiente de presión venosa hepática (GPVH)^{1,2}, sin embargo se trata de una técnica invasiva, costosa y poco disponible, lo que limita su uso³. Se ha demostrado que diversas herramientas pueden ser de utilidad en el diagnóstico no invasivo de la hipertensión portal, en el siguiente capítulo se revisan las publicaciones más recientes sobre la utilidad de las diferentes pruebas no invasivas en el diagnóstico de la hipertensión portal.

DEFINICIÓN DE HIPERTENSIÓN PORTAL

La cirrosis hepática se clasifica clínicamente en dos etapas pronósticas distintas: compensada y descompensada, la supervivencia media en la cirrosis compensada (también conocida como enfermedad hepática crónica avanzada compensada [cACLD]), es superior a los 12 años y disminuye hasta dos años una vez que se presenta un episodio de descompensación clínica².

La cACLD se subdivide además, en dos etapas según la presencia o ausencia de hipertensión portal clínicamente significativa (HPCS), definida como un GPVH ≥ 10 mmHg o la presencia de manifestaciones clínicas de hipertensión portal¹, la HPCS se asocia con mayor riesgo de desarrollar eventos de descompensación, várices esofágicas y carcinoma hepatocelular².

La hipertensión portal es la principal consecuencia de la cirrosis y la causa de la mayoría de sus complicaciones (ascitis, hemorragia variceal o encefalopatía hepática), un GPVH > 5 mmHg es diagnóstico de hipertensión portal sinusoidal¹.

DIAGNÓSTICO INVASIVO DE HIPERTENSIÓN PORTAL

El método de referencia para la evaluación de la presión portal es la medición del GPVH que representa el gradiente entre la presión de la red capilar sinusoidal hepática y la presión sistémica^{1,2}. La determinación del GPVH se realiza mediante cateterismo de la vena suprahepática derecha o media, midiendo la diferencia de presión entre la presión venosa hepática enclavada y la presión de la vena suprahepática libre. En una persona sana, esta diferencia de presión oscila entre 1 y 5 mmHg⁴.

Se ha demostrado que un GPVH ≥ 12 mmHg aumenta el riesgo de sangrado variceal, si es ≥ 16 mmHg predice mortalidad posquirúrgica a corto plazo y cuando es ≥ 20 mmHg se asocia con fracaso en el control del sangrado en pacientes con hemorragia variceal^{1,4}. Además, el riesgo de desarrollar eventos clínicos hepáticos o descompensación en un periodo de dos a cuatro años aumenta en un 11% por cada incremento de 1 mmHg por encima de los 10 mmHg en el GPVH y a su vez, la disminución del GPVH $\geq 20\%$ y/o que sea < 12 mmHg reduce significativamente el riesgo de sangrado variceal y mortalidad². La medición sistemática del GPVH no es adecuada para la práctica clínica diaria debido a su naturaleza invasiva, altos costos y baja disponibilidad³.

DIAGNÓSTICO NO INVASIVO DE HIPERTENSIÓN PORTAL

Diversas herramientas pueden resultar útiles en el diagnóstico no invasivo de hipertensión portal, incluyendo pruebas de laboratorio, métodos de imagen como el ultrasonido y las técnicas de elastografía.

Ultrasonido abdominal

El ultrasonido en modo B y Doppler pulsado permiten la evaluación de los cambios macroscópicos de hipertensión portal en el hígado, bazo y sistema venoso portal³, algunos hallazgos ultrasonográficos de hipertensión portal son: esplenomegalia (> 13 cm), recanalización de la vena umbilical (el signo ultrasonográfico más específico de hipertensión portal), la presencia de colaterales portosistémicas y velocidad de la vena porta < 12 cm/s, que se ha asociado con la presencia de várices esofágicas y riesgo de trombosis venosa portal^{3,5}.

Técnicas de elastografía

La elastografía refleja las propiedades mecánicas y rigidez (dureza) de un tejido. Las técnicas de elastografía se pueden clasificar en aquellas que son basadas en ultrasonido (elastografía transitoria controlada por vibración [VCTE], elastografía de onda de corte puntual [pSWE], elastografía bidimensional [2D-SWE]) o la elastografía por resonancia magnética. La elastografía por ultrasonido mide la velocidad de la onda de corte, generada por vibración mecánica o por radiación acústica de la fuerza de impulso (ARFI), a través del tejido hepático. Las ondas de corte viajan rápidamente a través de tejidos duros y lentamente en tejidos blandos⁶.

Elastografía transitoria controlada por vibración o FibroScan®

La VCTE (FibroScan®; Echosens, París, Francia) es la herramienta elastográfica más ampliamente utilizada y validada. La sonda emite una vibración que genera la onda de corte que se propaga a través del tejido, los resultados se reportan en kilopascales (kPa), con un rango de 2.5 hasta 75 kPa. Algunos factores pueden influir en la medición, la rigidez hepática puede ser sobreestimada en casos de elevación de transaminasas > 5 veces el límite superior de la normalidad, colestasis obstructiva, esteatosis grave o esteatohepatitis, ingestión de alimentos en las 3 horas previas, ejercicio, insuficiencia cardíaca u otras causas de hígado congestivo, y no es aplicable en pacientes con ascitis. Existen criterios de calidad bien definidos requiriendo un mínimo de 10 mediciones con un rango intercuartil/mediana (IQR/med) $< 30\%$ o IQR < 0.3 ⁶.

Medición de la dureza hepática

Se ha demostrado que la medición de la dureza hepática (LSM) se correlaciona con el GPVH, estudios iniciales

en pacientes con cirrosis por hepatitis C reportaron que valores de VCTE de 13.6 y 17.6 kPa son predictivos de valores de GPVH ≥ 10 mmHg y ≥ 12 mmHg respectivamente². La correlación entre el GPVH y la LSM disminuye en pacientes con GPVH ≥ 10 mmHg, probablemente debido a un aumento dependiente del flujo en la presión portal, que no se refleja en la LSM³. A pesar de esto, la LSM es una herramienta no invasiva que identifica con precisión a los pacientes con HPCS con un área bajo la curva de 0.93 con una sensibilidad del 87.5% (intervalo de confianza [IC95%]: 75.8-93.9%) y una especificidad del 85.3% (IC95%: 76.9-90.9%)³.

En un estudio transversal que incluyó 150 pacientes sometidos a biopsia hepática, GPVH y elastografía transitoria, la LSM tuvo un área bajo la curva (AUROC) de 0.95 en la detección de HPCS con un punto de corte óptimo de 21 kPa⁵, este punto de corte ha demostrado una elevada especificidad ($> 90\%$) en estudios posteriores³. Un reciente estudio reportó que una LSM ≥ 25 kPa es el mejor punto de corte para diagnosticar la HPCS en pacientes con hepatitis viral, enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD) no obesos y enfermedad hepática relacionada con el consumo de alcohol (EHA)⁷.

Basados en estos resultados, en el último consenso sobre hipertensión portal Baveno VII, en pacientes con cACLD secundaria a hepatitis viral, MASLD con índice de masa corporal (IMC) < 30 kg/m² y EHA, una LSM ≥ 25 kPa es suficiente para diagnosticar HPCS, así como una medición ≤ 15 kPa y un conteo plaquetario $> 150 \times 10^9/l$ la descartan¹.

En pacientes con valores < 25 kPa, el modelo ANTICIPATE puede utilizarse para predecir el riesgo de HPCS¹, este modelo evalúa el desempeño de distintas pruebas no invasivas como la LSM por VCTE, conteo plaquetario y la *puntuación* de la relación de medición de la LSM-diámetro del bazo con respecto a las *plaquetas* (LSPS), todas las pruebas no invasivas identificaron de manera confiable a los pacientes con alto riesgo de HPCS, siendo la LSPS la prueba no invasiva con mayor capacidad de discriminación, valores de LSPS por encima de 2.65 se asociaron con un riesgo de HPCS superior al 80%², basado en este modelo, los pacientes con LSM entre 20 y 25 kPa y conteo plaquetario $< 150 \times 10^9/l$ o LSM entre 15 a 20 kPa y conteo plaquetario $< 110 \times 10^9/l$ tienen un riesgo de HPCS de al menos el 60%¹.

La evaluación adecuada mediante VCTE en los pacientes con MASLD obesos presenta algunas dificultades técnicas; en pacientes obesos con MASLD, el valor predictivo positivo de una LSM ≥ 25 kPa para el diagnóstico de HPCS es solo del 62.8%⁷, en estos pacientes el modelo ANTICIPATE-NASH (que incluye la LSM mediante VCTE, el conteo plaquetario y el IMC) puede ser de utilidad como subrogado de HPCS^{7,8}.

Medición de la dureza esplénica

La hipertensión portal conduce al desarrollo de congestión esplénica pasiva, que combinada con el aumento del flujo arterial secundario a vasodilatación esplénica, hiperactivación del tejido linfóide esplénico, fibrogénesis y angiogénesis, llevan a un aumento en la dureza esplénica³. La medición de la dureza esplénica (SSM) refleja no solamente el componente fijo de la hipertensión portal (fibrosis hepática), sino que toma en cuenta el componente dinámico (vasoconstricción presinusoidal y congestión del flujo portal)², por lo que a diferencia de la LSM, no se ve afectada por la etiología de la enfermedad hepática, congestión hepática, inflamación, infiltración o colestasis³.

La SSM ha demostrado tener una adecuada correlación con el GPVH, independientemente de la etiología de la enfermedad, detectando HPCS con una sensibilidad del 0.88 y una especificidad del 0.92². De acuerdo con el consenso Baveno VII, una SSM < 21 kPa descarta la presencia de HPCS y > 50 kPa diagnostica HPCS en pacientes con cACLD por hepatitis viral¹.

La SSM ha demostrado ser un buen predictor de la existencia de várices esofágicas, con puntos de corte de > 40.8-46.4 kPa se han reportado valores predictivos positivos del 91% y 93.4% respectivamente⁹. De acuerdo con el consenso Baveno VII, los pacientes con una SSM ≤ 40 kPa tienen baja probabilidad de várices de alto riesgo y se puede omitir la realización de endoscopia¹.

El aumento en la SSM también se ha asociado con el riesgo de descompensación clínica (*hazard ratio* [HR]: 1.063, IC95%: 1.009-1.120; $p = 0.021$), mortalidad y trasplante hepático, los pacientes con SSM < 37 kPa tuvieron una probabilidad < 20% de desarrollar descompensación al año de seguimiento (sensibilidad 74.1%, especificidad 72.7%, valor predictivo negativo [VPN] 81.1%) y aquellos con SSM < 38.8 kPa tuvieron una probabilidad de supervivencia libre de trasplante al año del 95%⁹.

Dajti et al. demostraron que la adición de la SSM > 40 kPa al algoritmo diagnóstico propuesto en Baveno VII (LSM ≤ 15 kPa + conteo plaquetario > 150 x10⁹/l descartan HPCS y LSM > 25 kPa diagnostica HPCS) disminuye la zona gris desde el 40-60% hasta el 7-15%, mejorando la identificación de pacientes con alto riesgo de descompensación clínica¹⁰.

Debido a que la correlación entre el GPVH y LSM disminuye en pacientes con GPVH ≥ 10-12 mmHg, el cual es el umbral para el desarrollo de complicaciones hepáticas graves, la SSM podría evaluar de forma más adecuada la hipertensión portal en etapas más avanzadas, donde la presión portal depende del aumento del flujo portal secundario a la vasodilatación esplénica y la circulación hiperdinámica a diferencia de las etapas tempranas donde la presión portal es dependiente de la fibrosis hepática^{3,9}.

Elastografía de onda de corte puntual o radiación acústica de la fuerza de impulso

La pSWE mide la velocidad de las ondas de corte generadas por ARFI o impulsos de empuje de alta frecuencia, con una región de interés (ROI) de 10 x 6 mm, los resultados se expresan en m/s con un rango de 0.5-5 m/s⁶.

La pSWE ha demostrado tener una correlación significativa con el GPVH ($r: 0.609-0.650$) y una buena precisión diagnóstica para HPCS (AUROC: 0.83-0.93). Los puntos de corte reportados varían desde 2.17 hasta 2.58 m/s, sin embargo no se ha establecido un punto de corte óptimo para confirmar o descartar la presencia de HPCS³. Se ha descrito que un punto de corte < 3.18 m/s podría excluir de manera segura la existencia de várices esofágicas (VPN 98.5%), mientras que valores < 3.30 m/s podrían descartar la presencia de várices esofágicas de alto riesgo (VPN 99.4%)⁹.

Elastografía bidimensional

La 2D-SWE utiliza ARFI en distintas profundidades para crear múltiples ondas de corte en múltiples regiones de interés que miden 20 x 20 mm, permitiendo una imagen en tiempo real. Los resultados se expresan en m/s o kPa⁶.

La 2D-SWE ha demostrado tener una adecuada correlación con el GPVH ($r: 0.704$, $p < 0.0001$), en especial si el GPVH es < 10 mmHg, incluso ha demostrado ser superior a la VCTE en pacientes con EHA³.

Valores de SSM < 33.7 kPa excluyen la presencia de várices esofágicas de alto riesgo con un AUROC de 0.792 y un VPN del 92.3%⁹.

En general, el rendimiento de la 2D-SWE para el diagnóstico de HPCS es posiblemente similar a la VCTE, sin embargo existe una falta de estandarización, lo que genera heterogeneidad en los puntos de corte³.

Elastografía por resonancia magnética

Utiliza la vibración mecánica para producir ondas de corte que son evaluadas por un *software* especializado⁶. La elastografía por resonancia magnética del bazo ha demostrado tener una buena precisión diagnóstica para la detección de hipertensión portal con un AUROC, sensibilidad y especificidad de 0.92 (IC95%: 0.89-0.94), 0.79 (IC95%: 0.61-0.90) y 0.90 (IC95%: 0.80-0.95), respectivamente. Sin embargo, la principal desventaja de la resonancia magnética continúa siendo su limitada disponibilidad y costos³.

CONCLUSIONES

Las técnicas de elastografía, ya sea del hígado o bazo, han demostrado tener una adecuada correlación con el GPVH y pueden ser útiles para predecir el desarrollo de HPCS, várices esofágicas, descompensación clínica y mortalidad^{2,3,9}. La SSM por sí sola o en combinación con otros exámenes podría ser de utilidad no solo para evitar la realización de endoscopias altas, sino también para predecir la descompensación y el pronóstico en pacientes con cirrosis hepática independientemente de la etiología de la enfermedad hepática⁹.

BIBLIOGRAFÍA

1. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C, Abraldes JG, et al. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol.* 2022;76(4): 959-74.
2. Reiberger T. The value of liver and spleen stiffness for evaluation of portal hypertension in compensated cirrhosis. *Hepatol Commun.* 2022;6(5):950-64.
3. Vuille-Lessard E, Rodrigues SG, Berzigotti A. Noninvasive detection of clinically significant portal hypertension in compensated advanced chronic liver disease. *Clin Liver Dis.* 2021;25(2):253-89.
4. Kristensen H, Kimer N, Møller S. Indications and methods for measuring portal hypertension in cirrhosis. *Scand J Gastroenterol.* 2022;57(10):1149-57.
5. Leung JCF, Loong TCW, Pang J, Wei JL, Wong VWS. Invasive and non-invasive assessment of portal hypertension. *Hepatol Int.* 2018;12:44-55.
6. Agbim U, Asrani SK. Non-invasive assessment of liver fibrosis and prognosis: an update on serum and elastography markers. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;13(4):361-74.
7. Pons M, Augustin S, Scheiner B, Guillaume M, Rosselli M. Noninvasive diagnosis of portal hypertension in patients with compensated advanced chronic liver disease. *Am J Gastroenterol.* 2021;116(4):723-32.
8. Rabiee A, Deng Y, Ciarleglio M, Chan JL, Pons M, Genesca J, et al. Noninvasive predictors of clinically significant portal hypertension in NASH cirrhosis: Validation of ANTICIPATE models and development of a lab-based model. *Hepatol Commun.* 2022;6(12):3324-34.
9. Karagiannakis DS, Stefanaki K. Spleen stiffness: a predictive factor of dismal prognosis in liver cirrhosis. *Clin J Gastroenterol.* 2023;16(2):121-9.
10. Dajti E, Ravaioli F, Marasco G, Alemanni LV, Colecchia L, Ferrarese A, et al. A combined Baveno VII and spleen stiffness algorithm to improve the noninvasive diagnosis of clinically significant portal hypertension in patients with compensated advanced chronic liver disease. *Am J Gastroenterol.* 2022;117(11):1825-33.

CAPÍTULO 13

Daño hepático inducido por medicamentos asociado al tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal

Nicolás Joaquín Fernández Pérez

INTRODUCCIÓN

El tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) ha sufrido grandes e importantes cambios en los últimos años. Se han incorporado nuevos biológicos y moléculas pequeñas al esquema farmacológico disponible para el manejo de estos pacientes, lo que ha permitido un tratamiento personalizado buscando lograr la remisión profunda (clínica, endoscópica e histológica). Sin embargo, el temor al desarrollo de eventos adversos representa una de las más importantes limitaciones en la toma de decisiones al momento de prescribir estos fármacos, tanto por los pacientes como por el médico tratante. A pesar del riesgo de hepatotoxicidad de las tiopurinas, estos medicamentos aún se continúan usando como monoterapia o combinados con biológicos, principalmente el anti-factor de necrosis tumoral (anti-TNF). Aunque el daño hepático inducido por medicamentos (DILI) parecer ser poco común con el tratamiento convencional, terapia biológica y uso de nuevos biológicos y moléculas pequeñas en los pacientes con EII, las pruebas de funcionamiento hepático (PFH) deben realizarse en el seguimiento de estos pacientes como herramienta para descartar la posibilidad de esta entidad, especialmente en pacientes que cursan con alguna combinación de esquemas de tratamiento¹.

El hallazgo de alteraciones de las PFH en estos casos deberá ser motivo para una evaluación por hepatología para determinar la posibilidad de DILI relacionada al tratamiento establecido. Este puede presentarse tanto con patrón hepatocelular, patrón colestásico o patrón mixto, como en cualquier otro caso y con cualquier otro medicamento. El abordaje de esta situación deberá hacerse con base en las guías de práctica clínica bien establecidas utilizando el valor de R y el *score* del RUCAM (*Roussel Uclaf Causality Assessment Model*), recordando que el espectro del DILI va desde la presentación asintomática hasta la insuficiencia hepática aguda, y que este daño puede presentarse agudamente, después de días o incluso meses

de la exposición al medicamento. El pronóstico se establece mediante la Ley de Hy².

Algunos pacientes pueden desarrollar daño hepático crónico si la elevación de las enzimas se mantiene alterada por un periodo mayor a seis meses. Es por ello por lo que todos los pacientes con EII deben ser evaluados ante esta posibilidad con PFH en cada consulta médica regular o por lo menos cada cuatro meses. En caso de encontrar alteraciones de estas en un paciente asintomático, la conducta recomendada será repetir las PFH mensualmente, y en caso de persistencia de las anomalías, realizar la evaluación correspondiente para el descarte de enfermedades hepáticas crónicas mediante la determinación de autoanticuerpos, inmunoglobulinas séricas, marcadores para hepatitis viral y estudios de imagen tales como ultrasonido y colangiografía magnética. Por supuesto siempre es importante investigar el consumo de alcohol y la presencia de otros factores como la presencia de síndrome metabólico.

Revisaremos cada una de las opciones terapéuticas disponibles para el manejo de la EII y su relación con el desarrollo de DILI.

TERAPIA DE PRIMERA LÍNEA

Mesalazina

La mesalazina es el medicamento más frecuentemente usado para el tratamiento de paciente con EII. Se utiliza en varias presentaciones que incluyen la oral, tópica (supositorios y enemas) para la remisión de las recaídas o brotes en la colitis ulcerativa crónica idiopática (CUCI) con actividad leve y moderada. La incidencia de daño hepático por mesalazina es baja. La ocurrencia de PFH anormales se reporta entre el 0-4%. No existe diferencia entre la probabilidad de presentar DILI entre las diferentes presentaciones de mesalazina, y en los casos en los que se presenta, habitualmente se resuelve rápidamente en

cuanto se suspende el tratamiento. En caso de que esto suceda, la alternativa es el uso de prednisona a una dosis inicial de 40 mg diarios con reducción progresiva de esta de acuerdo con las guías de práctica clínica para el tratamiento de la EII³.

Corticosteroides sistémicos y de acción local

Los corticosteroides sistémicos han desempeñado un papel clave en el tratamiento tanto de la CUCI como de la enfermedad de Crohn (EC) desde principios de los años cincuenta, poco tiempo después de que se iniciara su utilización en las enfermedades humanas a finales de los años cuarenta. Actúan en la enfermedad por sus efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores. Sus efectos adversos son bien conocidos y del dominio de todas las áreas de la terapéutica médica, por lo que no se hará mayor énfasis. Están indicados para la inducción de la remisión de la enfermedad, pero no para el mantenimiento de esta, y uno de los objetivos del tratamiento es conseguir la remisión libre de esteroides.

Para contrarrestar los potenciales efectos secundarios de los esteroides manteniendo su eficacia se han utilizado los esteroides en formulación tópica, solo en los casos de enfermedad distal, y solo la budesonida ha alcanzado aplicabilidad clínica a dosis de 9 mg diarios por ocho semanas como tiempo máximo. Tras su absorción sufre un importante metabolismo de primer paso hepático disminuyendo sus efectos secundarios, pero conservando su afinidad por sus receptores con una adecuada actividad antiinflamatoria. Sus efectos adversos no tienen diferencia significativa contra placebo y no se ha demostrado asociación con DILI ni alteraciones de las pruebas de laboratorio hasta el momento³.

Tiopurinas

Las tiopurinas son prodrogas que se metabolizan para formar el metabolito activo 6-tioguanina, el cual inhibe el metabolismo de las purinas en las células que están en constante replicación, tales como los linfocitos T activados. La tiopurina mayormente usada en la práctica clínica es la azatioprina. Se usa para el mantenimiento de la remisión con pacientes con EII en monoterapia o asociada con terapia biológica con anti-TNF para reducir la formación de anticuerpos en contra de los biológicos y prevenir la pérdida de la efectividad de estos.

El riesgo de DILI por el uso de azatioprina se ha descrito en rangos del 3.7-13.3%. Se puede manifestar en

cualquiera de sus espectros clínicos, habitualmente como reacción idiosincrática, pero incluso puede generar lesión endotelial que puede llevar a dilatación sinusoidal, peliosis hepática y enfermedad venooclusiva e hiperplasia nodular regenerativa de forma dependiente de la dosis (daño intrínseco). Se presenta entre tres meses y tres años posterior al inicio del tratamiento. Los pacientes con EC, mayores de 60 años y con sobrepeso u obesidad tienen mayor riesgo de desarrollar DILI, mientras que el sexo género femenino es un factor protector. En general el daño hepático por tiopurinas tiende a ser benigno y autolimitado después de la discontinuación del tratamiento. El uso concomitante de mesalazina, corticosteroides sistémicos y biológicos anti-TNF no incrementa el riesgo de DILI inducido por tiopurinas. Es importante verificar la ausencia de enfermedad hepática preexistente en los pacientes que se iniciará tratamiento con estos fármacos. La presencia de polimorfismos de la tiopurina-s-metiltransferasa (TPMT) incrementa los niveles de 6-metilmercaptipurina (6-MMP) y el riesgo de hepatotoxicidad, pero no se ha podido demostrar la relación directa entre DILI y la presencia de polimorfismos genéticos de la TPMT.

TERAPIA BIOLÓGICA

Anti-TNF

La terapia biológica con agentes anti-TNF incluye al infliximab (anticuerpo monoclonal quimérico), el adalimumab, el golimumab y el certolizumab, los cuales son anticuerpos monoclonales humanos. Estos medicamentos se pueden asociar a varios efectos secundarios adversos que incluyen reacciones relacionadas a la infusión intravenosa, infecciones, neoplasias, síndrome mieloproliferativo y daño hepático tal como colestasis y elevación de aminotransferasas entre un 2.5-16%. Habitualmente es transitorio, leve y ocurre más frecuentemente después de la segunda a quinta infusión de infliximab y se asocia a EII de larga evolución, monoterapia, índice de masa corporal elevado y esteatosis hepática. Esto sucede en mucha menor proporción con el tratamiento con adalimumab, y dado que el golimumab y el certolizumab han tendido a ser usados menos frecuentemente, no existe más información al respecto y solo se han reportado algunos casos aislados.

Es importante mencionar que en el caso de infliximab, el DILI se presenta con patrón hepatocelular que puede inducir la positividad de autoanticuerpos tales como anticuerpos antinucleares (ANA) y anticuerpos anti-músculo liso (SMA), por lo que ante esto deberá descartarse la presencia de hepatitis autoinmune. La biopsia hepática

frecuentemente muestra hepatitis de interfase y necrosis focal, así como infiltrado mononuclear que puede incluir células plasmáticas⁴.

En estos casos, la hepatitis autoinmune inducida por infliximab puede requerir manejo con esteroides, ya que hasta en un 64-80% no mejora solo son suspender el medicamento. Los pacientes usualmente se recuperan después del tratamiento y no se observan recaídas después de completar un curso completo de esteroides. Como esta situación, se han reportado múltiples medicamentos que pueden inducir estos cambios que pueden ser indistinguibles de la hepatitis autoinmune. Esto se conoce como DILI-ALH (*drug-induced autoimmune-like hepatitis*), de la que recientemente se ha publicado una revisión de su nomenclatura, diagnóstico y manejo⁵.

Debido a los pocos casos y a lo limitado de la información disponible, no existe un consenso sobre cuándo reiniciar un biológico en pacientes en los cuales se documentó un episodio previo de DILI inducido por este. Basados en el éxito de los casos reportados en los que el cambio del fármaco biológico no condujo a recurrencia, la práctica común ha sido suspender el medicamento inicial, seguido del manejo convencional con esteroides y esperar a realizar el cambio una vez que el paciente se encuentre asintomático y con normalización bioquímica de las PFH. No existe un episodio de tiempo mínimo necesario de espera antes de la iniciación de un nuevo biológico después de la normalización de los valores de laboratorio^{4,5}.

Un metaanálisis que incluyó siete estudios prospectivos observacionales que examinaron la eficacia y seguridad de los biológicos en la EII concluyó que cuando la hepatotoxicidad ocurre, la discontinuación del biológico ocurrió en el 30% de los pacientes, pero en un porcentaje importante (44%) fue posible continuar la dosis adecuada del biológico y de las tiopurinas cuando estas se indicaron como terapia concomitante, una vez que la dosis fue ajustada temporalmente. Estos pacientes tuvieron un DILI dependiente de la dosis más que inmunomediado⁶.

Considerando la existencia de biológicos anti-TNF biosimilares, y que cada vez más se están utilizando, sobre todo en instituciones públicas de salud, vale la pena mencionar que se ha visto que la incidencia de hepatotoxicidad con este tipo de medicamentos es similar a la encontrada con el biológico de referencia. Estos medicamentos se han usado para reducir los costos del tratamiento y permitir mayor acceso a más pacientes. El intercambio entre los biológicos originales y biosimilares aparentemente no afecta tampoco la presencia de efectos adversos, incluyendo DILI. La necesidad de discontinuar el tratamiento con biológicos anti-TNF es excepcional y más bien habría que dirigir la atención a descartar otras etiologías de enfermedad hepática primaria.

Antiintegrinas

Los biológicos antiintegrinas son anticuerpos monoclonales humanizados que bloquean la adhesión y migración de los leucocitos del torrente sanguíneo al tejido inflamado en el intestino. Los que han sido utilizados son natalizumab y vedolizumab, y ambos están aprobados en EC. El vedolizumab está aprobado tanto en CUCI como en EC. El natalizumab se ha asociado con el desarrollo de leucoencefalopatía multifocal progresiva y por lo tanto su uso ha limitado su uso. El vedolizumab es un anticuerpo IgG1 que reconoce y se adhiere a la integrina alfa 4 beta 7 aprobado para su uso en EC y CUCI desde 2014. Se ha descrito DILI relacionado con el uso de vedolizumab, sin embargo es muy infrecuente y en la misma proporción que el placebo, y cesa al suspender el medicamento. Solo el 3.2 de los pacientes con CUCI y 4.7% de los pacientes con EC desarrollaron daño hepático en el estudio GEMINI LTS, manifestado por elevación asintomática de las aminotransferasas, y en ninguno de estos casos fue necesario suspender el tratamiento.

Antiinterleucinas 12/23

El ustekinumab es un anticuerpo monoclonal humano que se liga a la subunidad p40 de la interleucina 12 y 23. Ha demostrado ser efectivo tanto para la inducción como para el mantenimiento de la remisión en pacientes con EC y en CUCI moderada y severa. Sus estudios clínicos correspondientes no demostraron un incremento en el riesgo de hepatotoxicidad en pacientes tratados, y se ha confirmado su adecuado perfil de seguridad en pacientes con EII. De cualquier manera, y como en todos los casos de pacientes tratados con terapia biológica, se recomienda la monitorización de PFH cada 4-6 meses.

MOLÉCULAS PEQUEÑAS

Inhibidores de las Janus cinasas

El tofacitinib es un inhibidor de las Janus cinasas tipo 1 y 3 (JAK-1, JAK-3). Se ha demostrado su efectividad para inducir y mantener la remisión en pacientes con CUCI moderada y severa. Aunque su metabolismo involucra al citocromo P450, este medicamento no modifica la actividad de la enzima. Sin embargo se deben considerar interacciones medicamentosas al usar esta molécula con otros medicamentos que se metabolizan en el mismo citocromo. No se ha demostrado un incremento en la incidencia de daño hepático en pacientes tratados con tofacitinib cuando se comparan con placebo. Se recomienda

la misma monitorización de las PFH que con el uso de cualquier otra molécula pequeña o biológico. Al momento no existe información disponible de asociación de DILI con el uso de upadacitinib en EC, por lo que se recomienda también tener las mismas consideraciones.

Receptores de esfingosina-1 fosfato

El ozanimod es una molécula pequeña selectiva agonista contra la esfingosina 1-fosfato (S1P), que previene el tráfico de linfocitos al intestino y que recientemente fue aprobada para el tratamiento de la CUCI con actividad moderada a severa. Estudios de vida real deberán confirmar la seguridad de este medicamento comparado con el fingolimod (un agonista no selectivo de S1P). En el estudio fase II TOUCHSTONE sobre ozanimod acerca de su efectividad, se observó una elevación de la gamma glutamil transferasas en el 5.3% de los pacientes.

COMBINACIÓN DE DOS AGENTES BIOLÓGICOS O UN BIOLÓGICO CON UNA MOLÉCULA PEQUEÑA

La combinación de dos agentes biológicos con diferente mecanismo de acción o la combinación de un biológico con una molécula pequeña tiene por objetivo producir un efecto sinérgico, incrementando la probabilidad de alcanzar la remisión de la actividad inflamatoria y de las manifestaciones extraintestinales de la EII. Sin embargo, en adición a la preocupación acerca del incremento del costo económico de esta estrategia, debería haber preocupación en relación con el aumento del riesgo de infecciones y el desarrollo de neoplasias. Recientemente un estudio de 21 pacientes con EII de alto riesgo, refractarios a biológicos y moléculas pequeñas, demostró que la estrategia de combinación no incrementa el riesgo de efectos adversos, incluyendo daño hepático, y que podría ser una estrategia segura y efectiva en este grupo de pacientes.

CONCLUSIONES

El DILI usados para el tratamiento de la EII, en sus diferentes formas de presentación, puede representar un reto diagnóstico. La EII por sí misma puede asociarse a enfermedades hepáticas primarias tales como la colangitis biliar primaria y la hepatitis autoinmune. Adicionalmente los pacientes pueden presentar condiciones que promuevan el daño hepático debido a esteatosis hepática, obesidad y otros factores metabólicos. Todas estas situaciones pueden simular DILI, incluyendo la reactivación de la hepatitis B, y hacer que el manejo de estos pacientes sea más complejo. Aunque el riesgo de DILI en general es bajo con cualquiera de los medicamentos usados para el tratamiento de la EII, siempre debe considerarse. El diagnóstico diferencial y la búsqueda de enfermedades hepáticas subyacentes o concomitantes deben ser la clave para el abordaje de estos pacientes. El monitoreo de las PFH debe ser incorporado al manejo de los pacientes con EII desde el inicio de la evaluación de primera vez, y debe ser fundamental, tanto al inicio de cualquier esquema de tratamiento y durante el seguimiento de la respuesta a este.

BIBLIOGRAFÍA

1. Núñez FP, Quera R, Bay C, Castro F, Mezzano G. Drug-induced liver injury used in the treatment of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2022;16:1168-76.
2. Chalasani NP, Maddur H, Russo MW. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol*. 2021;116:878-98.
3. Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, et al. ECCO Guidelines on therapeutics in ulcerative colitis: Medical treatment. *J Crohns Colitis*. 2022;16(1):2-17.
4. Shah P, Sundaram V, Björnsson E. Biologic and checkpoint inhibitor-induced liver injury: A systematic literature review. *Hepatol Commun*. 2020;4(2):172-84.
5. Andrade RJ, Aithal GP, YS Boer, Liberal R, Gerbes A, Regev A, et al. Nomenclature, diagnosis and management of drug-induced autoimmune-like hepatitis (DI-ALH): An expert opinion meeting report. *J Hepatol*. 2023;79(3):853-66.
6. Gadour E, Hassan Z. Systematic review and meta-analysis of drug induced liver injury secondary to biologic medications in inflammatory bowel disease. *Ann Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;5:5-12.

CAPÍTULO 14

Daño hepático inducido por medicamentos (DILI) y tratamiento oncológico de neoplasias de tubo digestivo

Edgar Santino García Jiménez

INTRODUCCIÓN

Las cifras recientes muestran que el cáncer de origen gastrointestinal representa el 26% de la incidencia global de cáncer y el 35% de las muertes relacionadas con cáncer, con aproximadamente 4.8 millones de nuevos casos de cáncer gastrointestinal en el año 2018¹. La tabla 1 muestra las estadísticas de Globocan de cáncer del aparato digestivo en el 2020, de entre más de 19 millones de casos nuevos de cáncer ese año, representa el 26%².

En la tabla 2 se muestran las estadísticas solamente de México en el 2020, de entre 195,499 casos reportados².

El porcentaje de pacientes con cáncer del aparato digestivo que se someten a tratamiento con quimioterapia dentro de la primera línea de tratamiento se muestra en la tabla 3³.

DEFINICIÓN, CLASIFICACIÓN Y FACTORES IMPLICADOS

La definición de daño hepático inducido por medicamentos (DILI) se muestra en la tabla 4⁴.

Por su mecanismo de generación, se clasifica en:

- Intrínseca o directa: dependiente de la dosis, predecible y reproducible. Potencial de afectar a cualquier individuo en diferentes grados por medio de una reacción estereotipada y dependiente de la dosis. Causada por agentes intrínsecamente hepatotóxicos. Algunos agentes causantes de este tipo de daño son: paracetamol, ácido acetilsalicílico, niacina, amiodarona y algunos agentes antineoplásicos.
- Idiosincrásica: impredecible, no es dependiente de la dosis y no es reproducible. Afecta solamente a individuos susceptibles, tiene menor relación con la dosis y es más variada en su presentación. Su periodo de latencia es de 5-90 días. Puede ocurrir

con agentes como: amoxicilina-clavulanato, cefalosporinas, terbinafina, azatioprina, temozolomida, fluoroquinolonas, macrólidos, fenitoína y sulfonamidas.

- Indirecta: no relacionada con la dosis, parcialmente predecible, con latencia retardada (2-12 semanas), bastando de 1-3 ciclos de aplicación para su generación. Son reacciones causadas por el mecanismo de acción de los fármacos, más que por sus características inherentes o la inmunogenicidad provocada, es decir, afectan de forma indirecta al hígado o el sistema inmunitario. Los antineoplásicos son uno de los grupos farmacológicos implicados en este tipo de daño, así como glucocorticoides, anticuerpos monoclonales e inhibidores de proteinasas. Entre algunos ejemplos de esta categoría se encuentran la esteatosis hepática secundaria a fármacos que provocan aumento de peso, dislipidemias o alteraciones en la sensibilidad a la insulina; reactivación de hepatitis virales o síndromes de reconstitución; daño hepático inmunomediado por inmunomoduladores, antagonistas del factor de necrosis tumoral, etc.⁵.

El comportamiento bioquímico del DILI puede seguir patrones orientadores al tipo de fármaco implicado, sin embargo los patrones no son un criterio absoluto, e incluso pueden cambiar en el curso de la enfermedad. De acuerdo con este comportamiento, se calcula el índice R mediante la fórmula:

$$R = (\text{ALT} / \text{LSN ALT}) / (\text{FA} / \text{LSN FA})$$

R mayor a 5: lesión hepatocelular.

R entre 2 y 5: lesión mixta.

R menor a 2: lesión colestásica.

Las reacciones adversas hepáticas son raras entre las reacciones adversas generales a medicamentos (4-10%). Su epidemiología exacta puede estar subestimada, parcialmente por la carencia de marcadores específicos para su diagnóstico, así como por la complejidad de la identificación, diagnóstico y reporte de casos.

Tabla 1. Incidencia y mortalidad mundial de cáncer originado en el aparato digestivo

Sitio primario	Incidencia (2020)	Mortalidad (2020)
Colorrectal	10%	9.4%
Estómago	5.6%	7.7%
Hígado	4.7%	8.3%
Esófago	3.1%	5.5%
Páncreas	2.6%	4.7%

Tabla 2. Incidencia y mortalidad en México de cáncer originado en el aparato digestivo

Sitio primario	Incidencia (2020)	Mortalidad (2020)
Colorrectal	7.6%	8.6%
Estómago	4.5%	7.5%
Hígado	3.9%	8%
Esófago	ND	ND
Páncreas	2.5%	5.2%

ND: no disponible.

Como en todo modelo de daño hepático, existen características que deben tomarse en cuenta para definir el riesgo para el desarrollo de DILI:

- Factores de riesgo dependientes del huésped: edad, sexo, embarazo, desnutrición, sobrepeso/obesidad, desnutrición, diabetes *mellitus*, enfermedad hepática previa, incluyendo hepatitis virales crónicas y enfermedad hepática esteatótica, consumo de inmunosupresores, alteraciones tiroideas, infección por VIH, enfermedad inflamatoria intestinal, etc. Se han implicado al sexo femenino, mayor edad y pacientes con comorbilidades con desenlaces clínicos más graves. Además, en el contexto de enfermedad neoplásica se debe tomar en cuenta la presencia o riesgo de metástasis a nivel hepático.
- Factores de riesgo ambientales: tabaquismo, consumo de alcohol y otras sustancias de forma concomitante, infección y episodios de inflamación.
- Factores relacionados con el fármaco: dosis diaria o intervalos de consumo, perfil metabólico, efecto de clase, interacciones farmacológicas y polifarmacia⁶.

En el caso particular de la oncología, existe gran heterogeneidad entre los pacientes, comorbilidades, factores de confusión (p. ej., metástasis, afectación ósea, obstrucciones biliares), uso extendido de terapias alternativas, esquemas de tratamiento antineoplásico más agresivos (dosis más altas, más frecuentes, fármacos nuevos o combinados, mayor susceptibilidad a reexposición en casos de DILI no grave, etc.)⁷.

Tabla 3. Porcentaje de pacientes con cáncer del aparato digestivo que reciben tratamiento con quimioterapia

Sitio primario	Quimioterapia (%)
Esófago	45%
Recto	42%
Estómago	35%
Colon	31%
Páncreas	28%
Hígado	24%

Tabla 4. Definiciones de daño hepático asociado a fármacos

Daño hepático clínicamente significativo	Grupo internacional de trabajo de expertos en DILI
Aumento de transaminasas ³ 3x LSN	Aumento ALT ³ 5x LSN
+	o
Aumento en BT ³ 2x LSN	Aumento ALT ³ 3x LSN + aumento BT ³ 2x LSN
	o
	Aumento FA ³ 2x LSN + aumento GGT*

*En ausencia de enfermedad ósea.

ALT: alanina aminotransferasa; BT: bilirrubinas totales; FA: fosfatasa alcalina; GGT: gamma glutamil transpeptidasa; LSN: límite superior normal.

DIAGNÓSTICO DE DILI EN ONCOLOGÍA

Los primeros fármacos quimioterapéuticos se descubrieron alrededor de 1940, avanzando hasta volverse tratamientos dirigidos en los años 80 y actualmente han culminado con el desarrollo de los inhibidores de puntos de control⁸.

La complejidad del cáncer, así como la carga individual, social y a los sistemas de salud, han tornado a su tratamiento una carrera contra el tiempo. Ello ha llevado a contar con una gran diversidad de fármacos que se han desarrollado en el ámbito de la oncología. La velocidad con la que se idean, desarrollan, prueban y distribuyen vuelve a estos fármacos susceptibles de eventos adversos en etapas postaprobación.

La tabla 5 muestra ejemplos de afectaciones hepáticas en las que están involucrados medicamentos utilizados en oncología⁷.

Se carece de pruebas diagnósticas objetivas para el diagnóstico, lo que, aunado a las presentaciones clínicas variables, hace el diagnóstico de DILI particularmente desafiante. Cuando ocurren alteraciones en la bioquímica hepática, siempre se debe contemplar DILI dentro de los diagnósticos diferenciales. Comprobar el diagnóstico de

Tabla 5. Fenotipos de daño hepático por fármacos utilizados en oncología

Fenotipo	Ejemplos de fármacos
Necrosis aguda	Paracetamol Metotrexato Sunitinib, regorafenib
Hepatitis aguda	Imatinib, lapatinib
Colestasis	Estrógenos Ciclofosfamida Temozolamida Lenalidomida
Mixto	Azatioprina Flutamida Trabectedina
Esteatosis hepática	Tamoxifeno Metotrexato Corticosteroides l-asparginasa
Trastornos venooclusivos	Busulfano Ciclofosfamida Dacarbazina Oxaliplatino Gentuzumab
Fibrosis hepática	Metotrexato
Isquemia	Sunitinib
Hepatitis inmunomediada	Interferón alfa Anticuerpos bloqueadores de CTLA-4 y PD-1

DILI puede ser difícil en gran parte de los casos, por razones tan simples como no recordar el fármaco consumido, tener polifarmacia o el consumo de hierbas o suplementos no regulados; o cosas complejas como la inexistencia de una prueba o marcador específico para el diagnóstico definitivo de DILI. En esta etapa diagnóstica, el interrogatorio es de suma importancia, aunque no siempre tendrá resultados orientadores. El DILI puede cursar asintomático y ser reversible, pero puede llegar a ser la manifestación de necrosis hepática masiva y presentarse como insuficiencia hepática fulminante. Sus síntomas son, en general, inespecíficos, como astenia, hiporexia, malestar general, dolor en hipocondrio derecho e ictericia. De igual manera se pueden presentar síntomas alérgicos como fiebre, exantema cutáneo y eosinofilia hasta en el 25% de los casos.

Uno de los aspectos que se deben tomar en cuenta, de forma absoluta para la sospecha y diagnóstico de DILI, es la probabilidad de causalidad por medio de ciertos requisitos:

- Relación temporal.
- Fortaleza de la asociación.
- Relación dosis-respuesta.
- Replicación de los hallazgos.
- Plausibilidad biológica.
- Consideración de explicaciones alternativas.

- Cesación de la exposición (con la consecuente mejoría).
- Especificidad de la asociación.
- Consistencia con el conocimiento publicado.

Para ello existen escalas de puntaje que pueden tratar de esclarecer el cumplimiento de estos requisitos, por ejemplo la de María y Victorino y el *Roussel Uclaf Causality Assessment Model* (RUCAM)⁵. El RUCAM es un algoritmo diagnóstico que utiliza un sistema de puntaje basado en datos clínicos, literatura preexistente que señale la hepatotoxicidad del agente sospechado y reexposición a dicho agente. Su sensibilidad es del 86% con especificidad del 89%. Incluye cuatro dominios:

- Relación cronológica entre la administración del fármaco y la lesión.
- Factores de riesgo.
- Exclusión de otras causas.
- Existencia de lesión reportada con anterioridad.

Los puntajes de RUCAM van de -9 a +10. Las categorías que se obtienen son: «excluido» en puntajes ≤ 0 , «improbable» de 1-2 puntos, «posible» de 3-4 puntos, «probable» de 6-8 puntos y «altamente probable» en puntajes > 8 .

María y Vitorino por su parte involucra cinco dominios:

- Relación temporal entre el consumo del fármaco y la aparición del cuadro clínico.
- Exclusión de otras causas.
- Manifestaciones extrahepáticas.
- Reexposición.
- Informe previo de daño en la literatura médica.

Estas escalas han sido validadas en diferentes estudios, mostrando rendimientos aceptables, y no deben ser tomadas como una herramienta diagnóstica útil, sino como un sistema que enfatiza la importancia en la organización de la historia clínica y las pruebas diagnósticas para el clínico. Algunos biomarcadores pueden eliminar la incertidumbre en algunos casos de DILI. Dentro del algoritmo diagnóstico se consideran en última instancia.

La biopsia hepática se justifica cuando existe suficiente incertidumbre diagnóstica en el contexto de no haber identificado la etiología de la enfermedad, sin disponer de criterios histológicos patognomónicos de DILI. No se considera obligatoria, ya que la frecuencia con la que este abordaje invasivo provee un diagnóstico definitivo es baja. Su papel se basa principalmente en la confirmación o exclusión de otros diagnósticos bien catalogados por biopsia. Se puede considerar la biopsia temprana en el contexto de empeoramiento continuo de la bioquímica hepática o el desarrollo de insuficiencia hepática aguda (IHA). La tabla 6 muestra ejemplos de diagnósticos alternativos y las sugerencias para su abordaje.

Tabla 6. Etiologías y estrategias de abordaje de diagnósticos diferenciales

Diagnóstico diferencial	Alcohol	Cuestionario CAGE, AUDIT
	Hepatitis virales	VHA, VHB, VHC, VHE, CMV, VEB
	Hepatitis bacterianas	<i>Salmonella</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Listeria</i> , <i>Coxiella</i>
	Enfermedad autoinmune	ANA, AMA, SMA, etc.
	Enfermedad metabólica	Ceruloplasmina, transferrina, alfa-1-antitripsina, elastografía
	Budd-Chiari	Ultrasonido, RM, TC
	Lesiones estructurales	Ultrasonido, RM, TC
	Daño isquémico	Evidencia de hipoperfusión secundaria

AMA: anticuerpos antimitocondriales; ANA: anticuerpos antinucleares; AUDIT: *Alcohol Use Disorders Identification Test*; CAGE: *Cut down, Annoyed, Guilty, Eye-opener*; CMV: citomegalovirus; RM: resonancia magnética; SMA: anticuerpos anti-músculo liso; TC: tomografía computarizada; VEB: virus de Epstein-Barr; VHA: virus de la hepatitis A; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VHE: virus de la hepatitis E.

TRATAMIENTO

La terapéutica se basa en la suspensión del agente agresor. No existen antídotos específicos en el tipo idiosincrásico. En los casos de IHA se debe dar terapia de soporte y corrección de las alteraciones (infecciones, coagulopatía, hemorragia de tubo digestivo, alteraciones hemodinámicas, metabólicas y renales); en algunos casos se debe recurrir al trasplante hepático. La *N*-acetilcisteína, tratamiento de elección en DILI por paracetamol, ha sido utilizada en casos de IHA no asociada a paracetamol. Los resultados en mortalidad no se modificaron, sin embargo mejoró el grado de encefalopatía y supervivencia sin trasplante. Es importante enfatizar al paciente tratar a la

reacción como una «alergia» y recomendarle evitar fármacos dentro de esa misma clase. Sin embargo, en el caso particular de la oncología el beneficio potencial o probado de algunos fármacos pudiera ser motivo para considerar la reexposición. Esto es, cumpliendo ciertos requerimientos, tales como:

- No cumplir con las leyes de Hy.
- No existir una alternativa terapéutica válida.
- No haber presentado reacciones alérgicas o inmunológicas.
- No tener medicamentos concomitantes potencialmente causantes de DILI.
- No tener comorbilidades graves.

En el caso de cumplir estas características, la reexposición a fármacos puede estar justificada, una vez que se obtenga el consentimiento de los involucrados⁷.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arnold M, Abnet CC, Neale RE, Vignat J, Giovannucci EL, McGlynn KA, et al. Global burden of 5 major types of gastrointestinal cancer. *Gastroenterology*. 2020;159(1):335-49.e15.
2. Global Cancer Observatory: Cancer Today [sede web]. Lyon, Francia: International Agency for Research on Cancer [consultado: 27 junio 2023]. Disponible: <https://gco.iarc.fr/today>
3. Cancer Research UK [sede web]. Cancer Research UK [consultado: 27 junio 2023]. Disponible: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type>
4. Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, Larrey D, Molokhia M, Takikawa H, et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;89(6):806-15.
5. Hoofnagle JH, Björnsson ES. Drug-induced liver injury - Types and phenotypes. *N Engl J Med*. 2019;381(3):264-73.
6. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol*. 2019;70(6):1222-61.
7. Ricart AD. Drug-induced liver injury in Oncology. *Ann Oncol*. 2017;28(8):2013-20.
8. Falzone L, Salomone S, Libra M. Evolution of cancer pharmacological treatments at the turn of the Third Millennium. *Front Pharmacol*. 2018;9:1300.

CAPÍTULO 15

Daño renal e hígado graso metabólico

José Antonio Velarde Ruiz Velasco, Ricardo Noel Domínguez Barradas
y José Roberto Barrientos Ávalos

INTRODUCCIÓN

Recientemente se ha cambiado la nomenclatura de la enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD) a enfermedad hepática esteatósica relacionada con disfunción metabólica (MASLD)¹. A lo largo del texto haremos referencia a MASLD con el conocimiento de que en la mayoría de la evidencia, las referencias y las publicaciones aparece como NAFLD.

La prevalencia creciente de la MASLD tanto en niños como en adultos y su diagnóstico cada vez más frecuente en pacientes jóvenes orienta a que esta tiene su origen en etapas tempranas del desarrollo². En México, el incremento en la prevalencia de MASLD está estrechamente relacionado con la obesidad, la diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) y el síndrome metabólico (SMet). De acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición, la prevalencia de obesidad en mayores de 20 años en población mexicana es del 42%; la situación es alarmante en población infantil porque, en México, el 27.8% de los niños menores de 11 años ya tienen sobrepeso u obesidad. En uno de los reportes más recientes la prevalencia de nuestro país reportada fue del 41.3%³. La MASLD y la enfermedad renal crónica (ERC) son dos condiciones médicas de creciente importancia mundial debido a su alta prevalencia y consecuencias graves para la salud. En este capítulo se mencionan los principales factores de riesgo implicados en la asociación entre MASLD y la ERC, destacando su importancia clínica y las implicaciones para la atención médica.

FACTORES DE RIESGO DE ASOCIACIÓN DE ENFERMEDAD HEPÁTICA ESTEATÓSICA RELACIONADA CON DISFUNCIÓN METABÓLICA Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Estudios recientes han revelado una asociación significativa entre estas dos enfermedades, lo que plantea la

necesidad de comprender los factores de riesgo que contribuyen a su aparición conjunta. La prevalencia de la ERC en personas con MASLD oscila entre aproximadamente el 20-55% en comparación con el 5-35% en la población sin MASLD⁴. Dado que los pacientes con MASLD exhiben múltiples factores de riesgo tradicionales y no tradicionales de ERC, no sorprende que estos pacientes también tengan una mayor prevalencia e incidencia de ERC en comparación con aquellos que no tienen esteatosis.

Tabaquismo

El consumo actual de tabaco se ha asociado con la presencia de ERC y un mayor riesgo de muerte por enfermedad renal en etapa terminal. El humo del cigarrillo contiene una amplia gama de compuestos, incluyendo más de 4,000 sustancias diferentes, siendo la nicotina uno de los componentes biológicamente estables y activos presentes en el tabaco. Varios estudios han demostrado que la nicotina causa daño renal al modular diversos mecanismos, entre ellos el receptor alfa 7 de acetilcolina nicotínico ($\alpha 7$ -nAChR), el inflamasoma NLRP6, el estrés del retículo endoplásmico y la autofagia^{5,6}. Aunque todavía no se ha investigado completamente la relación entre el tabaquismo y la NAFLD, se han realizado estudios que evidencian una asociación entre el consumo de tabaco y la disminución de la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) en pacientes con NAFLD. Un estudio de cohorte realizado en 1,525 pacientes con ERC sometidos a exámenes de control de salud repetidos durante un periodo de 10 años reveló que la disminución de la eGFR asociada con la presencia de NAFLD fue más pronunciada en los fumadores actuales, así como en aquellos pacientes hipertensos o con una eGFR más baja al comienzo del estudio⁷.

Es importante destacar que se requieren investigaciones adicionales para profundizar en la relación entre el tabaquismo y la MASLD. No obstante, los hallazgos actuales sugieren que el consumo de tabaco puede tener un impacto negativo en la función renal. Estos resultados

resaltan la importancia de fomentar la cesación del tabaquismo como una medida preventiva y de manejo de enfermedades renales, particularmente en aquellos pacientes con un mayor riesgo de desarrollar MASLD.

Diabetes mellitus tipo 2 y síndrome metabólico

El impacto de la asociación entre MASLD y la ERC es significativo, ya que más de un tercio de los pacientes con esteatosis hepática también presentan insuficiencia renal. Además, se ha observado que la insuficiencia renal en pacientes con MASLD se correlaciona con una mayor gravedad de la enfermedad hepática y la presencia de DM2⁷.

La albuminuria anormal, conocida también como proteinuria manifiesta, está estrechamente relacionada con el daño microvascular en los glomérulos renales en casos de diabetes y se considera una complicación microvascular clásica de esta enfermedad. Por otro lado, los valores bajos de la GFR se asocian principalmente con el daño macrovascular. La enfermedad macrovascular está fuertemente relacionada con los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular que suelen coexistir con el SMet, la hipertensión y la dislipidemia aterogénica. Además, otros factores de riesgo no relacionados con el SMet, como el aumento en los niveles de colesterol de lipoproteínas de baja densidad, también contribuyen a la enfermedad macrovascular. En este sentido, el SMet es frecuente en pacientes con MASLD, lo cual tiene el potencial de causar daño tanto a nivel microvascular como macrovascular, lo cual desencadena el desarrollo de la ERC⁸.

Dado que todos estos factores de riesgo de SMet están estrechamente interrelacionados en la NAFLD, incluso en presencia de modificadores genéticos conocidos de la gravedad de la NAFLD, como las variantes genéticas comunes en el dominio 3 de la fosfolipasa similar a la patatina (PNPLA3) y el miembro 2 de la superfamilia transmembrana 6 (TM6SF2), pueden ser un punto para tratar de diseccionar las contribuciones relativas de los factores de riesgo hepáticos o cardiometabólicos individuales asociados con NAFLD en la función renal⁹.

Obesidad

La acumulación de grasa visceral y el desequilibrio metabólico asociado con la obesidad y el SMet pueden desencadenar una serie de alteraciones patológicas que afectan tanto al hígado como a los riñones. La obesidad visceral es una característica clásica del SMet y cuenta con múltiples mecanismos potenciales por los cuales la acumulación de grasa visceral causa inflamación crónica⁸.

La obesidad, la DM2 y la MASLD pueden promover la resistencia a la insulina sistémica y hepática; a su vez, la resistencia a la insulina puede inducir la activación de los macrófagos hepáticos y promover la acumulación de grasa hepática y el deterioro del metabolismo de la glucosa. Estos eventos pueden afectar aún más la hemodinámica renal por medio de la activación del sistema nervioso simpático, aumentando la retención de sodio y regulando a la baja el sistema de péptidos natriuréticos, lo que contribuye a la aparición o progresión de la enfermedad renal¹⁰.

Hipotiroidismo

Un funcionamiento adecuado de la glándula tiroides es crucial para diversas funciones del cuerpo, como el flujo sanguíneo renal, la función de los glomérulos y los túbulos renales, el equilibrio de electrolitos, el metabolismo de los lípidos en el hígado y la descomposición de los ácidos grasos. El hipotiroidismo, caracterizado por una producción insuficiente de hormonas tiroideas, puede contribuir al desarrollo de la MASLD. Se ha observado que a medida que disminuye la eGFR en 10 ml/min/1.73 m², aumenta la prevalencia de hipotiroidismo. Además, los pacientes con hipotiroidismo tienen más del doble de probabilidades de presentar NAFLD y hasta cuatro veces más probabilidades de desarrollar esteatohepatitis no alcohólica (NASH)⁷.

Cambios con la edad

La edad avanzada se considera un factor de riesgo para la NAFLD, la ERC y la DM2¹¹. Con el envejecimiento, se produce una disminución en la excreción de la proteína Klotho en la orina, lo que se ha asociado con diversos trastornos vasculares, como calcificación medial, hiperplasia de la íntima, disfunción endotelial, rigidez arterial, hipertensión y deterioro de la angiogénesis. La reducción de los niveles de proteína Klotho en la orina también se ha identificado como uno de los primeros biomarcadores de la progresión de la ERC. Además, se ha descubierto que el gen *Klotho*, supuesto gen supresor del envejecimiento, prolonga la vida cuando se sobreexpresa y acelera los fenotipos similares al envejecimiento cuando se interrumpe en estudios con ratones^{8,12}.

Genética

Diversas variantes genéticas de susceptibilidad han sido identificadas consistentemente en diferentes poblaciones,

entre las cuales destaca el alelo menor G del polimorfismo de un solo nucleótido rs738409 en el gen *PNPLA3*. Este alelo ha sido reconocido como una variante genética relevante que aumenta la predisposición a la NAFLD y a la progresión de la fibrosis hepática tanto en niños como en adultos⁸.

Se ha reportado que el alelo G de rs738409 se encuentra asociado de manera significativa con una disminución en la eGFR, independientemente de los factores de riesgo renal establecidos y de la presencia de NAFLD, en diversas poblaciones étnicas y grupos de pacientes. Adicionalmente este polimorfismo se ha encontrado que se asocia con una reducción en la GRF y un aumento en la excreción de proteínas en la orina en niños y adolescentes italianos con sobrepeso y NAFLD. También el genotipo *PNPLA3* GG se asocia de manera significativa con un mayor riesgo de ERC prevalente y lesiones tubulares renales en adultos chinos y japoneses con NAFLD confirmada mediante biopsia⁸.

Dieta, fructosa

El aumento del consumo de bebidas azucaradas ha sido asociado con el desarrollo de diversas enfermedades, como la MASLD, la hipertensión, el SMet y la DM2, tanto en estudios con animales de laboratorio como en seres humanos¹³. En la actualidad, el jarabe de maíz alto en fructosa es uno de los tipos de azúcar más consumidos^{8,14}.

La evidencia experimental apoya la hipótesis de que el aumento en la ingesta de fructosa en la dieta desempeña un papel relevante en el desarrollo de la MASLD. Se ha observado que el metabolismo de la fructosa conduce a la generación de ácido úrico, lo cual ocasiona estrés oxidativo en las mitocondrias y tiene un impacto negativo en la producción de ATP. Es importante destacar que estos hallazgos sugieren una asociación entre el consumo de fructosa y el riesgo de desarrollar enfermedades hepáticas y metabólicas. Además de la fructosa proveniente de la dieta, se ha descubierto que el hígado es capaz de generar fructosa endógena por la vía de los polioles. En esta vía, la aldosa reductasa convierte la glucosa en sorbitol y luego la sorbitol deshidrogenasa convierte el sorbitol en fructosa. La expresión de la aldosa reductasa, que es una enzima clave en esta vía, se ha observado que es más elevada en hígados enfermos, incluyendo aquellos con enfermedad hepática avanzada. Se ha encontrado que la aldosa reductasa se expresa en células específicas del hígado, como las células de revestimiento sinusoidal, las células de Kupffer y los tabiques fibrosos de los hígados cirróticos⁸.

INTERACCIÓN DE LA MICROBIOTA EN HÍGADO GRASO Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

El eje microbiota intestinal e hígado contribuye en la homeostasis sistémica, donde el hígado participa de forma activa y bidireccional en señalizaciones con el intestino, por lo cual, debido a la relación de las alteraciones metabólicas con el hígado graso, se describe el rol del microbioma en modular procesos metabólicos sistémicos asociados¹⁵. El microbioma asociado con MASLD que más se ha descrito es un aumento en *Proteobacteria*, *Enterobacteriaceae*, *Escherichia* y *Dorea* y disminución en *Ruminococcaceae*, *Anaerospacter*, *Coprococcus*, *Eubacterium*, *Faecalibacterium*, y *Prevotella*¹⁶. Respecto a la obesidad y DM2, que están estrechamente relacionadas con MASLD, también tienen las firmas microbianas descritas, las cuales son diferentes en pacientes con ERC (Fig. 1)¹⁷.

En el contexto de MASLD y ERC, con la disbiosis se ve afectada la producción de incretinas, la fermentación de carbohidratos y el metabolismo de los aminoácidos, lo que provoca cambios en las concentraciones de ácidos grasos de cadena corta y lipopolisacáridos, y la producción de moléculas potencialmente hepatotóxicas como el etanol y moléculas nefrotóxicas (ácido hipúrico, ácido fenilacético, cresol e indol). Algunas de estas moléculas se oxidan o conjugan dentro del hígado a compuestos potencialmente nefrotóxicos. El desarrollo y la progresión de la enfermedad hepática ocurren con disfunción del tejido adiposo visceral. La lipogénesis hepática *de novo* es estimulada por altos niveles de ácidos grasos de cadena larga y bajos niveles de adiponectina del tejido adiposo visceral disfuncional y expandido, produciendo un exceso de moléculas intrahepáticas, como diacil glicerol y ceramidas que promueven la resistencia a la insulina hepática, necroinflamación con la activación subsiguiente de las células estrelladas hepáticas y el aumento de la producción de matriz de colágeno y la progresión de la enfermedad hepática⁸.

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS ENTRE ENFERMEDAD HEPÁTICA ESTEATÓSICA ASOCIADA A LA DISFUNCIÓN METABÓLICA (MASLD), ERC Y RIESGO CARDIOVASCULAR

Las interacciones complejas y entrelazadas entre MASLD, obesidad abdominal y resistencia a la insulina hacen que sea extremadamente difícil identificar el papel específico del hígado y los mecanismos subyacentes responsables de la asociación entre MASLD y el riesgo de

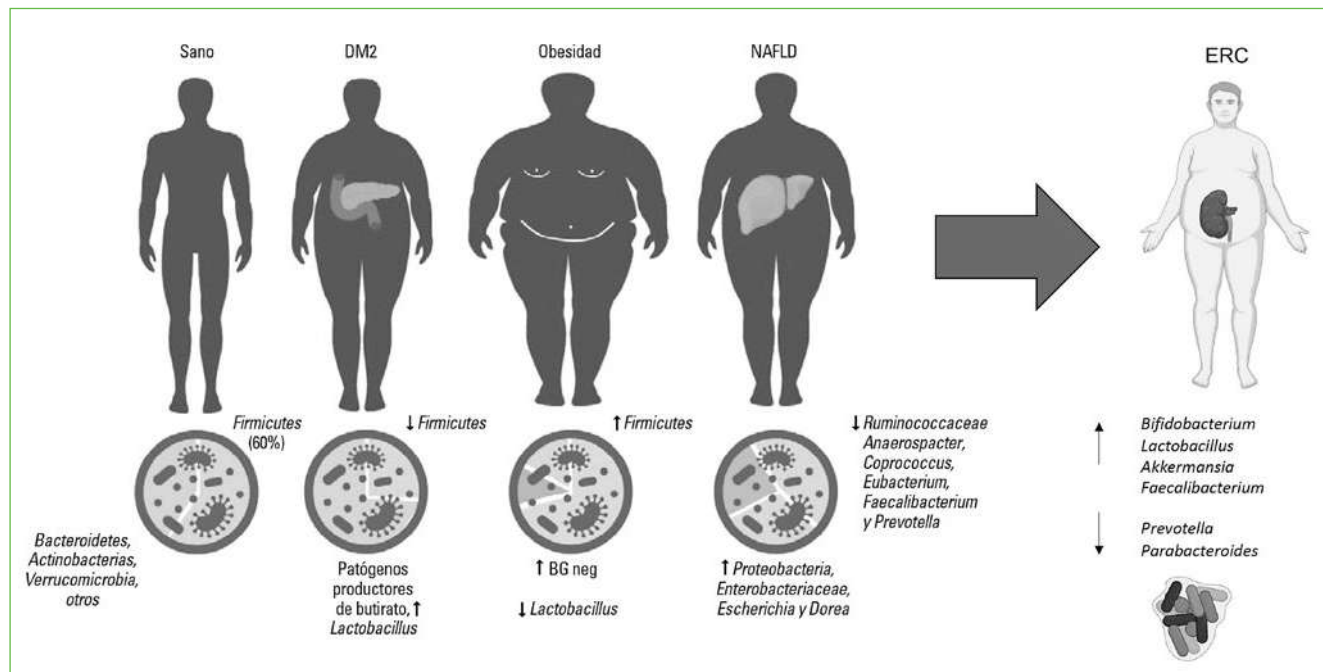


Figura 1. Identificación de firmas de microbiota de obesidad, DM2, NAFLD (MASLD) y ERC (cortesía de J.A. Velarde-Ruiz Velasco). BG: bacilos Gram negativos; DM2: diabetes mellitus tipo 2; ERC: enfermedad renal crónica; MASLD: enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica; NAFLD: enfermedad por hígado graso no alcohólico.

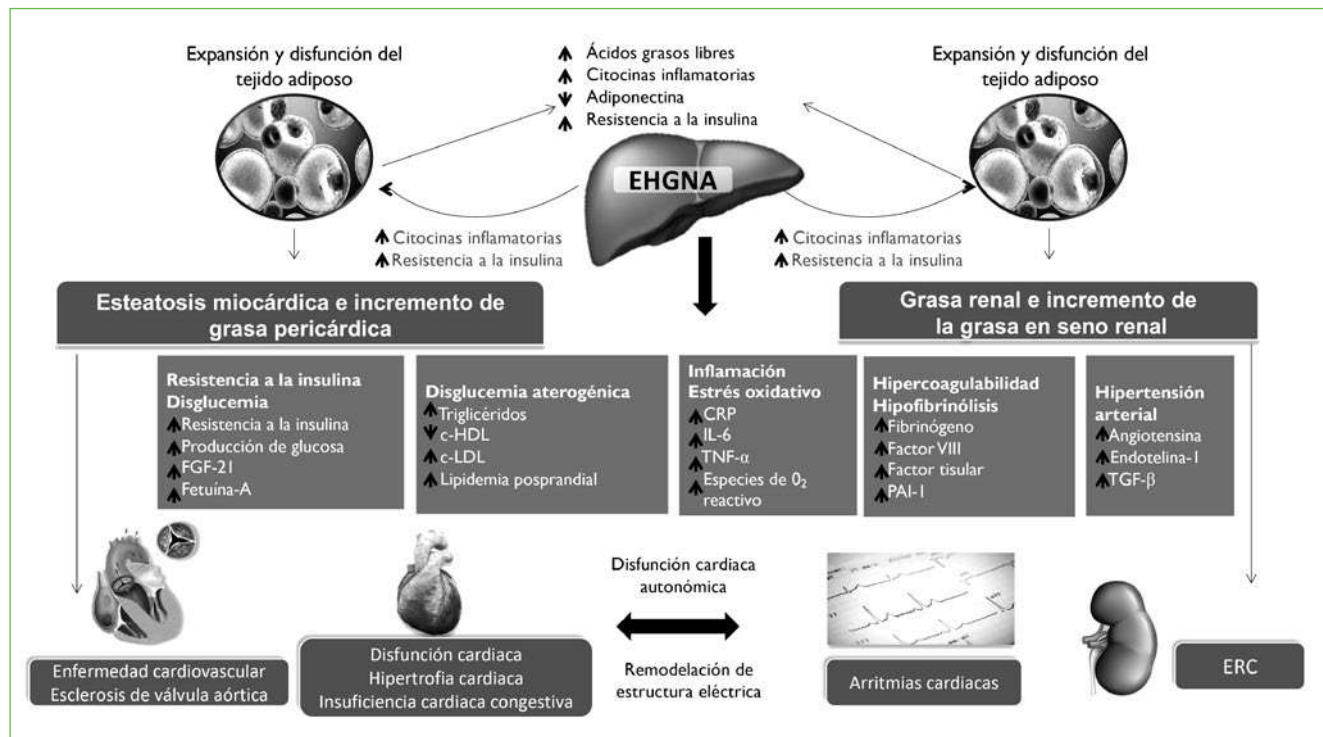


Figura 2. Mecanismos fisiopatológicos involucrados en MASLD, ERC y enfermedades cardiovasculares. c-HDL: colesterol vinculado a lipoproteínas de alta densidad; c-LDL: colesterol vinculado a lipoproteínas de baja densidad; CRP: proteína C reactiva; EHGNA: enfermedad de hígado graso no alcohólico; ERC: enfermedad renal crónica; FGF-21: factor de crecimiento fibroblástico 21; IL-6: interleucina 6; MASLD: enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica; PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno-1; TGF-β: factor de crecimiento transformante beta; TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa.

desarrollar enfermedad cardiovascular y ERC. La MASLD podría estar asociada con tales complicaciones, ya sea como consecuencia de factores de riesgo cardiometabólicos compartidos y comorbilidades o como un marcador de acumulación de grasa ectópica en otros órganos. Por ejemplo, la esteatosis miocárdica y el aumento del volumen de grasa pericárdica, así como el riñón graso y el aumento del volumen de grasa del seno renal, pueden ejercer efectos adversos locales que dan como resultado alteraciones estructurales y funcionales del miocardio y los riñones. La MASLD no es solo un simple marcador de daño vascular/cardiaco y renal, sino que también puede desempeñar un papel en la fisiopatología de la ERC y otras complicaciones cardíacas. Los mecanismos fisiopatológicos en común se muestran en la figura 2¹⁸.

CONCLUSIONES

El hígado y los riñones comparten una serie de vías fisiopatológicas que están intrínsecamente vinculadas entre sí. Cada vez hay más datos que indican que la prevalencia de ERC aumenta entre los pacientes con MASLD, y que la presencia y la gravedad de NAFLD se asocian con una mayor incidencia de ERC, independientemente de múltiples factores de riesgo cardiorenal (incluidas las características del SMet). Los pacientes con MASLD deben someterse a pruebas de detección de ERC.

BIBLIOGRAFÍA

- Rinella ME, Lazarus J V, Ratzliff V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol.* 2023 Jun 20;S0168-8278(23)00418-X. doi: 10.1016/j.jhep.2023.06.003. Online ahead of print.
- Velarde-Ruiz Velasco JA, García-Jiménez ES, García-Zermeño KR, Morel-Cerda EC, Aldana-Ledesma JM, Castro-Narro GE, et al. Extrahepatic complications of non-alcoholic fatty liver disease: Its impact beyond the liver. *Rev Gastroenterol Mex.* 2019;84:472-81.
- Bernal-Reyes R, Icaza-Chávez ME, Chi-Cervera LA, Remes-Troche JM, Amieva-Balmori M, Priego-Parra BA, et al. Prevalence and clinical-epidemiologic characteristics of a Mexican population with metabolic (dysfunction) associated fatty liver disease: An open population study. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed).* 2022 May 7;S2255-534X(22)00026-3. doi: 10.1016/j.rgmex.2022.04.001. Online ahead of print.
- Behairy MA, Sherief AF, Hussein HA. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease among patients with non-diabetic chronic kidney disease detected by transient elastography. *Int Urol Nephrol.* 2021;53(12):2593-601.
- Rezonzew G, Chumley P, Feng W, Hua P, Siegal GP, Jaimes EA. Nicotine exposure and the progression of chronic kidney disease: role of the 7-nicotinic acetylcholine receptor. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2012;303:304-12.
- Zheng CM, Lee YH, Chiu IJ, Chiu YJ, Sung LC, Hsu YH, et al. Nicotine causes nephrotoxicity through the induction of nlrp6 inflammasome and alpha7 nicotinic acetylcholine receptor. *Toxics.* 2022;8(4):1-16.
- Heda R, Yazawa M, Shi M, Bhaskaran M, Aloor FZ, Thuluvath PJ, et al. Non-alcoholic fatty liver and chronic kidney disease: Retrospect, introspect, and prospect. *World J Gastroenterol.* 2021;27(17):1864-82.
- Byrne CD, Targher G. NAFLD as a driver of chronic kidney disease. *J Hepatol.* 2020;72(4):785-801.
- Anstee QM, Seth D, Day CP. Genetic factors that affect risk of alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2016;150(8):1728-1744.e7.
- Wang TY, Wang RF, Bu ZY, Targher G, Byrne CD, Sun DQ, et al. Association of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease with kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2022;18(4):259-68.
- Palmer AK, Gustafson B, Kirkland JL, Smith U. Cellular senescence: at the nexus between ageing and diabetes. *Diabetologia.* 2019;62:1835-41.
- Mencke R, Hillebrands JL. The role of the anti-ageing protein Klotho in vascular physiology and pathophysiology. *Ageing Res Rev.* 2017;35:124-46.
- Hannou SA, Haslam DE, McKeown NM, Herman MA. Fructose metabolism and metabolic disease. *J Clin Invest.* 2018;128(2):545-55.
- Heda R, Yazawa M, Shi M, Satapathy SK, Bhaskaran M, Aloor FZ, et al. Non-alcoholic fatty liver and chronic kidney disease: Retrospect, introspect, and prospect. *World J Gastroenterol.* 2021;27:1864-82.
- Bauer KC, Littlejohn PT, Ayala V, Creus-Cuadros A, Finlay BB. Nonalcoholic fatty liver disease and the gut-liver axis: Exploring an undernutrition perspective. *Gastroenterology.* 2022;162:1858-75.e2.
- Lang S, Schnabl B. Microbiota and fatty liver disease—the known, the unknown, and the future. *Cell Host Microbe.* 2020;28:233-44.
- Yang T, Richards EM, Pepine CJ, Raizada MK. The gut microbiota and the brain-gut-kidney axis in hypertension and chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14(7):442-56.
- Byrne CD, Targher G. NAFLD: A multisystem disease. *J Hepatol.* 2015;62:S47-S64.

CAPÍTULO 16

Obesidad infantil

Ana Lilia Rodríguez Ventura y Víctor Hugo Linares Salas

INTRODUCCIÓN

La obesidad en niños y adolescentes es una enfermedad común, crónica y compleja que puede llevar a graves consecuencias sobre la salud y socialización si no es tratada en forma adecuada¹. Desde 2016, la AACE² (Asociación Americana de Endocrinología Clínica) propuso que usemos el término adiposidad englobando tanto sobrepeso como obesidad con la finalidad de que la gente en general y el propio personal de salud estén conscientes de que se trata de una enfermedad crónica causada por exceso de tejido adiposo, lo cual genera un grado leve de inflamación y diversas complicaciones, tales como síndrome metabólico, enfermedad hepática grasa de origen no alcohólico, diabetes *mellitus* tipo 2, hipertensión arterial, síndrome de ovarios poliquísticos, enfermedades cardiovasculares y aterosclerosis, dislipidemias, algunos tipos de cánceres (colon, recto, próstata, ovario, endometrio, mama y vesícula biliar), apnea obstructiva del sueño e hipertensión pulmonar, alteraciones osteoarticulares y muchas otras complicaciones^{3,4}. Las causas son múltiples y por ello el tratamiento debe ser sumamente integral, tanto un abordaje en familia como por medio de un equipo interdisciplinario que realmente se comunique para lograr los mejores resultados con los pacientes que tratar.

DEFINICIÓN Y CAUSAS

Es importante que se tenga claridad en la manera como se diagnostica la adiposidad en niños, ya sea sobrepeso u obesidad, cuya diferencia entre ambas solo es la magnitud del exceso de tejido adiposo: sobrepeso se refiere a la presencia del índice de masa corporal (IMC) igual o mayor al percentil 85 y obesidad igual o mayor al percentil 95^{5,6}; otra forma de diagnosticar es calculando el puntaje Z del IMC mediante la aplicación Anthro plus de la Organización Mundial de la Salud (OMS), si es 1 o más sería sobrepeso y 2 o más es obesidad⁷. Una manera sencilla, si no se cuenta

con gráficas de los CDC (Centers for Disease Control and Prevention) ni la aplicación de la OMS para obtener el puntaje Z del IMC, es simplemente calculando la relación cintura/estatura, si esta es de 0.5 o más sería adiposidad, también se pueden usar percentiles de cintura para latinos⁸, pero simplemente dividiendo la cintura entre la estatura se puede diagnosticar obesidad abdominal, la cual implica mayor riesgo cardiometabólico⁹. Pero sin duda, la forma más sensible y específica de diagnosticar el exceso de tejido adiposo es usando absorciometría con rayos X de doble energía (DEXA) o impedanciometría¹⁰ para medir el porcentaje de grasa corporal, y en niños mexicanos ya hay tablas¹¹ que establecen como punto de corte 25% o más y 30% o más para niños y niñas, respectivamente, para el diagnóstico de adiposidad, encontrando correlaciones entre cualquier método de 0.75 o más.

Respecto a las causas, debemos considerar los antecedentes heredofamiliares (diabetes, hipertensión arterial sistémica, adiposidad, dislipidemias, cáncer, etc.)¹²; factores perinatales de riesgo por su asociación con una programación metabólica anómala con efectos en la salud cardiovascular y metabólica a mediano y largo plazo¹³⁻¹⁵, y características de su estilo de vida (tipo de alimentación, hábitos de sueño, actividad física, actividades sedentarias y tiempos de pantalla, incluso horarios para ver la influencia del ritmo circadiano)¹⁶⁻¹⁹. Así los pacientes pueden identificar áreas de oportunidad dentro de su contexto familiar y social. También deben considerarse aspectos psicológicos, económicos y socioculturales²⁰⁻²³ (Fig. 1).

TRATAMIENTO

La falta de acción ante la obesidad infantil y la perpetuación del problema del exceso de adiposidad hacia la edad adulta llevarán al desarrollo de enfermedades crónicas que impactarán severamente causando una disminución importante en la calidad de vida, una mayor morbimortalidad y un gran impacto en los presupuestos

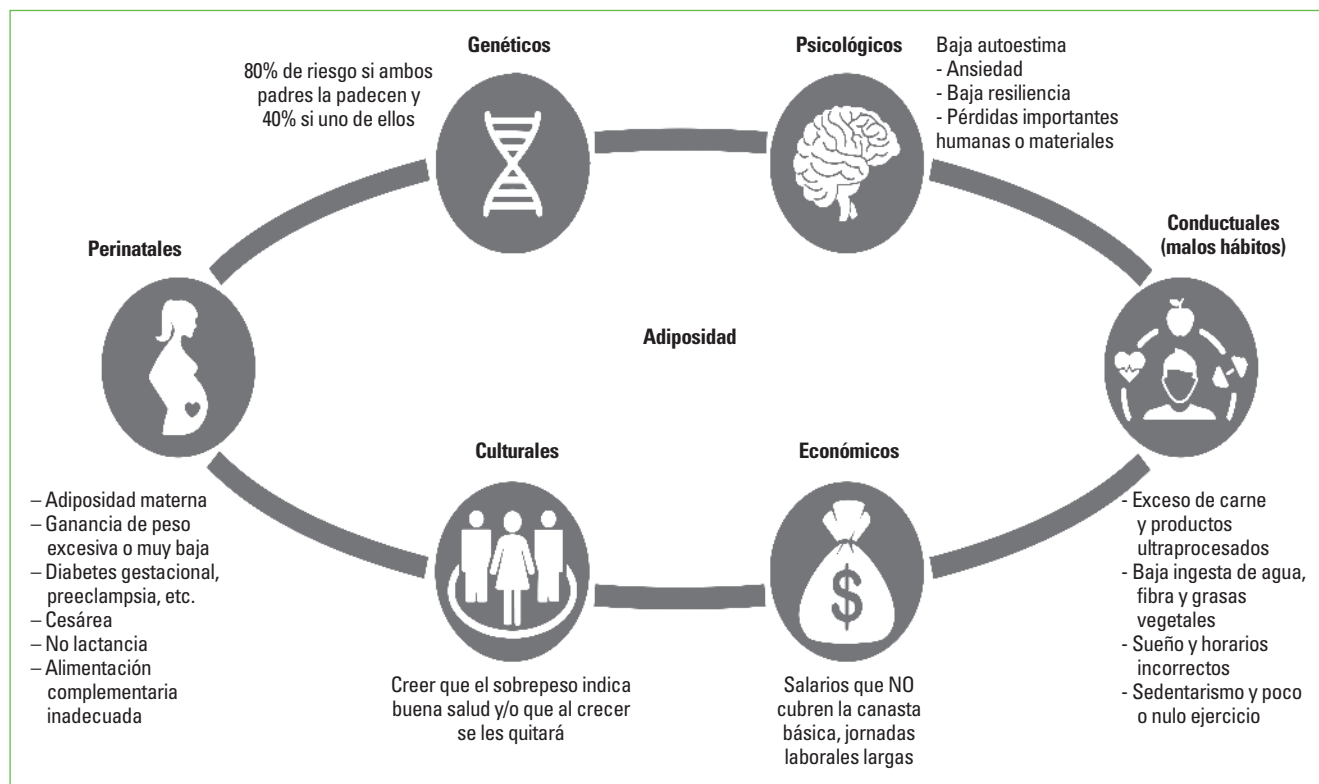


Figura 1. Multicausalidad de adiposidad

nacionales ante el incremento de los gastos para la atención, tratamiento y rehabilitación de todas esas complicaciones agudas y crónicas. Y lo más grave es que esta enfermedad crónica se perpetúa de forma transgeneracional, pues múltiples estudios demuestran cómo aumenta el riesgo de complicaciones si una mujer se embaraza con adiposidad, así como también la mayor probabilidad de enfermedades crónicas en edad temprana del nuevo ser humano que se desarrolla in utero y la de sus células sexuales, afectándose entonces tres generaciones, de ahí también la trascendencia de contrarrestar el problema desde la vida uterina y la niñez.

El tratamiento de la obesidad en pediatría está fundamentado en cambios en el comportamiento y el estilo de vida²⁴⁻²⁷. En el Instituto Nacional de Perinatología se ha implementado *Sacbe* («camino blanco» en maya) desde 2013 con apoyo del Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías (CONACYT) y se caracteriza por ser un programa educativo clínico nutricio integral fundamentado en el Programa de Prevención en Diabetes (DPP) y en los modelos sociocultural, conductual y prececer-proceder, cuyo objetivo fundamental es la prescripción sistemática de un estilo de vida saludable, y se ha logrado que más del 75% de los niños participantes disminuya su puntaje Z del IMC²⁸ casi cuatro veces más a lo reportado en estudios internacionales, que logran éxito en solo el 21% de los niños

participantes, por lo que es importante lograr su reproducibilidad a nivel nacional por lo menos. Por ello es muy importante el abordaje de la familia entera o al menos el binomio madre-hijo y la prescripción sistematizada de un estilo de vida saludable apoyándose en el acrónimo ARMA (alimentación, ritmo circadiano, movilidad y actitud) (Fig. 2).

El uso de terapia farmacológica debe considerarse si no se logra la reducción de peso o en adolescentes de 12 años o más con obesidad severa, es decir, un IMC \geq percentil 95 de acuerdo con edad y sexo. La terapia farmacológica también se considera en niños de entre 8 y 11 años con obesidad severa con comorbilidades que puedan amenazar de forma inmediata su vida^{29,30}. Aunque existen varios fármacos aprobados para el tratamiento de la obesidad en adultos, las opciones son limitadas en población pediátrica; la Administración de los Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos (FDA) solo ha aprobado metformina, orlistat, liraglutida, semaglutida y la combinación de fentermina y topiramato³¹. De estos, solo la liraglutida ha sido aprobada por la Agencia Europea de Medicinas (EMA).

Metformina

La metformina fue aprobada por la FDA a partir del 15 de diciembre del 2000 para pacientes de 10 años en

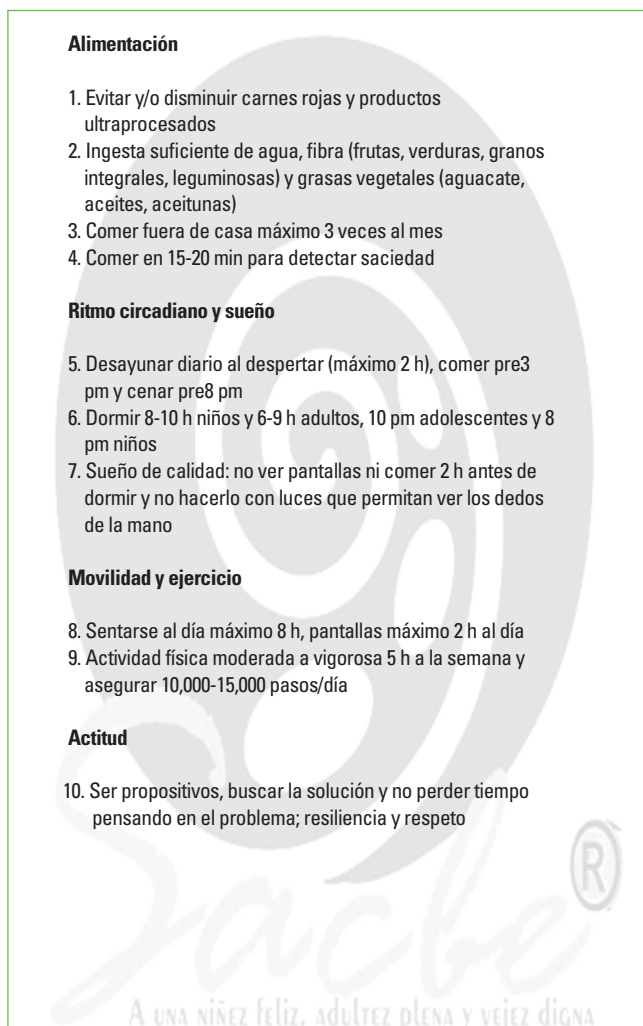


Figura 2. ARMA (alimentación, ritmo circadiano, movilidad y actitud)

adelante⁵ y prescrita junto con cambios en el estilo de vida ha demostrado una disminución modesta pero significativa en el peso y en el IMC³². La *United States Preventive Services Task Force* (USPSTF) sobre cribado y tratamiento de niños con obesidad reportó que la metformina causó la pérdida del Z-score del IMC de -0.10 (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: -0.17 a -0.03)³³. En 11 ensayos clínicos en adolescentes obesos con resistencia a la insulina se demostró una disminución del IMC entre 1.1 y 2.7 kg/m² cuando fueron tratados por 6-12 meses continuos³⁴. La dosis inicial recomendada es de 500 mg cada 12 o 24 h con incrementos graduales hasta un máximo de 2,500 mg/día. Los efectos secundarios incluyen el riesgo de acidosis láctica, por lo que no deberá indicarse ante las siguientes condiciones:

- Daño severo de la función renal (tasa de filtración glomerular estimada < 30 ml/min/1.73 m² superficie corporal).

- Hipersensibilidad conocida a la metformina.
- Acidosis metabólica aguda o crónica.
- Uso de alcohol.
- Uso de medicamentos que inhiban la anhidrasa carbónica como el topiramato.

Otros efectos secundarios incluyen la presencia de diarrea, náuseas, vómitos, flatulencias, cefalea e indigestión. Estos efectos suelen ser pasajeros y generalmente desaparecen al poco tiempo. La administración de la metformina junto con los alimentos puede disminuir mucho la aparición de algunos de estos efectos secundarios; colestasis y daño hepatocelular mixto también han sido reportados pero son muy poco frecuentes. Debido al modesto efecto de la metformina, y a que su uso como un fármaco indicado para perder peso no ha sido aprobado oficialmente, su empleo debería considerarse solo como un tratamiento adjunto a un programa intensivo de cambios en el comportamiento y estilo de vida y cuando estén presentes otras indicaciones para el uso de la metformina.

Orlistat

Bloquea la absorción de grasa al inhibir la función de la lipasa pancreática e intestinal. En adultos se aprobó en 1999 y hasta el 2 de diciembre de 2003 se autorizó en niños de 12 años y mayores³⁵. Comparado con placebo, el orlistat reduce el peso hasta un 5% o más y reduce al menos un 10% el IMC después de 11 meses de tratamiento junto con un programa de cambios en el estilo de vida³⁶. La dosis recomendada es de 120 mg, tres veces al día por vía oral. Los efectos adversos, tales como esteatorrea principalmente, urgencia fecal, flatulencia e incontinencia fecal, limitan su empleo en hasta uno de cada tres adolescentes, y si además la dieta tiene un alto contenido de grasas, los efectos adversos gastrointestinales son más evidentes.

Análogos del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1

Liraglutida, exenatida, dulaglutida y semaglutida disminuyen el apetito al retrasar el vaciamiento gástrico y por su acción sobre blancos en el sistema nervioso central. Solamente la liraglutida y la semaglutida han recibido aprobación para su uso en niños de 12 años y mayores. La primera fue aprobada para uso pediátrico el 04/12/2020, mientras que la semaglutida recibió su aprobación el 23/12/2022. Un estudio reciente reportó que la liraglutida, en inyección subcutánea (SC) diaria, fue más efectiva que el placebo para producir pérdida de peso después de un año en pacientes de 12 años y

mayores con obesidad y que no habían respondido al tratamiento fundamentado en cambios en el estilo de vida. La magnitud de la diferencia de pérdida de peso fue de 4.5 kg o una reducción del 5% del IMC. La dosis inicial fue de 0.6 mg por día hasta una dosis máxima de 3 mg/día por medio de inyección SC. Los efectos adversos incluyen náuseas, vómitos y, entre pacientes con una historia familiar de neoplasia endocrina múltiple, un ligero incremento en el riesgo de cáncer medular de tiroides. La semaglutida es el otro análogo aprobado en población pediátrica y está indicado como un tratamiento adjunto a un plan de alimentación reducido en calorías y a un incremento en la actividad física para el manejo crónico del control de peso³⁷. Está indicado en pacientes de 12 años y mayores con un IMC inicial \geq percentil 95 para edad y sexo. La semaglutida se administra semanalmente por medio de inyección SC en el abdomen, muslo o parte superior del brazo. La dosis inicial es de 0.25 mg cada siete días por cuatro semanas, con incrementos en intervalos de cuatro semanas hasta alcanzar una dosis máxima de 2.4 mg. La dosis de mantenimiento de 2.4 mg debe ser continuada hasta lograr el objetivo de pérdida de peso. El uso de semaglutida está respaldado por un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo durante 68 semanas a un grupo de 201 pacientes pediátricos con obesidad severa³⁸. Después de 12 semanas de cambios en el estilo de vida los pacientes fueron asignados aleatoriamente en proporción de 2:1 a semaglutida (Wegovy^{MR}) una vez a la semana vía SC o a placebo, también vía SC una vez a la semana, en dosis escalonada hasta un máximo de 2.4 mg/semana o a la dosis máxima tolerada. Después de 68 semanas los pacientes en el grupo de semaglutida tuvieron una reducción del 16.1% en el IMC contra un incremento promedio del 0.6% en el grupo placebo. La media de la diferencia entre semaglutida y placebo fue del -16.7% (IC95%: -20.3 a -13.2). En cuanto a la reducción de peso, el grupo de semaglutida mostró una disminución promedio del 14.7% al final del estudio comparada con el promedio de peso inicial, mientras que el grupo placebo tuvo un aumento promedio en el peso del 2.7%. La media de la diferencia en reducción de peso entre el Wegovy^{MR} con respecto al grupo placebo fue del -17.4% (IC 95%: -21.1 a -13.7). Los resultados anteriores demuestran que la semaglutida, aplicada semanalmente a una dosis de 2.4 mg, más una maniobra de intervención sobre el comportamiento y estilo de vida es más efectiva para reducir el peso y el IMC entre adolescentes con obesidad severa que la intervención en el estilo de vida en forma aislada. Las reacciones adversas más comunes (incidencia \geq 5%) fueron: náuseas, diarrea, vómitos, constipación intestinal, dolor abdominal, cefalea, fatiga,

dispepsia, somnolencia, distensión abdominal, hipoglucemia en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2, flatulencias, gastroenteritis, enfermedad por reflujo gastroesofágico y nasofaringitis. Dado que la semaglutida retrasa la velocidad del vaciamiento gástrico, puede disminuir la absorción de otros fármacos que se estén administrando simultáneamente por vía oral, por lo que habrá que tomar las debidas precauciones. Ni la liraglutida ni la semaglutida requieren ajustes en sus dosis en pacientes adultos o pediátricos con cualquier estadio de enfermedad renal o hepática.

Fentermina y topiramato

La fentermina es un inhibidor central de la captación de noradrenalina, pero también inhibe selectivamente la recaptación de serotonina y dopamina, reduciendo por lo tanto el apetito. El topiramato es un inhibidor de la anhidrasa carbónica y suprime el apetito por medio de un mecanismo por mucho desconocido. La combinación de fentermina y topiramato como agentes para la reducción fue aprobada en pacientes de 12 años y mayores a partir del 27/06/2022. Lo anterior con base en un ensayo clínico que demostró que entre adolescentes entre 12 y 17 años con una historia documentada de falla para perder suficiente peso o falla para mantener la pérdida de peso en un programa de modificación intensiva del estilo de vida, el cambio en el porcentaje del IMC después de 56 semanas de tratamiento fue de -10.44 (con una dosis alta de 15 mg de fentermina y 92 mg de topiramato) y de -8.11 (con una dosis media de 7.5 mg de fentermina y 46 mg de topiramato) cuando fueron comparados con el placebo. El tratamiento también produjo una mejoría en los niveles de lipoproteínas de alta densidad y en los de triglicéridos³⁹. Se debe tomar por vía oral una vez al día por la mañana, evitando la administración por la noche para prevenir el insomnio. La dosis recomendada de inicio es de 3.75 mg/23 mg (fentermina/topiramato) diariamente por 14 días, entonces incrementar a 7.5 mg/46 mg diariamente. La dosis debe ser escalada con base en la pérdida de peso de los adultos o la reducción del IMC en pacientes pediátricos hasta una dosis máxima de 15 mg/92 mg. No se debe exceder de la dosis de 7.5 mg/46 mg en pacientes con daño renal moderado o severo o en pacientes con daño hepático moderado.

CONCLUSIONES

Es importante resaltar la trascendencia de la prevención. Es fundamental capacitarse para saber prescribir un estilo de vida saludable porque es la piedra angular de

cualquier enfermedad crónica, sobre todo del caso de la adiposidad, al ser el origen de múltiples complicaciones a corto o largo plazo que dañan la calidad y esperanza de vida de las personas. Se debe crear una mayor conciencia en la gente y en el mismo personal de salud sobre la importancia de la prevención y de que un estilo de vida saludable debe generalizarse en toda nuestra población para disminuir el riesgo ante el ambiente obesogénico que prevalece.

BIBLIOGRAFÍA

- Bray GA, Kim KK, Wilding JPH. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process: a position statement of the World Obesity Federation. *Obes Rev.* 2017;18:715-23.
- Mechanic JI, Hurley DL, Garvey WT. Adiposity-based chronic disease as a new diagnostic term: American Association of Clinical Endocrinologists and the American College of Endocrinology Position. *Endocr Pract.* 2016;23(3):372-8.
- Hampel SE, Hassink SG, Skinner AC, Armstrong SC, Barlow SE, Bolling CF, et al. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Treatment of Children and Adolescents with Obesity. *Pediatrics.* 2023;151(2):1-100.
- Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, Farooqi IS, Murad MH, Silverstein JH, et al. Pediatric obesity-assessment, treatment, and prevention: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102:709-57.
- Centers for Disease Control and Prevention. About Child & Teen BMI [Internet]. EE.UU.: Centers for Disease Control and Prevention; actualización 17 de marzo de 2021 [citado el 12 de febrero de 2022]. Disponible en: https://www.cdc.gov/healthyweight/assessing/bmi/childrens_bmi/aboutchildrens_bmi.html
- Flegal KM, Wei R, Ogden CL, Freedman DS, Johnson CL, Curtin LR. Characterizing extreme values of body mass index-for age by using the 2000 Centers for Disease Control and Prevention growth charts. *Am J Clin Nutr.* 2009;90(5):1314-20.
- Cardel MI, Atkinson MA, Taveras EM, Holm JC, Kelly AS. Obesity treatment among adolescents: A review of current evidence and future directions. *JAMA Pediatr.* 2020;174(6):609-17.
- Fernández JR, Redden D, Pietrobelli A, Allison DB. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American and Mexican-American children and adolescents. *Pediatrics.* 2004;114:439-44.
- Cossio S, Messiah SE, Garibay-Nieto N, Lopez-Mitnik G, Flores P, Arheart KL, et al. How do different indices of obesity correlate with cardiometabolic disease risk factors in multiethnic youths? *Endocr Pract.* 2009;15:403-9.
- Kumar S, Kelly AS. Review of childhood obesity: From epidemiology, etiology, and comorbidities to clinical assessment and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(2):251-65.
- Costa-Urrutia P, Vizuet-Gámez A, Ramírez-Alcántara M, Guillen-González MA, Medina-Contreras O, Valdes-Moreno M, et al. Obesity measured as percent body fat, relationship with body mass index, and percentile curves for Mexican pediatric population. *PLoS One.* 2019;14(2):e0212792.
- Valerio G, Maffei C, Saggese G, Ambruzzi MA, Balsamo A, Bellone S, et al. Diagnosis, treatment and prevention of pediatric obesity: consensus position statement of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology and the Italian Society of Pediatrics. *Ital J Pediatr.* 2018;44(1):88.
- Saffi-Stibler S, Gabory A. Epigenetics and the developmental origins of health and disease: Parental environment signalling to the epigenome, critical time windows and sculpting the adult phenotype. *Semin Cell Dev Biol.* 2020;97:172-80.
- Zambrano E, Ibáñez C, Martínez-Samayo PM, Lomas-Soria C, Durand-Carbajal M, Rodríguez-González GL. Maternal obesity: Lifelong metabolic outcomes for offspring from poor developmental trajectories during the perinatal period. *Arch Med Res.* 2016;47(1):1-12.
- Reynolds RM, Allan KM, Raja EA, Bhattacharya S, McNeill G, Hanford PC, et al. Maternal obesity during pregnancy and premature mortality from cardiovascular event in adult offspring: follow-up of 1 323 275 person years. *BMJ.* 2013;347:f4539.
- Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, Farooqi IS, Murad MH, Silverstein JH, et al. Pediatric obesity-assessment, treatment, and prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(3):709-57.
- Quattrin T, Cao Y, Paluch RA, Roemmich JN, Ecker MA, Epstein LH. Cost-effectiveness of family based obesity treatment. *Pediatrics.* 2017;140(3):e20162755
- Hammersley ML, Jones RA, Okely AD. Parent-focused childhood and adolescent overweight and obesity ehealth interventions: A systematic review and meta-analysis. *J Med Internet Res.* 2016;18(7):e203.
- Kininmonth AR, Smith AD, Llewellyn CH, Dye L, Lawton CL, Fildes A. The relationship between the home environment and child adiposity: a systematic review. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2021;18(1):4.
- Rodríguez Ventura AL, Pelaez-Ballestas I, Sámano-Sámano R, Jimenez-Gutierrez C, Aguilar-Salinas C. Barriers to lose weight from the perspective of children with overweight/obesity and their parents: A sociocultural approach. *J Obes.* 2014;2014:575184.
- Barkin SL, Heerman WJ, Sommer EC, Martin NC, Buchowski MS, Schlundt D, et al. Effect of a behavioral intervention for underserved preschool-age children on change in body mass index: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2018;320(5):450-60.
- Crump C, Sundquist J, Winkleby MA, Sundquist K. Stress resilience and subsequent risk of type 2 diabetes in 1.5 million young men. *Diabetologia.* 2016;59:728-33.
- Villanueva E, Parra A, Rodríguez-Ventura AL. Abordaje integral de adiposidad infantil. *Arch Pediatr.* 2022;14:17-27.
- Grossman DC, Bibbins-Domingo K, Curry SJ, Barry MJ, Davidson KW, Doubeni CA, et al. Screening for obesity in children and adolescents: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA.* 2017;317:2417-26.
- Kelly AS, Barlow SE, Rao G, Inge TH, Hayman LL, Steinberger J, et al. Severe obesity in children and adolescents: identification, associated health risks, and treatment approaches: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2013;128:1689-712.
- National Institute for Health and Care Excellence. Weight management: lifestyle services for overweight or obese children and young people. Public health guideline PH47 [Internet]. National Institute for Health and Care Excellence; 23 octubre 2013. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ph47>
- Di Figlia-Peck S, Feinstein R, Fisher M. Treatment of children and adolescents who are overweight or obese. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2020;50(9):100871.
- Rodríguez-Ventura A, Parra-Solano A, Illescas Zarate D, Hernández-Flores M, Paredes C, Flores-Cisneros C, et al. "Sache", a comprehensive intervention to decrease body mass index in children with adiposity: a pilot study. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(9).
- Woodard K, Louque L, Hsia DS. Medications for the treatment of obesity in adolescents. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2020;11:2042018820918789.
- Toplak H, Woodward E, Volkan Y, Oppert JM, Halford JC, Frühbeck G. 2014 EASO Position Statement on the Use of Anti-Obesity Drugs. *Obes Facts.* 2015;8:166-74.
- Food and Drug Administration. Glucophage [Internet]. EE.UU.: Food and Drug Administration, Department of Health and Human Service; diciembre 2000 [consultado en junio de 2023]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2000/20357519LTR.PDF
- Masarwa R, Brunetti VC, Aloe S, Henderson M, Platt RW, Filion KB. Efficacy and safety of metformin for obesity: A systematic review. *Pediatrics.* 2021;147(3):e20201610.
- O'Connor EA, Evans CV, Burda BU, Walsh ES, Eder M, Lozano P. Screening for obesity and intervention for weight management in children and adolescents: Evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2017;317(23):2427-44.
- Brufani C, Crin. A, Fintini D, Patera PI, Cappa M, Manco M. Systematic review of metformin use in obese nondiabetic children and adolescents. *Horm Res Pediatr.* 2013;80:78-85.
- Chanoine JP, Hampel S, Jensen C, Boldrin M, Hauptman J. Effect of orlistat on weight and body composition in obese adolescents: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005;293(23):2873-83.
- Ozkan B, Bereket A, Turan S, Keskin S. Addition of orlistat to conventional treatment in adolescents with severe obesity. *J Eur Paediatr.* 2004;163(12):738-41.
- Kelly AS, Auerbach P, Barrientos-Perez M, Gies I, Hale PM, Marcus C, et al. NN8022-4180 Trial Investigators. A randomized, controlled trial of liraglutide for adolescents with obesity. *N Engl J Med.* 2020;382(22):2117-28.
- Food and Drug Administration. Qsymia: highlights of prescribing information [Internet]. EE.UU.: Food and Drug Administration; junio 2022 [consultado en junio de 2023]. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=022580>

CAPÍTULO 17

Abordaje de la enfermedad hepática grasa no alcohólica en pediatría

Carmen Alicia Sánchez Ramírez

INTRODUCCIÓN

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) es el resultado de la acumulación de más del 5% de grasa en el hígado en ausencia de ingestión de alcohol, enfermedades genéticas, infecciones, uso de medicamentos o desnutrición que causan esteatosis, y es la causa más común de enfermedad hepática crónica en los niños y adolescentes, cuya prevalencia ha incrementado en los últimos años¹.

Actualmente, la obesidad en niños y adolescentes es un problema de salud pública en México y en todo el mundo. Derivado de la obesidad hay diversas enfermedades relacionadas, entre ellas la EHGNA, debido al exceso de grasa corporal, resistencia a la insulina y la inflamación de bajo grado, por lo que el incremento en la prevalencia de EHGNA va de manera paralela con el incremento en la prevalencia de la obesidad. De acuerdo con la histología incluye un espectro de afecciones hepáticas que va de una esteatosis simple a esteatosis con necroinflamación y daño hepatocelular (EHNA) y en caso de seguir avanzando se puede desarrollar fibrosis y cirrosis².

Dada la dinámica tan compleja de esta condición, recientemente se ha renombrado como disfunción metabólica asociada a enfermedad por hígado graso (MAFLD, por sus siglas en inglés), cuya hipótesis es que la esteatosis hepática es un componente clave en el desarrollo de anomalías clínicas y laboratoriales del síndrome metabólico (SM)³.

EPIDEMIOLOGÍA

Un metaanálisis publicado en el 2022 que incluyó 14 estudios de 20 diferentes países, reportó una prevalencia del 7.4% de EHGNA sin discriminar método diagnóstico y del 8.77% con ultrasonido (US) en sujetos menores de 20 años. Al comparar continentes fue del 8.53% para América del Norte, 7.01% para Asia y 1.65% para Europa. La prevalencia de EHGNA independientemente del método

fue del 52.49 y 39.17% en sujetos con obesidad y sobrepeso, respectivamente. Para la población general, el análisis de tendencia muestra que del 2000 al 2017 hubo un incremento global del 4.62 al 9.02% con un incremento por año del 0.26%².

FACTORES ASOCIADOS

En la literatura se ha descrito la asociación de polimorfismos genéticos con la EHGNA y la progresión de fibrosis en niños. El *PNPLA3* (*patatin-like phospholipase domain containing protein 3*) se ha identificado en la presentación de esteatosis hepática con secreción alterada de lipoproteínas de muy baja densidad e incremento de lipogénesis. Otras variantes descritas son *TM6SF2* (*transmembrane 6 superfamily member 2*), *GCKR* (regulador de la glucocinasa) e *IFNL4* (interferón 4), entre otros³.

Por otra parte, se ha reportado que la exposición parental tanto antes de la concepción como durante el embarazo puede derivar en la programación metabólica de algunas enfermedades incluyendo la EHGNA. Una revisión describe los factores nutricionales maternos que incrementan el riesgo de EHGNA en su descendencia, como la dieta obesogénica, la obesidad o sobrepeso en la madre y el padre, la lipogénesis alterada, el uso de medicamentos en el embarazo como los esteroides, la diabetes gestacional, la resistencia a la insulina y el retardo en el crecimiento intrauterino⁴. Otro factor de riesgo descrito es el bajo peso al nacer. En un metaanálisis reciente se identificó que por cada desviación estándar por debajo del peso normal se asoció un riesgo del 45% de desarrollar EHGNA, persistiendo esta asociación al ajustar por obesidad en etapas posteriores o en la etapa del adulto, identificando la participación de algunos mediadores como la insulina en ayuno, leucina, isoleucina, valina, alanina y ácidos grasos monoinsaturados⁵.

La disbiosis intestinal es otro factor de riesgo descrito para desarrollar EHGNA. Liang et al. realizaron un estudio

en donde determinaron la microbiota en 63 niños con EHGNA y 63 niños sanos. Comparado con el grupo control, *Bacteroidetes*, *Verrucomicrobia* y *Akkermansia* fueron menos abundantes, mientras *Actinobacteria* fue más abundante en niños con EHGNA. Para entender el efecto de los linfocitos en la microbiota intestinal de niños con EHGNA, se comparó la microbiota de 41 niños con EHGNA y un elevado número de linfocitos y 22 niños con EHGNA y bajo número de linfocitos, encontrando que un elevado número de linfocitos se asoció a disbiosis y a la presencia de patógenos oportunistas en niños con EHGNA⁶.

Recientemente se ha reportado la asociación de EHGNA con enfermedades inmunitarias como la enfermedad celíaca; el mecanismo exacto no ha sido elucidado, pero se hipotetiza que la dieta libre de gluten puede alterar el perfil metabólico por el elevado contenido de azúcares, hidratos de carbono complejos y el elevado índice glucémico de los alimentos libres de gluten, lo que predispone a desarrollar resistencia a la insulina. Otra hipótesis es la presencia de alteraciones en el eje intestino-hígado que incrementan el flujo de sustancias tóxicas al hígado disparando la acumulación de grasa en el hígado y daño a los hepatocitos, por lo que se recomienda solicitar serología para descartar la presencia de enfermedad celíaca en pacientes con EHGNA³.

CUADRO CLÍNICO

Similar a otras enfermedades crónicas del hígado, la EHGNA generalmente es asintomática. En ocasiones se pueden presentar síntomas inespecíficos como dolor abdominal y fatiga. De manera frecuente se detecta de forma incidental cuando se solicita US abdominal o enzimas hepáticas debido a otra sospecha diagnóstica. En general, los signos y síntomas en una fibrosis avanzada y cirrosis pueden incluir fatiga, esplenomegalia, plaquetopenia, cociente aspartato aminotransferasa/alanina aminotransferasa (ALT) mayor a 1 y eritema palmar. Una cirrosis descompensada puede presentarse con hemorragia variceal, ascitis, ictericia, prurito y encefalopatía¹.

DIAGNÓSTICO

El estudio recomendado son los niveles de ALT en sangre, el punto de corte es 22 mg/dl para niñas y 26 mg/dl para niños. Para el diagnóstico de EHGNA el criterio es dos veces más el punto de corte (≥ 50 mg/dl para hombres y ≥ 44 mg/dl para mujeres) en niños mayores de 10 años con obesidad o sobrepeso, con una sensibilidad del 88% y especificidad del 26%. Es importante considerar

que en algunos pacientes con EHGNA los valores séricos de las transaminasas hepáticas pueden ser normales. La EHNA es más común que se identifique en aquellos niños que presenten ALT > 80 U/l que en aquellos con < 80 U/l (41 vs. 21%, respectivamente)¹.

Cuando en un inicio los niveles de ALT son normales, se debe realizar un seguimiento, cada 2-3 años si están presentes los factores de riesgo como adiposidad central, resistencia a la insulina, prediabetes o diabetes, historia familiar de EHGNA o EHNA o hipopituitarismo.

Otro método diagnóstico es el US, el cual tiene baja sensibilidad y especificidad, particularmente en aquellos niños que presentan menos del 33% de esteatosis. La *European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* (ESPGHAN) en 2012 recomendó el uso de US, el cual puede proporcionar información cualitativa de la esteatosis, con la desventaja de ser un método subjetivo y dependiente del operador y con la ventaja de la ausencia de radiación, amplia disponibilidad y bajo costo. Otros métodos de diagnóstico es la resonancia magnética (RM). La RM con gadoxetato disódico es un método que ha mostrado diferenciar la esteatosis simple de la esteatohepatitis en adultos. Un estudio realizado en población pediátrica evaluó la precisión diagnóstica de la RM y el US en 68 niños obesos (13.07 ± 2.95 años). La correlación entre el grado de esteatosis con la fracción grasa del hígado por RM y la ecogenicidad por US fue moderada. Los niveles de ALT correlacionaron mejor con los marcadores (tamaño del hígado, volumen, ecogenicidad, fracción grasa del hígado, tamaño del bazo) medidos por la RM que con el US; el índice de masa corporal (IMC) correlacionó mejor con el tamaño del hígado y volumen del hígado en la RM que en el US⁷. La tomografía computarizada puede realizarse con una mejor sensibilidad y especificidad, con la desventaja de la radiación^{3,8}.

Otro estudio de diagnóstico no invasivo es la elastografía, que mediante diferentes técnicas de imagen evalúa la rigidez hepática (RH), que se correlaciona con la cantidad de fibrosis en el hígado. La elastografía por US, específicamente por ondas de choque, puede determinar cuantitativamente la RH y esta técnica se utilizó en un estudio que incluyó 41 niños con sobrepeso y obesidad de 6 a 15 años y encontró un promedio de RH de 13.7 ± 5.5 kPa y 2.03 ± 0.35 m/s en el grupo de pacientes y 7.99 ± 2.81 kPa y 1.62 ± 0.21 m/s en el grupo control ($p < 0.01$). Cuando el punto de corte se estableció en 10.45 kPa, la sensibilidad y especificidad fue del 69.2 y 100%, respectivamente. No observaron diferencia estadísticamente significativa cuando compararon los valores de la elastografía (kPa y m/s) de acuerdo con la presencia de esteatosis ($p = 0.581$ y $p = 0.172$). La elastografía de transición combinada con el parámetro de atenuación controlado (CAP)

es otro método que se puede utilizar en pediatría y que permite estratificar a los pacientes en riesgo y disminuir la realización de biopsias hepáticas⁹. Una revisión sistemática realizada en el 2021 evaluó la precisión diagnóstica de seis técnicas de imagen no invasivas para EHGNA en niños, identificando que la más precisa es la elastografía de transición por FibroScan™ y la elastografía por US con un área bajo la curva (AUC) entre 0.92 y 1.0 para detección de fibrosis significativa¹⁰. Un metaanálisis que evaluó el rendimiento del diagnóstico de la medición de la RH para detectar fibrosis hepática en niños con EHGNA incluyó siete estudios con 436 niños, encontrando una prevalencia de fibrosis leve, fibrosis significativa, fibrosis avanzada y cirrosis del 66.3, 31.5, 14.9 y 1.2%, respectivamente. La sensibilidad, especificidad y AUC de la medición de la RH fue de 80, 92 y 0.94 para la predicción de fibrosis leve, 91, 97 y 0.98 para fibrosis significativa, y 89, 93 y 0.96 para fibrosis avanzada, respectivamente, por lo que se concluyó que la medición de la RH es una medida predictora de fibrosis y se puede utilizar como un método de diagnóstico no invasivo para detectar y monitorear EHGNA en niños¹¹.

Recientemente se publicó un estudio con valores de referencia tanto de la RH como del CAP que cuantifica el porcentaje de infiltración grasa del hígado en niños y adolescentes sanos determinando la influencia de la edad, sexo, pubertad e IMC. Se realizó en 482 sujetos de 10 a 18 años y se estimaron los percentiles para la RH y el CAP. Se identificaron mayores valores de RH en los niños mayores, particularmente en los hombres, mientras el CAP se mantuvo estable en todas las edades sin diferencia entre sexos. No se encontró asociación entre el CAP y el estado puberal, pero sí con la RH, por lo que son variables que considerar cuando se interpreta una elastografía¹². Por otra parte, un estudio realizado en 1,080 adolescentes entre 12 y 18 años de diferentes etnias (hispanos, asiáticos, caucásicos y africanos) derivado de la NHANES 2017-18 que contaban con datos de antropometría y absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA), identificaron en los hombres valores más elevados de CAP (223.7 vs. 215.3 dB/m) y RH (5.1 vs. 4.9 kPa) comparado con las mujeres y estas dos variables incrementaron con el IMC. En un análisis multivariante, el CAP en el cuartil más alto se asoció con la etnia hispana y asiática, IMC, cintura/cadera, presión sistólica y sedentarismo, mientras que la RH en el último cuartil se asoció con el sexo masculino, etnia afroamericana, mayor IMC y ALT. A su vez, el porcentaje de grasa total y de grasa troncal determinado por DEXA se correlacionó de manera directa con el CAP pero no con la RH^{8,13}.

El método más robusto para determinar la presencia de EHGNA y EHNA es la biopsia de hígado, la cual hasta

el momento se considera el método de referencia, además de que permite descartar diagnósticos diferenciales. La biopsia hepática en niños generalmente es segura, incluyendo en aquellos niños con sobrepeso u obesidad, con un porcentaje bajo de complicaciones. Su uso generalmente se limita a los casos más avanzados o presentaciones clínicas severas. Los sistemas de puntuación de fibrosis facilitan la estandarización y comparación de las biopsias. En niños se han utilizado diferentes sistemas de puntuación que incluyen METAVIR, Ludwig, Brunt y la clasificación de Knodell⁸.

Al comparar la prevalencia en niños y adultos con EHGNA determinada por US, RM o biopsia hepática, claramente esta es subestimada con los primeros dos métodos. La Sociedad Norteamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (NASPGHAN, por sus siglas en inglés) recomienda realizar biopsia hepática en niños en riesgo de EHNA y/o fibrosis avanzada, considerando factores de riesgo como la presencia de diabetes *mellitus* tipo 2, esplenomegalia, ALT > 80 U/l, AST/ALT > 1 y enfermedades relacionadas con hipopituitarismo³.

Los cambios histopatológicos han sido bien descritos en los niños. El patrón histológico es diferente al de los adultos. La esteatosis pericentral (zona 3) se relaciona más con esteatohepatitis, mientras la esteatosis periportal (zona 1) se relaciona más con fibrosis. La esteatohepatitis en niños (llamada EHNA tipo 2) se ha definido como la presencia de esteatosis con inflamación portal y/o fibrosis sin fibrosis perisinusoidal y balonización hepatocelular. También se ha descrito la superposición de ambos tipos (1 y 2) en niños³.

Hasta la fecha, son varios los marcadores que se han propuesto para predecir y estimar el grado de fibrosis, principalmente en adultos, y son el ratio de AST y plaquetas (APRI), el índice de fibrosis 4 (FIB-4) (se basa en la edad, AST, ALT y plaquetas), sin embargo, estudios realizados en niños han sido inconsistentes, con un AUC de 0.67 a 0.70 y de 0.54 a 0.81 para APRI y FIB-4, respectivamente. Otros marcadores más específicos para niños son el índice pediátrico de fibrosis EHGNA, que se basa en la edad, perímetro de cintura y niveles de triglicéridos, o la puntuación pediátrica de fibrosis para EHGNA; estos dos últimos marcadores obtuvieron valores más elevados de AUC en cohortes con niños con EHGNA (0.74 y 0.85 para ambos índices, respectivamente)³. Otros biomarcadores de fibrosis que se han estudiado en niños son el ácido hialurónico, la colágena tipo IV, laminina, citoqueratina-18 y autotaxina, entre otras con valores de AUC que van de 0.66-0.88. También se ha identificado que los niños con EHGNA que presentan niveles más elevados de triglicéridos/colesterol

vinculado a lipoproteínas de alta densidad tienen más riesgo de presentar fibrosis. Por otro lado, un estudio de casos y controles realizado en 267 niños obesos (176 con EHGNA y 91 solo obesos) encontraron una asociación significativa con EHGNA y el incremento sérico de interleucina (IL) 1 β , IL-6 e IL-17⁸.

Realizar antropometría en niños y adolescentes con EHGNA es una parte importante del abordaje clínico. Un metaanálisis que incluyó 64 estudios cuyo objetivo era identificar las características antropométricas que se observan en pacientes pediátricos con EHGNA encontró que al comparar niños con EHGNA vs. niños con solo sobrepeso/obesidad se encontró diferencia significativa en peso, altura, IMC y perímetro de cintura ($p < 0.001$)¹⁴. Otro estudio identificó predictores para EHGNA en niños, donde el índice de grasa troncal fue el mejor predictor con un AUC de 0.94, mientras el resto de los indicadores (perímetro de cintura, índice cintura-cadera, cintura-talla, grasa visceral e índice visceral de adiposidad) con AUC entre 0.69-0.96¹⁵.

Se ha descrito el índice de hígado graso (IHG), un algoritmo para tamizar EHGNA que incluye el perímetro de cintura, el IMC, niveles de triglicéridos y gamma-glutamyl transferasa (GGT), que poco ha sido investigado en pediatría. Un estudio realizado en niños determinó la exactitud del IHG para tamizar EHGNA en 95 niños con IMC \geq al percentil 85 de acuerdo con la edad y sexo utilizando las gráficas de los CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*). Fue un estudio transversal analítico, cuyo diagnóstico de EHGNA se realizó con US y encontraron que el IHG fue mayor en los niños con presencia de EHGNA (*odds ratio*: 3.524; intervalo de confianza del 95%: 1.104-11.256, $p = 0.033$), pudiendo ser una herramienta cuando no se dispone de otros métodos diagnósticos^{3,8}.

BIBLIOGRAFÍA

- Vos M, Abrams S, Barlow S, Caprio S, Daniels S, Kohli R, et al. NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol*. 2017;64:319-34.
- Li J, Ha A, Rui F, Zou B, Yang H, Xue Q, et al. Meta-analysis: global prevalence, trend and forecasting of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents, 2000-2021. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022;56:396-406.
- Le Garf S, Negre V, Anty R, Gual P. Metabolic fatty liver disease in children: a growing public health problem. *Biomedicines*. 2021;9:1-23.
- Galvan-Martinez D, Bosquez-Mendoza V, Ruiz-Noa Y, Ibarra-Reynoso R, Barbosa-Sabanero G, Lazo-de-la-Vega-Monroy L. Nutritional, pharmacological, and environmental programming of NAFLD in early life. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2023;324:G99-G114.
- Kong L, Ye Ch, Wang Y, Zheng J, Zhao Z, Li M. Causal effect of lower birthweight on non-alcoholic fatty liver disease and mediating roles of insulin resistance and metabolites. *Liver Int*. 2023;43:829-39.
- Liang T, Zunong J, Li M, Amaerjiang N, Xiao H, Khattab N, et al. Interplay of lymphocytes with the intestinal microbiota in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Nutrients*. 2022;14:4641.
- Hojreh A, Lischka J, Tamandl D, Ramazanova D, Mulabdic A, Greber-Platzer S. Relative enhancement in gadoxetate disodium-enhanced liver MRI as an imaging biomarker in the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease in pediatric obesity. *Nutrients*. 2023;15:558.
- Ozdogan E, Arkan C. Liver fibrosis in children: a comprehensive review of mechanisms, diagnosis and therapy. *Clin Exp Pediatr*. 2023;66:110-18.
- Chen B, Pan C. Non-invasive assessment of fibrosis and steatosis in pediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2022;46:101755.
- Draijer L, van Oosterhout J, Vali Y, Zwetsloot S, van der Lee J, Etten-Jamaludin M, et al. Diagnostic accuracy of fibrosis tests in children with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *Liver Int*. 2021;41:2087-100.
- Dong B, Chen Y, Lyu G, Qin R. Liver stiffness measurement as a quantitative method for liver fibrosis in children with non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *J Pediatr Child Health*. 2022;58:481-90.
- Brunnert L, Puaa I, Garten A, Penke M, Gaul S, Grafe N, et al. Pediatric percentiles for transient elastography measurements - effects of age, sex, weight status and pubertal stage. *Front Endocrinol*. 2022;27(13):1030809.
- Unalp-Arida A, Ruhl C. Transient elastography measures of hepatic steatosis and fibrosis are associated with body composition among US adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2022;75:497-505.
- Vadarlis A, Chantayaridou S, Kalopitas G, Bakaloudi D, Karanika E, Tsekitsidi E, et al. The anthropometric and biochemical profile of pediatric non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and a meta-analysis. *Clin Nutr*. 2022;41:105-21.
- Li M, Shu W, Zunong J, Amaerjiang N, Xiao H, Li D, et al. Predictors of non-alcoholic fatty liver disease in children. *Pediatr Res*. 2022;92:3222-30.

CAPÍTULO 18

Tratamiento del hígado graso en pediatría

Fátima Azereth Reynoso Zarzosa

El sobrepeso y la obesidad (sobrepeso, índice de masa corporal [IMC] > p85; obesidad, IMC > p.85 < p.94) son enfermedades que han ido en incremento al paso de los años y con ellos las comorbilidades que se han convertido en un verdadero problema de salud pública en México.

La evidencia científica ha mostrado el carácter multifactorial del hígado graso de origen metabólico en pediatría y establece que no se relaciona exclusivamente con hábitos personales, sino con determinantes individuales, estructurales, ambientales, comunitarios y culturales que definen la forma en que las sociedades organizan las posibilidades de acceso a la información, a la cultura y a la educación en materia de alimentación y actividad física. (Romero-Martínez et al., 2019). Las enfermedades relacionadas con el sobrepeso y obesidad como el síndrome metabólico en niños (obesidad central, alteración de la glucosa, dislipidemia, hipertensión y esteatosis hepática no alcohólica) (D'Adamo et al., 2019) resultan de la interacción de factores genéticos y ambientales. La predisposición para padecerlas se hace evidente cuando el individuo se expone a un estilo de vida propicio, aumento en el consumo de calorías, azúcares simples y grasas, y reducción en la actividad física o sedentarismo.

El incremento de la obesidad en paralelo con la esteatosis hepática no alcohólica se ha convertido en el problema de salud más frecuente en niños y adolescentes obesos (D'Adamo et al., 2019). Es más frecuente en hombres que en mujeres. La prevalencia varía de acuerdo con las diferentes etnias: 59.6% en hispanos, 42.9% en blancos, 15.7% en afroamericanos obesos (Tricò et al., 2018).

La esteatosis engloba un espectro histológico hepático que inicia en esteatosis y progresa a esteatohepatitis, fibrosis, cirrosis, enfermedad terminal hepática y carcinoma hepatocelular.

DEFINICIÓN DE ESTEATOSIS HEPÁTICA

La Sociedad Norteamericana de Gastroenterología Pediátrica, Hepatología y Nutrición (NASPGHAN) define

«esteatosis hepática crónica en menores de 18 años», dejando fuera las patologías secundarias a causas infecciosas, por consumo de medicamentos u otras sustancias, así como alteraciones metabólicas congénitas, y teniendo en la mayoría de los pacientes relación directa con obesidad y resistencia a la insulina, incluyendo dentro de su espectro y de acuerdo con su clasificación histológica las condiciones de NAFLD (enfermedad hepática no alcohólica) y NASH (esteatohepatitis no alcohólica) (D'Adamo et al., 2019; Nobili et al., 2019) (Vos et al., 2017) .

Enfermedad de hígado graso asociada a disfunción metabólica (MAFLD, *metabolic dysfunction-associated fatty liver disease*) es un término que se ha propuesto desde 2020 por un consenso internacional de expertos para englobar en una misma entidad a las condiciones hepáticas previamente incluidas dentro de la definición de NAFLD (Eslam et al., 2020).

Los criterios propuestos para el diagnóstico de MAFLD pediátrico se basan en la histología hepática, estudios de imagen o biomarcadores sanguíneos validados y evidencia de acumulación de grasa intrahepática (esteatosis), además de por lo menos uno de los siguientes tres criterios: exceso de adiposidad, presencia de prediabetes o diabetes tipo 2, o evidencia de desregulación metabólica según sexo y percentiles de edad (aumento del perímetro de cintura, hipertensión, hipertrigliceridemia, baja concentraciones de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad [c-HDL], glucosa alterada en ayuno y proporción de triglicéridos [TG]/c-HDL de más de 2.25) y resistencia a la insulina (Eslam et al., 2021).

FACTORES DE RIESGO

El problema de la esteatosis podría iniciar *in utero*, considerándose factores de riesgo prenatal el IMC materno, presencia de síndrome metabólico, diabetes gestacional y peso bajo al nacimiento. Se ha encontrado que la esteatohepatitis tiene una correlación positiva con el

perfil lipídico aterogénico, engrosamiento en la íntima-media de la carótida y un elevado pulso braquial y en tobillo por rigidez (Zheng et al., 2018). Además se han relacionado niveles elevados de c-HDL y el índice TG/c-HDL en pacientes con esteatohepatitis (Corey et al., 2015). Además, Nobili et al. observaron una relación inversa entre el nivel sérico de vitamina D y el daño histológico en niños con esteatohepatitis que también presentaron IMC elevado, dislipidemia, trastorno en el metabolismo de la glucosa e hipertensión (Nobili et al., 2014).

La predisposición genética y los mecanismos epigenéticos se han propuesto como los más importantes factores de riesgo en el desarrollo y progresión de EHNA y síndrome metabólico (D'Adamo et al., 2019). Estudios de heredabilidad en gemelos han demostrado el riesgo familiar de EHNA para familiares de primer grado y gemelos monocigotos; en general se estima una heredabilidad del 50%. Recientemente, se han identificado variantes genéticas en el código de ADN (par de bases de ADN único o polimorfismo de un solo nucleótido-SNP) como marcadores potenciales para la susceptibilidad y la progresión de EHNA (D'Adamo et al., 2019; Nobili et al., 2016) (Hudert et al., 2019). La identificación de los polimorfismos podría ser pieza clave en el tratamiento de EHNA individualizado en cada paciente.

TRATAMIENTO

El manejo de MAFLD se puede clasificar en dos modalidades, la primera es el cambio del estilo de vida y la segunda la farmacoterapia. Los cambios en la dieta y el incremento de la actividad física son el tratamiento más importante para MAFLD en la población pediátrica, debido a su fuerte asociación con sobrepeso y obesidad; la reducción del IMC se asocia a disminución de alanina aminotransferasa (ALT) y las características histológicas. Se recomienda llevar una dieta equilibrada y saludable, baja en carbohidratos, fructosa, ácidos grasos saturados y ácidos grasos trans (Schwimmer et al., 2019), realizar actividad física (la Organización Mundial de la Salud recomienda al menos 60 minutos de actividad física de intensidad moderada a vigorosa para en múltiples sesiones cortas durante el día) (Bull et al., 2020) y disminuir el tiempo de uso de pantallas a 2 horas o menos al día (Vos et al., 2017) (Shah et al., 2018).

En una cohorte de adultos con NAFLD, la pérdida de peso del 5% o más resultó en una mejora en la esteatosis, $\geq 7\%$ mejoría en la esteatohepatitis y en aquellos con $\geq 10\%$ de pérdida de peso, todas las características de NAFLD se revirtieron o estabilizaron (Musso et al., 2012).

En cuanto al manejo farmacológico, actualmente no existe ninguna medicación que haya probado tener

beneficios reales en pacientes pediátricos con MAFLD y que esté recomendada por guías de práctica clínica internacionales, aunque se plantea el uso de algunos fármacos.

Vitamina E

Es un compuesto liposoluble que actúa como antioxidante; en el estudio TONIC (*Treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children*), realizado desde 2010, se demostró que la administración de vitamina E (800 UI por día) se asoció significativamente a tasas más altas de resolución de la esteatohepatitis comparado con placebo (58 vs. 28%, $p = 0.006$) sin reducción de parámetros de ALT ni mejoría de la fibrosis hepática. No se recomienda uso sistemático hasta determinar efectos a largo plazo, ya que se ha relacionado con incremento en la mortalidad debido a eventos cardiovasculares y riesgo de cáncer de próstata (Shah et al., 2018) (Lavine et al., 2011).

Metformina

Fármaco antidiabético oral que aumenta la sensibilidad a la insulina a nivel de tejido hepático. También fue evaluada en el estudio TONIC, sin mostrar de momento superioridad para el manejo con respecto al uso de placebo, además de que se ha reportado hepatotoxicidad asociada a su uso (Vos et al., 2017) (Shah et al., 2018).

Ácidos grasos omega-3

Tanto el ácido docosahexaenoico como el ácido eicosapentaenoico han sido evaluados con la posibilidad de promover la oxidación de ácidos grasos e inhibir la lipogénesis hepática, sin resultados concluyentes hasta el momento (Shah et al., 2018).

Probióticos

Existe fuerte evidencia que sugiere que la microbiota intestinal juega un papel importante entre el desarrollo de la obesidad y sus complicaciones, por lo que se piensa que su manipulación por medio de probióticos podría evitar el desarrollo y progresión de MAFLD. En estudios de corta duración (2-4 meses) se ha evaluado el beneficio de probióticos como *Lactobacillus* GG y VSL 3; sin embargo los resultados han sido limitados por el uso del ultrasonido convencional como método para analizar la respuesta (Vos et al., 2017).

Ácido alfa-lipoico

El ácido alfa-lipoico (ALA) actúa indirectamente para mantener el estatus antioxidante celular al inducir la recaptura o promover la síntesis tanto de antioxidantes de bajo peso molecular como de enzimas antioxidantes. El Amrousy et al. realizaron un estudio prospectivo aleatorizado en 80 niños y adolescentes obesos de 10 a 18 años de edad y con IMC mayor al p95. Se incluyeron dos grupos, el primero tratado con ALA (300 mg bid 3 meses) y el segundo tratado con placebo 3 meses. No se encontró beneficio en el perfil de lípidos ($p > 0.05$). Se encontró una reducción significativa en el peso y el IMC en el grupo tratado con ALA comparado con sus valores basales ($p = 0.01$ y $p = 0.03$, respectivamente). Se encontró reducción en los niveles de malondialdehído, factor de necrosis tumoral, leptina y adiponectina, y concluyeron que el ALA oral en niños y adolescentes obesos puede ser una terapéutica útil para la reducción de peso en niños y adolescentes obesos (El Amrousy & El-Afify, 2020).

Otros medicamentos empleados en adultos, como estatinas, agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y bloqueadores de los receptores de angiotensina pueden presentar una oportunidad de manejo, aunque aún no existen pruebas que apoyen su uso en niños (Shah et al., 2018).

CONCLUSIÓN

El manejo de la esteatosis hepática se basa en la modificación en el estilo de vida (dieta y ejercicio) de los factores de riesgo subyacentes, ya que el tratamiento médico no se ha estandarizado en niños; sin embargo, dada la heterogeneidad de la presentación en la población pediátrica, puede considerarse una condición potencialmente modificable si se elimina el estímulo perpetuador.

El manejo farmacológico que se ha propuesto, como antidiabéticos (pioglitazona y metformina), ácidos grasos omega 3, probióticos, vitamina E, ácido alfa-lipoico, sili-marina y agonistas del GLP-1 no han sido concluyentes para su uso sistemático en la población pediátrica.

BIBLIOGRAFÍA

- Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, Borodulin K, Buman MP, Cardon G, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *British Journal of Sports Medicine*. 2020;54(24):1451-62.
- Corey KE, Vuppalanchi R, Vos M, Kohli R, Molleston JP, Wilson L, et al.; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Improvement in liver histology is associated with reduction in dyslipidemia in children with nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;60(3):360-7.
- D'Adamo E, Castorani V, Nobili V. The Liver in Children With Metabolic Syndrome. *Front Endocrinol*. 2019;10:514.
- El Amrousy D, El-Afify D. Effects of alpha lipoic acid as a supplement in obese children and adolescents. *Cytokine*. 2020;130:155084.
- Eslam M, Alkhoury N, Vajro P, Baumann U, Weiss R, Socha P, et al. Defining paediatric metabolic (dysfunction)-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6(10):864-73.
- Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol*. 2020;73(1):202-9.
- Hudert CA, Selinski S, Rudolph B, Bläker H, Loddenkemper C, Thielhorn R, et al. Genetic determinants of steatosis and fibrosis progression in paediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2019;39(3):540-56.
- Lavine JE, Schwimmer JB, van Natta ML, Molleston JP, Murray KF, Rosenthal P, et al.; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA*. 2011;305(16):1659-68.
- Musso G, Cassader M, Rosina F, Gambino R. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Diabetologia*. 2012;55(4):885-904.
- Nobili V, Alisi A, Newton KP, Schwimmer JB. Comparison of the phenotype and approach to pediatric vs adult patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2016;150(8):1798-810.
- Nobili V, Alisi A, Valenti L, Miele L, Feldstein AE, Alkhoury N. NAFLD in children: new genes, new diagnostic modalities and new drugs. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(9):517-30.
- Nobili V, Giorgio V, Liccardo D, Bedogni G, Morino G, Alisi A, et al. Vitamin D levels and liver histological alterations in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(4):547-53.
- Romero-Martínez M, Shamah-Levy T, Vielma-Orozco E, Heredia-Hernández O, Mojica-Cuevas J, Cuevas-Nasu L, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (Ensanut 2018): metodología y perspectivas. *Salud Publica Mex*. 2019;61:917-23.
- Schwimmer JB, Ugalde-Nicalo P, Welsh JA, Angeles JE, Cordero M, Harlow KE, et al. Effect of a Low Free Sugar Diet vs Usual Diet on Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Adolescent Boys: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(3):256-65.
- Shah J, Okubote T, Alkhoury N. Overview of updated practice guidelines for pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2018;14(7):407-14.
- Tricò D, Caprio S, Umamo GR, Pierpont B, Nouws J, Galderisi A, et al. Metabolic features of nonalcoholic fatty liver (NAFL) in obese adolescents: Findings from a multi-ethnic cohort. *Hepatology*. 2018;68(4):1376-90.
- Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, Caprio S, Daniels SR, Kohli R, et al. NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(2):319-34.
- Zheng J, Zhou Y, Zhang K, Qi Y, An S, Wang S, et al. Association between nonalcoholic fatty liver disease and subclinical atherosclerosis: a cross-sectional study on population over 40 years old. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018;18(1):147.

CAPÍTULO 19

Manifestaciones hepáticas y biliares de la enfermedad inflamatoria intestinal

Jesús Kazuo Yamamoto Furusho y Luisángela Meza López

Las patologías hepatobiliares son una parte importante de las manifestaciones extraintestinales de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), sobre todo por el riesgo que estas conllevan de presentar otras complicaciones como neoplasias, pero también por su impacto en la calidad de vida, manejo, monitorización y costos de la enfermedad. Se ha reportado una prevalencia de enfermedades hepatobiliares como manifestación extraintestinal del 19% y alteraciones en las pruebas de función hepática en el 30%¹. En un estudio realizado en México en pacientes con colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) se reportó que estas alteraciones de la función hepática eran más comunes durante la actividad de la enfermedad, en pacientes con colectomía y que tuvieran sepsis abdominal².

La mayoría de las manifestaciones hepatobiliares suelen tener un curso asintomático y pueden presentarse en estadios más avanzados como la cirrosis, por eso se recomienda realizar tamizaje a todos los pacientes con pruebas de función hepática como parte de sus estudios de seguimiento en cada consulta, con la finalidad de detectar alteraciones y poder abordarse de manera oportuna. De igual manera está recomendada la serología para virus de hepatitis B y C en todos los pacientes al momento del diagnóstico, una historia clínica detallada con antecedentes personales patológicos (consumo de alcohol, consumo de otros fármacos) y antecedentes familiares. En el presente capítulo se describen las manifestaciones hepatobiliares asociadas a la EII, los efectos adversos de los fármacos utilizados para el tratamiento de la EII y la reactivación de la infección por hepatitis virales.

MANIFESTACIONES HEPATOBILIARES ASOCIADAS A LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Colangitis esclerosante primaria

La colangitis esclerosante primaria (CEP) es una enfermedad colestásica crónica caracterizada por estenosis de

la vía biliar intrahepática y/o extrahepática³. Es la manifestación hepatobiliar más común asociada a la EII y se presenta tanto en la enfermedad de Crohn (EC) como en la CUCI, sin embargo tiene distintos comportamientos en ambas entidades, cuyas diferencias se ilustran en la tabla 1. La CEP es notablemente más común en los pacientes con CUCI, donde la prevalencia puede ser del 0.8 al 5.6% dependiendo de las series, sin embargo, de los pacientes con CEP el 70-80% tendrán EII concomitante, siendo así el principal factor de riesgo para presentarla³⁻⁵. Se ha postulado que la asociación de EII y CEP es una entidad con comportamiento distinto a la EII por sí sola, debido a que tiene un curso más leve, pero con un riesgo hasta cinco veces más de cáncer colorrectal (CCR)^{5,6}. Esta patología es más común en el sexo masculino, con un 65-70%, y tiene un pico de incidencia entre los 30 a 40 años, sin embargo en pacientes con EII el diagnóstico puede ser en edades más tempranas³.

La etiología de la CEP es desconocida, se ha sugerido que tiene como trasfondo un mecanismo inmunitario que es desencadenado por agentes en sujetos genéticamente predispuestos. Se han descrito distintos genes de susceptibilidad en este grupo de pacientes, especialmente asociados a HLA, así como también anticuerpos, entre los que destacan los antinucleares (ANA) en el 24-53%, anti-músculo liso (SMA) en el 13-20% y anticitoplasmáticos perinucleares (p-ANCA) en el 65 a 88%, sin embargo, estos no son específicos³.

La CEP suele ser asintomática y se sospecha de ella cuando existe alteración en las pruebas de función hepática con patrón colestásico (elevación de fosfatasa alcalina y gamma glutamil transferasa) y en algunos casos hay hiperbilirrubinemia, lo que puede llevar a pensar en una enfermedad más avanzada o cirrosis³, mientras que un patrón mixto (patrón colestásico más elevación de transaminasas) puede llevar a la sospecha de coexistencia con hepatitis autoinmune (HAI). Los síntomas pueden incluir fatiga, prurito, ictericia, dolor abdominal y pérdida de peso^{4,7}. La colangiografía magnética (CRM) es el

Tabla 1. Diferencias en la presentación de CEP en CUCI y EC

	CUCI	EC
Prevalencia de EII en CEP	80%	20%
Fenotipo de la EII	Pancolitis Actividad leve-moderada Mayor inflamación en colon ascendente y con menor actividad en recto Asociada a <i>backwash ileitis</i> Más riesgo de pouchitis en pacientes con colectomía	Fenotipo inflamatorio Localización colónica o ileocolónica
Actividad de la CEP	Mayor riesgo de progresión de la enfermedad	Más benigna que en CUCI con menor riesgo de progresión

CEP: colangitis esclerosante primaria; CUCI: colitis ulcerosa crónica idiopática; EC: enfermedad de Crohn; EII: enfermedad inflamatoria intestinal.

estudio de imagen que solicitar para el abordaje; en esta es característico encontrar estenosis en forma de «collar de perlas o conductos arrosariados» en la vía biliar intrahepática y/o extrahepática. La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica se limita solo a casos donde se requiera procedimientos intervencionistas o biopsias, debido al riesgo de complicaciones³.

El uso de la biopsia como parte del abordaje es controversial, sin embargo está indicada en aquellos pacientes con sospecha laboratorial y/o clínica que tengan una CRM normal, principalmente para descartar CEP de pequeños conductos³, o en quienes tengan un patrón mixto en las pruebas de función hepática. El hallazgo clásico de la CEP es la fibrosis periductal concéntrica descrita como «piel de cebolla», y también puede encontrarse en el 7 al 14% hepatitis de interfase, lo que sugiere una sobreposición con HAI³. Todo paciente con diagnóstico establecido de CEP debe ser sometido a una colonoscopia de tamizaje para EII de manera anual por el alto de riesgo del desarrollo de CCR.

Hasta la actualidad no hay una terapia que disminuya la progresión, mejore el pronóstico o la supervivencia en estos pacientes, el único tratamiento que está indicado es el ácido ursodesoxicólico, sin embargo la evidencia disponible no es clara y su uso sigue siendo controversial. La única medida potencialmente curativa es el trasplante hepático que se indica en pacientes con enfermedad hepática descompensada, prurito intratable y colangitis bacteriana recurrente, sin embargo hasta el 25% puede presentar recurrencia en el hígado trasplantado³.

La evolución de la enfermedad es inevitable debido a la ausencia de una terapia efectiva y lleva a complicaciones como colangitis bacteriana, hipertensión portal, cirrosis hepática e insuficiencia hepática, además la CEP se considera una entidad premaligna con mayor riesgo de presentar cáncer de vesícula biliar, colorrectal y

pancreático⁴, por lo que requieren de un seguimiento más estrecho.

Colangitis esclerosante primaria de pequeños ductos

Es una variante de la CEP más rara y con un curso más benigno, con una incidencia de 0.15 por cada 100,000 habitantes^{4,5}. Se desconoce si la CEP de pequeños ductos es una forma temprana de la CEP de grandes ductos o clásica (descrita previamente), sin embargo, ambas entidades comparten aspectos fisiopatológicos y genes de susceptibilidad de HLA⁶. Un porcentaje de pacientes con CEP de pequeños ductos progresará a CEP clásica, esto puede presentarse en el 7.1 al 22.9%⁷⁻⁹. La prevalencia de EII en la CEP de pequeños ductos es del 80%, siendo la más común la CUCI (78%), seguida de la EC (21%) y rara vez colitis indeterminada (1%)⁹.

La presentación clínica de la CEP de pequeños ductos es similar a la CEP clásica, hasta el 50% es asintomática⁸. La diferencia importante entre ambas variantes es la ausencia de anomalías en la CRM, la cual se observa sin alteraciones en la CEP de pequeños ductos. La presencia de un patrón colestásico en las pruebas de función hepática más un estudio de imagen normal debe llevar a sospechar de esta entidad, y el diagnóstico definitivo se realizará con biopsia hepática.

La CEP de pequeños conductos es una patología benigna, con poca o nula incidencia de CCR y colangiocarcinoma, además la progresión de la enfermedad es menor y la supervivencia es mejor que en aquellos con CEP clásica^{8,9}. El tratamiento definitivo sigue siendo el trasplante hepático, sin embargo este no es necesario en todos los pacientes debido a que la progresión a cirrosis hepática es menor⁴.

Colangitis por IgG4

La colangitis por inmunoglobulina (Ig) G4 es una enfermedad de la vía biliar asociada a una enfermedad por IgG4. Estas son un grupo de patologías caracterizadas por la infiltración de células plasmáticas IgG4+, las cuales pueden causar fibrosis y flebitis en el órgano afectado, además de niveles séricos elevados de esta Ig³. La colangitis por IgG4 es indistinguible de la CEP en los estudios de imagen, pero sus características histológicas son distintas, entre ellas destaca la inflamación linfoblástica de la pared de los ductos biliares^{4,10}. Hasta el momento no hay estudios que reporten la prevalencia aproximada de esta entidad con la EII, sin embargo es mucho menor que en la CEP. La colangitis por IgG4 se asocia de manera frecuente a la HAI¹¹. Una característica diferencial importante de la colangitis por IgG4 es que responde de manera favorable a los esteroides¹⁰.

Colangitis biliar primaria

La colangitis biliar primaria (CBP) es una afectación hepatobiliar caracterizada por la destrucción granulomatosa de la vía biliar de pequeño calibre intrahepática, que lleva a fibrosis y cirrosis¹². Es más común en mujeres, con una proporción 10:1, se manifiesta más comúnmente después de los 40 años y puede estar relacionada hasta en el 55% con enfermedades autoinmunes como tiroiditis de Hashimoto, síndrome de Sjögren y fenómenos de Raynaud^{12,13}. Existen muy pocos reportes de la asociación de CBP con la EII, pero se ha documentado que es más común en coexistencia con la CUCI, sobre todo con actividad colónica izquierda, en hombres jóvenes, y se diagnostica en etapas más tempranas de la enfermedad^{4,11,14}.

La presentación clínica de la CBP es similar a la de la CEP, así como también los hallazgos laboratoriales. A diferencia de la CEP, en la CBP los anticuerpos juegan un papel importante en el diagnóstico, donde el 95% de los pacientes tienen anticuerpos antimitocondriales (AMA) positivos, 50% ANA y niveles altos de IgM^{13,15}. Una diferencia importante con el resto de las patologías hepatobiliares es que la CBP responde de manera favorable al ácido ursodesoxicólico en el 60% de los pacientes, lo que permite una mayor supervivencia libre de trasplante comparado con quienes no reciben tratamiento.

Hepatitis autoinmune

La HAI es una enfermedad inmunomediada caracterizada por inflamación hepatocelular, necrosis y progresión a cirrosis⁹. Se reporta una prevalencia de HAI en pacientes

con EII del 16%, de las cuales el 42% estaban relacionadas a un síndrome de sobreposición con CEP; esta coexistencia es más común en niños y adultos jóvenes y tiene un mejor pronóstico que la CEP sola^{9,11,15}. La relación de HAI con CEP en pacientes con EII está bien documentada, por lo que se recomienda que en todos los pacientes con EII que tengan diagnóstico de HAI se descarte CEP⁹. El curso de la CUCI con coexistencia de HAI puede ser más recurrente, con mayor extensión y necesidad de proctocolectomía¹¹.

Las manifestaciones clínicas pueden ir desde asintomática, hasta insuficiencia hepática aguda y cirrosis¹⁶. Se debe sospechar de HAI cuando se presenten alteraciones en las pruebas de función hepática con un patrón hepatobiliar (elevación de transaminasas) y una vez que se hayan descartado otras etiologías más comunes como lesión hepática por fármacos y hepatitis virales, entre otras. Otros hallazgos característicos de la HAI son la elevación de IgG4, anticuerpos como ANA, SMA y anti hígado-riñón⁹. La presencia de p-ANCA positivos pudiera presentarse en caso de coexistencia con CEP¹⁶. El tratamiento de la HAI se basa en la inducción a la remisión con corticosteroides y en el mantenimiento con azatioprina (AZA)¹⁶.

ENFERMEDAD POR HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICA

La enfermedad por hígado graso no alcohólica o metabólica (EHGNA o MALFD) es la enfermedad hepática más común en el mundo y está asociada a alteraciones metabólicas como la diabetes *mellitus*, hipertensión, obesidad, resistencia a la insulina y síndrome metabólico¹⁷. La EHGNA va desde la forma benigna de hígado graso hasta esteatohepatitis, las cuales pueden progresar hasta llegar a fibrosis y cirrosis¹⁷. La prevalencia en pacientes con EII parece ser igual que en el resto de la población, siendo esta la manifestación hepatobiliar más común de dicha entidad, alcanzando hasta el 40%, y no se han encontrado diferencias significativas en cuanto a su prevalencia en EC o CUCI^{7,18,19}.

A pesar de que se estima una prevalencia similar al resto de la población, se encontró que las variables de síndrome metabólico (diabetes, hipertensión, dislipidemia y obesidad) son menores en los pacientes con EII y EHGNA comparado con aquellos que solo presentan esta última, además de una presentación de la enfermedad en pacientes más jóvenes, con menor índice de masa corporal (IMC), menor perímetro abdominal y niveles de colesterol vinculado a lipoproteínas de alta densidad más elevados¹⁹. Por otro lado, la actividad de la enfermedad, su duración y antecedente de cirugía se asociaron a esteatosis hepática, por lo que se postula que los pacientes con

El EII tienen riesgo elevado de presentar MAFLD con menos variables de síndrome metabólico y que el grado de actividad de la enfermedad, la cual es un subgrupo de mayor inflamación, y la duración de esta se asocian a mayor prevalencia de EGHNA^{18,19}.

También se reportó que la edad mayor, hipertensión, obesidad, diabetes *mellitus* tipo 2, el uso de metotrexato (MTX), la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico están asociados a la presencia de EGHNA en estos pacientes^{18,19}, planteando así que su etiología en pacientes con EII puede dividirse en aquella combinada con el síndrome metabólico y asociada a los propios factores con la enfermedad como disbiosis, inflamación crónica, alteración de la barrera epitelial y fármacos⁷.

La presencia de EGHNA se asocia a mayor riesgo de presentar lesión hepática inducida por fármacos⁷, por lo que el empleo de varios medicamentos como suele ocurrir en el manejo de la EII aunado al riesgo que presentan los pacientes puede agravar la hepatopatía. Se postula que los esteroides pueden aumentar el riesgo de EGHNA al desencadenar la aparición o exacerbación de las variables del síndrome metabólico como la resistencia a la insulina y la hiperglucemia²⁰.

LESIÓN HEPÁTICA INDUCIDA POR FÁRMACOS

El manejo de los pacientes con EII puede ser bastante extenso en cuanto a la cantidad de fármacos utilizados al mismo tiempo, sobre todo durante los episodios de actividad de la enfermedad. En general, el riesgo de lesión hepática de los medicamentos utilizados para el manejo de esta enfermedad es bajo⁹, sin embargo algunos de ellos pueden ser más hepatotóxicos que otros, por esto es crucial conocer sus posibles efectos en la función hepática.

Aminosalicilatos

Los aminosalicilatos son los fármacos más utilizados en la CUIC. A este grupo pertenecen la mesalazina y la sulfasalazina, donde esta última tiene más riesgo de causar lesión hepática, sin embargo el riesgo de ambas es bajo. El metabolito sulpirida de la sulfasalazina se ha relacionado con una reacción de hipersensibilidad presentada con elevación de transaminasas en los primeros dos meses del tratamiento, la cual se resuelve por completo posterior a la suspensión del fármaco⁹. Otros reportes menos frecuentes asociados a la sulfasalazina son la hepatitis fulminante y la hepatitis granulomatosa⁷.

TIOPURINAS

Las tiopurinas son fármacos ampliamente utilizados en enfermedades inmunomediadas, estos incluyen a la 6-mercaptopurina (6-MP) y AZA, siendo esta última la más utilizada en la EII. Los efectos adversos de estos medicamentos son bien reconocidos y llevan a una monitorización estrecha de los pacientes, sobre todo al inicio del tratamiento y también después del ajuste de dosis. Entre estos destacan mielosupresión, hepatotoxicidad, pancreatitis y síntomas gastrointestinales. Los efectos deletéreos de las tiopurinas llevan a la suspensión del tratamiento hasta en el 15% de los pacientes con EII²¹.

La AZA se metaboliza en 6-MP, nucleótido de 6-tioguanina y 6-metil mercaptopurina (6MMP), siendo esta última el metabolito inactivo y más hepatotóxico⁷. Un metaanálisis reportó que los niveles elevados de la 6MMP están asociados a hepatotoxicidad y leucocitopenia²¹. Esta variación en los niveles de 6MMP puede encontrarse en aquellos pacientes que se consideran hipermetiladores, donde la actividad de la tiopurina-metiltransferasa (TPMT) se encuentra aumentada y los pacientes pueden presentar niveles más elevados del metabolito, esto puede reducirse al disminuir la dosis al 75% y agregar inhibidores de la xantina oxidasa. La *Food and Drug Administration* recomienda que previo al inicio de AZA se puede optar por determinar el genotipo de la TPMT o realizarse un ensayo de su actividad en glóbulos rojos²², sin embargo esta práctica no es común en la clínica y no está disponible en México por el momento.

El daño hepático causado por las tiopurinas puede ser de tipo alérgico, presentado en el primer mes del tratamiento con *rash*, astenia, adinamia, fiebre, dolor abdominal y hepatitis, mientras que una reacción idiosincrática al fármaco se presenta en los primeros tres meses del tratamiento con daño colestásico²².

Metotrexato

El MTX es un fármaco utilizado en la EC. Los principales efectos adversos son los síntomas gastrointestinales, mielosupresión y hepatotoxicidad. El uso de MTX se ha atribuido a daño hepatocelular, presentándose en el 24% como elevación de las transaminasas, sobre todo en los primeros meses del tratamiento. Por lo tanto, todo paciente que se encuentra bajo su uso debe someterse a monitorización con pruebas de función hepática; se recomienda su medición a las 4-6 semanas de su inicio y cada vez que se aumente la dosis. Los factores de riesgo para presentar lesión por MTX son la obesidad, el consumo de alcohol y la diabetes^{23,24}, por lo que es importante

modificar estos factores de riesgo en los pacientes candidatos a la terapia con este medicamento. Por otro lado, la administración concomitante con ácido fólico disminuye el riesgo de daño hepático.

Las alteraciones hepáticas que pueden asociarse al uso de MTX son necrosis, colestasis, hiperplasia nodular regenerativa y EHGNA²².

Biológicos

Anti-factor de necrosis tumoral alfa

La terapia biológica anti-factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) fueron los primeros biológicos estudiados y aprobados para la EII, por lo tanto, la experiencia en el manejo de la enfermedad y en los efectos adversos es mayor comparada con el resto de los biológicos. La mayoría de la evidencia en cuanto a la hepatotoxicidad se ha documentado con el infliximab, el cual fue el primer anti-TNF en ser aprobado para EII. Una cohorte de 1,753 pacientes con EII que utilizaban terapia biológica reportó que el 6% presentaron elevación de transaminasas²⁵, por lo regular esta elevación suele ser leve y transitoria posterior a la suspensión del tratamiento²⁶. Se ha reportado que el daño hepático asociado a estos medicamentos es más frecuente en pacientes con un IMC más elevado, esteatosis hepática y con mayor duración de la enfermedad²⁶. La hepatitis asociada a los anti-TNF- α parece estar asociada a un trasfondo inmunomediado desencadenado por el fármaco; en la literatura se han reportado casos de HAI asociada a infliximab²⁷.

Vedolizumab

El vedolizumab (VDZ) es el único biológico antiintegrina aprobado actualmente para inducción a la remisión y mantenimiento tanto para CUCI como para EC. La incidencia de daño hepático del VDZ es anecdótica, hasta la fecha se han reportado cuatro casos de colestasis inducida por este y un caso de daño hepatocelular, donde todos fueron resueltos con la discontinuación del tratamiento^{28,29}. En los estudios fase III de VDZ se reportó en total una elevación del 2% de las enzimas hepáticas³⁰.

Ustekinumab

El ustekinumab es un biológico inhibidor de las interleucinas 12 y 23, actualmente autorizado tanto para CUCI como para EC. Hasta la fecha existen muy pocos reportes

de daño hepático inducido por este biológico. Un estudio retrospectivo en 44 pacientes con psoriasis reportó elevación moderada de transaminasas en seis de ellos³¹. Existe un caso de la literatura de HAI inducida por ustekinumab en una paciente con CUCI³².

HEPATITIS VIRALES

Se estima que 250 millones de personas en el mundo tienen infección crónica por virus de hepatitis B (VHB)³³ y aunque el riesgo de contagio de hepatitis viral en pacientes con EII es igual al del resto de la población, el riesgo de la reactivación de la enfermedad es mayor. La reactivación de la infección por VHB se da un estado de inmunosupresión, ya sea propia del huésped y causada por inmunosupresores como los glucocorticoides y los biológicos, ambas terapias ampliamente utilizadas en el manejo de la EII. Debido a esto las guías internacionales recomiendan el tamizaje con serología para VHB en todos los pacientes con EII al momento del diagnóstico y antes de la terapia inmunosupresora³⁴, así como también la vacunación para todos los pacientes con un estado serológico no protector (niveles de anticuerpos anti-antígeno de superficie < 10 mUI/ml).

El riesgo de reactivación con la terapia inmunosupresora para VHC es bajo⁹.

CONCLUSIONES

La prevalencia de las manifestaciones hepatobiliares asociadas a EII varía dependiendo de la serie reportada, siendo la más frecuente el hígado graso no alcohólico o metabólico y con el curso clínico más agresivo, la CEP. Las manifestaciones hepatobiliares suelen tener un curso asintomático y pueden presentarse en estadios más avanzados como la cirrosis, por eso se recomienda realizar tamizaje a todos los pacientes con pruebas de función hepática como parte de sus estudios de seguimiento en cada consulta, con la finalidad de detectar alteraciones y poder abordarse de manera oportuna.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fousekis FS, Theopistos VI, Katsanos KH, Tsianos EV, Christodoulou DK. Hepatobiliary manifestations and complications in inflammatory bowel disease: A review. *Gastroenterology Res.* 2018;11(2):83-94.
2. Yamamoto-Furusho JK, Sánchez-Ororio M, Uribe M. Prevalence and factors associated with the presence of abnormal function liver tests in patients with ulcerative colitis. *Ann Hepatol.* 2010;9(4):397-401.

3. Dyson JK, Beuers U, Jones DEJ, Lohse AW, Hudson M. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet*. 2018;391(10139):2547-59.
4. Rojas-Feria M, Castro M, Suárez E, Ampuero J, Romero-Gómez M. Hepatobiliary manifestations in inflammatory bowel disease: the gut, the drugs and the liver. *World J Gastroenterol*. 2013;19(42):7327-40.
5. Ricciuto A, Kamath BM, Griffiths AM. The IBD and PSC phenotypes of PSC-IBD. *Curr Gastroenterol Rep*. 2018;20(4):16.
6. Karlsen TH, Folseraas T, Thorburn D, Vesterhus M. Primary sclerosing cholangitis - a comprehensive review. *J Hepatol*. 2017;67(6):1298-323.
7. Núñez FP, Castro F, Mezzano G, Quera R, Diaz D, Castro L. Hepatobiliary manifestations in inflammatory bowel disease: A practical approach. *World J Hepatol*. 2022;14(2):319-37.
8. Nguyen CM, Kline KT, Stevenson HL, Khan K, Parupudi S. Small duct primary sclerosing cholangitis: A discrete variant or a bridge to large duct disease, a practical review. *World J Hepatol*. 2022;14(3):495-503.
9. Mazza S, Soro S, Verga MC, Elvo B, Ferretti F, Cereatti F, et al. Liver-side of inflammatory bowel diseases: Hepatobiliary and drug-induced disorders. *World J Hepatol*. 2021;13(12):1828-49.
10. Drazilova S, Veseliny E, Lenartova PD, Drazilova D, Gazda J, Grgurevic I, et al. IgG4-related sclerosing cholangitis: Rarely diagnosed, but not a rare disease. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2021;2021:1959832.
11. Gaspar R, Branco CC, Macedo G. Liver manifestations and complications in inflammatory bowel disease: A review. *World J Hepatol*. 2021;13(12):1956-67.
12. Cazzagon N, Floreani A. Primary biliary cholangitis: treatment. *Curr Opin Gastroenterol*. 2021;37(2):99-104.
13. Sarcognato S, Sacchi D, Grillo F, Cazzagon N, Fabris L, Cadamuro M, et al. Auto-immune biliary diseases: primary biliary cholangitis and primary sclerosing cholangitis. *Pathologica*. 2021;113(3):170-84.
14. Fousekis FS, Theopistos VI, Katsanos KH, Tsianos EV, Christodoulou DK. Hepatobiliary manifestations and complications in inflammatory bowel disease: A review. *Gastroenterology Res*. 2018;11(2):83-94.
15. Laschtowitz A, de Veer RC, van der Meer AJ, Schramm C. Diagnosis and treatment of primary biliary cholangitis. *United European Gastroenterol J*. 2020;8(6):667-74.
16. Mieli-Vergani G, Vergani D, Czaja AJ, Manns MP, Krawitt EL, Vierling JM, et al. Autoimmune hepatitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18017.
17. Pouwels S, Sakran N, Graham Y, Leal A, Pintar T, Yang W, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss. *BMC Endocr Disord*. 2022;22(1):63.
18. Zou ZY, Shen B, Fan JG. Systematic review with meta-analysis: Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25(11):1764-72.
19. Sartini A, Gitto S, Bianchini M, Verga MC, Di Girolamo M, Bertani A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease phenotypes in patients with inflammatory bowel disease. *Cell Death Dis*. 2018;9(2):87.
20. Yang M, Ma F, Guan M. Role of steroid hormones in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *Metabolites*. 2021;11(5):320.
21. Sousa P, Estevinho MM, Dias CC, Ministro P, Kopylov U, Danese S, et al. Thiopurines' metabolites and drug toxicity: A meta-analysis. *J Clin Med*. 2020;9(7):2216.
22. Marinaki AM, Arenas-Hernandez M. Reducing risk in thiopurine therapy. *Xenobiotica*. 2020;50(1):101-9.
23. Shamberg L, Vaziri H. Hepatotoxicity of inflammatory bowel disease medications. *J Clin Gastroenterol*. 2018;52(8):674-84.
24. Ezhilarasan D. Hepatotoxic potentials of methotrexate: Understanding the possible toxicological molecular mechanisms. *Toxicology*. 2021;458:152840.
25. Shelton E, Chaudrey K, Sauk J, Khalili H, Masia R, Nguyen DD, et al. New onset idiosyncratic liver enzyme elevations with biological therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41:972-9.
26. Hernandez N, Bessone F. Hepatotoxicity induced by biological agents: Clinical features and current controversies. *J Clin Transl Hepatol*. 2022;10(3):486-95.
27. Jenkins A, Austin A, Hughes K, Sadowski B, Torres D. Infliximab-induced autoimmune hepatitis. *BMJ Case Rep*. 2021;14(5):e239944.
28. Mascarenhas Saraiva M, Ribeiro T, Dias E, Lopes JL, Cardoso H, Macedo G. Vedolizumab-induced liver injury. *GE Port J Gastroenterol*. 2020;28(6):410-5.
29. Stine JG, Wang J, Behm BW. Chronic cholestatic liver injury attributable to vedolizumab. *J Clin Transl Hepatol*. 2016;4(3):277-80.
30. Stine JG, Wang J, Behm BW. Chronic cholestatic liver injury attributable to vedolizumab. *J Clin Transl Hepatol*. 2016;4(3):277-80.
31. Magri S, Chessa L, Demurtas M, Cabras F, Mocci G. Review article: safety of new biologic agents for inflammatory bowel disease in the liver. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021;33(5):623-30.
32. Samah AS, Ruth T, Roua K, Louis VR. Ustekinumab-induced autoimmune hepatitis: a case report. *Pan Afr Med J*. 2023;44:44.
33. Shi Y, Zheng M. Hepatitis B virus persistence and reactivation. *BMJ*. 2020;370:m2200.
34. Kucharzik T, Ellul P, Greuter T, Rahier JF, Verstockt B, Abreu C, et al. ECCO Guidelines on the prevention, diagnosis, and management of infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2021;15(6):879-913.

CAPÍTULO 20

Hepatitis autoinmune y síndromes de sobreposición en enfermedad inflamatoria intestinal

Alma Liliana Kuljacha Gastélum

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades autoinmunes hepáticas mejor caracterizadas incluyen la hepatitis autoinmune (HAI), la colangitis biliar primaria (CBP) y la colangitis esclerosante primaria (CEP). Son enfermedades con un componente inmunomediado que ocasionan inflamación crónica en los hepatocitos y/o colangiocitos, con la consecuente fibrosis y riesgo de evolución a cirrosis y cáncer hepatobiliar. Su asociación con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se ha descrito desde hace algunas décadas, siendo la CEP la más frecuente.

FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología de estas asociaciones no está del todo entendida, ya que se involucran factores genéticos, ambientales, inmunomediados e intestinales que juegan un rol en el desarrollo de estas. La hipótesis del mimetismo molecular postula que microorganismos con epítopes que son estructuralmente similares a componentes propios celulares pueden desencadenar una respuesta inmunitaria con promiscuidad interespecie, proponiéndose varios desencadenantes o *triggers* infecciosos que se han asociado con CBP, CEP y EII. La preexistencia de EII se ha relacionado con el desarrollo de manifestaciones extraintestinales por medio de estas respuestas inmunitarias antígeno-específicas del intestino hacia un sitio extraintestinal o a un evento inflamatorio independiente que es iniciado o perpetuado por factores genéticos o ambientales en el huésped. Las bacterias pueden translocarse por medio de la pérdida de la barrera epitelial intestinal y producir una repuesta inmunitaria adaptativa que es indistinguible de epítopes bacterianos en otros sitios extraintestinales¹. La absorción de endotoxinas bacterianas y translocación bacteriana hacia la circulación portal, a través de un intestino crónicamente inflamado, con una constante interacción del eje intestino-hígado, explica en

parte la patogénesis. Estas bacterias pueden llevar a la progresión hacia enfermedad hepática del tracto biliar mediante la respuesta del Th17 en el colon y el hígado. Las alteraciones en la función metabólica microbiana tienen un rol potencial en la influencia sobre la señalización inmunitaria en sitios extraintestinales. Se cree que los antígenos derivados de las bacterias intestinales son blancos pivotaes para las células T efectoras en EII, y el transporte de los antígenos al hígado pueden activar células localizadas mediante interacción con $\alpha 4 \beta 7$ -MAdCAM-1 y otras vías².

Finalmente, existen asociaciones genéticas dentro del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), antígenos leucocitarios humanos (HLA)-B8, HLA-DRB3*0101, HLA-DRB*0301 y HLA-DRB1*0401, que confieren mayor riesgo de desarrollo de enfermedades autoinmunes, las cuales se solapan entre las enfermedades autoinmunes hepáticas y la EII. Estudios de asociación de genoma completo han encontrado también genes no asociados al CMH relacionados con la alteración en la activación del sistema inmunitario, tanto en enfermedades hepáticas como intestinales autoinmunes^{3,4}. Por lo anterior, existe evidencia de que ambas enfermedades comparten, por lo menos en parte, un mecanismo común dentro de su fisiopatología.

ASPECTOS CLÍNICOS DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD AUTOINMUNE HEPÁTICA ASOCIADA A ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

La mayoría de los pacientes con EII y enfermedades autoinmunes hepáticas son portadores de colitis ulcerativa crónica inespecífica (CUCI) (88.9%), se asocian a CEP en el 60-80% de los casos y predomina el sexo masculino. En los pacientes en los que la enfermedad hepática es diferente a la CEP, como en el caso de la HAI, el predominio es ligeramente mayor entre las mujeres. La enfermedad

hepática precede al diagnóstico de EII en el 45% de los casos, mientras que es concomitante en el 15% de los pacientes. Entre los pacientes con CUCI, aproximadamente el 80% tienen pancolitis y solo el 8% proctitis. De los pacientes con enfermedad de Crohn, más del 80% tienen afectación colónica⁵.

Hepatitis autoinmune

La HAI es una enfermedad hepática crónica que se caracteriza por hipergammaglobulinemia, autoanticuerpos circulantes, asociación a HLA DR3 y DR4, hepatitis de interfase a nivel histológico y una respuesta favorable al uso de inmunosupresión. La HAI ocurre en todos los grupos etarios y étnicos y sus manifestaciones varían entre las razas. Los hispanos suelen tener una enfermedad más agresiva, con presencia de cirrosis a la presentación en forma más frecuente. El 70 al 95% son mujeres y tiene una presentación dual entre los 10-30 años y los 40 y 60 años. La concurrencia con otras enfermedades autoinmunes ocurre hasta en el 14 al 44%, siendo la asociación con EII de las menos frecuentes, reportándose entre el 0.2 y el 0.3%⁶.

Un estudio reciente realizado entre 3,684 pacientes encontró que aquellos portadores de EII tenían una mayor prevalencia de HAI que la población general, con un riesgo relativo de 7.8 para hombres y 17.9 para mujeres. Los pacientes tenían más frecuentemente falla a tratamiento de la enfermedad hepática y desarrollo de cirrosis⁷. La enfermedad intestinal también suele ser más refractaria, con mayor necesidad de escalar la terapia inmunosupresora, por lo que se debe considerar un abordaje más agresivo inicial que en pacientes sin HAI⁸.

En un estudio realizado en Portugal donde evaluaron biopsias hepáticas de pacientes con EII y alteración de la bioquímica hepática por más de seis meses, en el 12.9% de los pacientes se diagnosticó HAI. La mayoría se presentaron con patrón hepatocelular, pero también se observó patrón mixto o colestásico. En dos pacientes se observó asociación con el uso de infliximab, los cuales presentaron resolución tras la suspensión de este⁹.

Colangitis biliar primaria

La CBP es una enfermedad colestásica crónica que se asocia a colangitis destructiva no supurativa, elevación de enzimas colestásicas (fosfatasa alcalina y gamma-glutamil transpeptidasa) así como a la presencia de anticuerpos antimitocondriales positivos en el 95% de los casos. Su asociación a EII es infrecuente y los datos disponibles se

limitan a reportes de casos. Por lo anterior, no se ha logrado establecer una asociación sólida entre ambas entidades clínicas.

En una de las series más grandes reportadas por Liberal et al., se incluyeron seis pacientes con diagnóstico histológico de CBP de un total de 151 pacientes portadores de EII (prevalencia del 3.9%), cinco mujeres y un hombre. El 50% de los pacientes tenían diagnóstico de CUCI y el resto enfermedad de Crohn¹⁰. Todos los pacientes se presentaron con colestasis y tenían anticuerpos antimitocondriales positivos. En todos los pacientes la enfermedad intestinal precedió a la hepática con una media de 7.1 años (rango: 1.1-22.3). De los pacientes con CUCI, dos tenían colitis izquierda y uno pancolitis. Todos los pacientes con enfermedad de Crohn tenían afectación ileal. Todos los pacientes fueron tratados con ácido ursodesoxicólico (UDCA) y presentaron respuesta bioquímica completa. Aunque el número de pacientes reportado es bajo, parece indicar que no hay un cambio en la historia de la enfermedad entre ambas debido a su asociación, a diferencia de lo observado en CUCI.

En otros reportes se ha observado una mayor asociación con CUCI que con enfermedad de Crohn, mayor prevalencia en hombres y edad más temprana de aparición en la EII, pero los datos no han sido consistentes entre los diferentes estudios^{11,12}.

Síndromes de sobreposición

Algunos pacientes dentro del espectro de la HAI se presentan en forma simultánea o consecutiva con características clínicas, bioquímicas y/o serológicas de CBP o CEP, lo que se conoce como síndromes de sobreposición. Su patogénesis es incierta, pueden ser variantes de la HAI clásica, estados transicionales en la evolución de la CBP o CEP o pueden ser dos entidades diferentes que se presentan en un mismo individuo.

En adultos con EII y HAI, los síndromes de sobreposición pueden ser más comunes que en EII con HAI sola. La frecuencia de estos síndromes ha condicionado la recomendación de considerar la realización de colangiografía en pacientes con HAI/EII, especialmente en aquellos con datos de colestasis, en la ausencia de anticuerpos antimitocondriales, y en los no respondedores a terapias convencionales⁸.

La asociación de CEP con HAI, conocida también como colangitis esclerosante autoinmune, es una forma de colangitis esclerosante que tiene características inmunológicas e histológicas de HAI. A diferencia del síndrome de sobreposición de CBP/HAI, no hay unos criterios claramente establecidos. Su presentación es predominantemente en niños

y adultos jóvenes, con una prevalencia entre el 7 y 14%¹³ y una asociación con EII en el 60 a 90%¹⁴. Varios autores incluso sugieren que se trata de una entidad única e independiente. En estudios realizados con cápsula endoscópica se ha observado que hasta una tercera parte de los pacientes con CEP/HAI muestran afectación de la mucosa intestinal en forma de erosiones y/o úlceras en íleon distal. Además, se ha reportado una extensa infiltración por células plasmáticas a nivel intestinal, sugestivo de afectación intestinal secundaria a la enfermedad autoinmune hepática¹⁵.

En una revisión sistemática reciente por Ballotin et al., estos encontraron 109 casos reportados con *overlap* CEP/HAI, de los cuales el 44.4% tenían diagnóstico de EII, el 27.6% de enfermedad de Crohn, el 68% de CUCI y el 6.38% indeterminada. La presentación clínica más común fue la ictericia seguida de fatiga y dolor abdominal. El 81% tenían CEP de grandes conductos y el 15.7% cirrosis al diagnóstico. En cuanto a la evolución, se reportó buena respuesta al tratamiento combinado esteroide/azatioprina/UDCA. Se observó una peor supervivencia libre de trasplante que en pacientes solo portadores de HAI, mientras que los resultados postrasplante fueron similares a los pacientes sin esta sobreposición con EII¹⁶.

No se han reportado en la literatura casos de sobreposición CBP/HAI en asociación con CUCI.

TRASPLANTE HEPÁTICO

Se ha descrito una mayor prevalencia de EII *de novo* postrasplante en pacientes con enfermedades hepáticas autoinmunes comparadas con población general (206 vs. 20 nuevos casos por 100,000 personas/año). Se cree que esto último puede deberse a la alteración de la regulación del sistema inmunitario por el injerto, mientras que el rol que juega la inmunosupresión no se encuentra bien descrito. Se ha teorizado que las alteraciones de la microbiota intestinal que ocurren secundarias al uso de los fármacos inmunosupresores exponen a la mucosa a diferentes antígenos, jugando un papel en la fisiopatología de esta asociación¹⁷.

CONSIDERACIONES ESPECIALES EN EL TRATAMIENTO

El tratamiento de las enfermedades hepáticas e intestinales se deberá llevar a cabo con base en las recomendaciones de las asociaciones internacionales y va más allá del alcance de este capítulo. Sin embargo, existen algunas consideraciones a hacer notar en pacientes en que coexisten ambas patologías.

En cuanto a la hepatotoxicidad de los principales fármacos no biológicos utilizados para EII, los aminosalicilatos rara vez se asocian a daño hepático. La azatioprina y la 6-mercaptopurina son metabolizados por la xantina oxidasa y la tiopurina metiltransferasa, y pueden causar hasta en el 20% de los casos hepatotoxicidad con patrón colestásico debido a la acumulación intracelular por disminución de la actividad esta enzima. Además, las tiopurinas se han asociado también con daño endotelial, favoreciendo enfermedades venooclusivas, hiperplasia nodular regenerativa y peliosis hepática. Sin embargo no se ha demostrado que estos efectos sean más frecuentes en pacientes con EII asociada a enfermedades hepáticas autoinmunes. Se ha evaluado la efectividad y seguridad del uso de anticuerpos monoclonales contra el factor de necrosis tumoral alfa, infliximab, en pacientes con CEP/EII. No se encontró evidencia de que el infliximab fuera efectivo para CEP, pero tampoco se encontraron efectos adversos importantes. Otro estudio de la Clínica Mayo evaluó en forma retrospectiva el uso de infliximab y adalimumab en pacientes con CEP/EII, encontrando una mejoría en la bioquímica hepática entre los 6 a 14 meses del uso con adalimumab, mientras que no hubo mejoría con infliximab. Por otro lado, el infliximab puede ocasionar daño colestásico o hepatocelular con características autoinmunes, el cual generalmente mejora con su suspensión y el uso de esteroides. El adalimumab, el golimumab, el certolizumab pegol y el vedolizumab también se han asociado a tasa bajas de elevación de transaminasas durante su uso. A pesar del potencial hepatotóxico de los medicamentos biológicos, son en general bien tolerados y seguros en este subgrupo de pacientes^{18,19}.

CONCLUSIONES

Los pacientes con enfermedades autoinmunes hepáticas y EII comparten mecanismos fisiopatológicos similares y muestran una evolución diferente de la enfermedad. La asociación de HAI con EII influye en forma negativa en ambas enfermedades, ocasionando más refractariedad a tratamiento y evolución a cirrosis. La CBP no tiene una asociación clara, mientras que los síndromes de sobreposición son más frecuentes en pacientes portadores de EII.

BIBLIOGRAFÍA

1. Min J, Hee J. Pathogenesis and clinical perspectives of extraintestinal manifestations in inflammatory bowel diseases. *Intest Res.* 2020;18(3):249-64.
2. Shen Y, Zhu H, Zhou L, Zheng Y, Zhang Z, Xie Z, et al. Inflammatory bowel disease and extraintestinal manifestations: What role does microbiome play? *Engineered Regeneration.* 2023;4:337-48.

3. Lopes S, Andrade P, Conde S, Liberal R, Dias CC, Fernandes S, et al. Looking into enteric virome in patients with IBD: defining guilty or innocence? *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23:1278-84.
4. Mells GF, Floyd JA, Morley KI, Cordell HJ, Franklin CS, Shin SY, et al. Genome-wide association study identifies 12 newsusceptibility loci for primary biliary cirrhosis. *Nat Genet*. 2011;43:329-32.
5. Rocha HC, Vilela EG. Clinical aspects and prognosis of patients with inflammatory bowel disease associated with autoimmune liver diseases. *Gastroenterol Hepatol*. 2022;45(2):83-90.
6. Mack CL, Adams D, Assis DN, Kerker N, Manns MP, Mayo MJ, 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*. 2020;72(2):671-722.
7. Voss J, Schneider CV, Kleinjans M, Bruns T, Trautwein C, Strand P. Hepatobiliary phenotype of individuals with chronic intestinal disorders. *Sci Rep*. 2021;11(1):19954.
8. DeFilippis EM, Kumar S. Clinical presentation and outcomes of autoimmune hepatitis in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 2015;60(10):2873-80.
9. Dias E, Andrade P, Lopes S, Gonçalves R, Cardoso P, Gaspar R, et al. Liver biopsy in inflammatory bowel disease patients with sustained abnormal liver function tests: a retrospective single-center study. *Ann Gastroenterol*. 2023;36(1):54-60.
10. Liberal R, Gaspar R, Lopes S, Macedo G. Primary biliary cholangitis in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2020;44(1):e5-e9.
11. Xiao WB, Liu YL. Primary biliary cirrhosis and ulcerative colitis: a case report and review of literature. *World J Gastroenterol*. 2003;9:878-80.
12. Jang HJ, Kim GS, Eun CS, Kae SH, Jang WY, Lee J. Development of primary biliary cirrhosis in a patient with Crohn's disease: a case report and review of the literature. *Dig Dis Sci*. 2005;50:2335-7.
13. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2015;63(4):971-1004.
14. Gregorio GV, Portmann B, Karani J, Harrison P, Donaldson PT, Vergani D, et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. *Hepatology*. 2001;33(3):544-53.
15. Li H, Shu H, Tian F. Distinct entity of inflammatory bowel disease in autoimmune sclerosing cholangitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2021;27(10):e125-e127.
16. Ballotin VR, Bigarella LG, Riva F, Onzi G, Balbinot RA, Balbinot SS, et al. Primary sclerosing cholangitis and autoimmune hepatitis overlap syndrome associated with inflammatory bowel disease: A case report and systematic review. *World J Clin Cases*. 2020;8(18):4075-93.
17. Wörns MA, Lohse AW, Neurath MF, Croxford A, Otto G, Kreft A, et al. Five cases of *de novo* inflammatory bowel disease after orthotopic liver transplantation. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:1931-7.
18. Tse CS, Loftus EV Jr, Raffals LE, Gossard AA, Lightner AL. Effects of vedolizumab, adalimumab and infliximab on biliary inflammation in individuals with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48:190-5.
19. Hedin CRH, Sado G, Ndegwa N, Lytvyak E, Mason A, Montano-Loza A, et al. Effects of Tumor Necrosis Factor Antagonists in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(10):2295-304.e2.

CAPÍTULO 21

Interpretación de panel viral para hepatitis B y C

Ana Delfina Cano Contreras

INTRODUCCIÓN

Las hepatitis virales B y C representan un problema mundial y nacional de salud pública debido a que la infección crónica es asintomática y genera daño hepático crónico con fibrosis, cirrosis y carcinoma hepatocelular; por ende, mayor riesgo de mortalidad por causa hepática. En el 2015 se estimó que 257 millones de personas son portadores del virus de hepatitis B (VHB) y 71 millones de virus de hepatitis C (VHC). Aunque los programas de vacunación para VHB y el plan global de erradicación de VHC han logrado disminuir el número de infecciones crónicas, estas infecciones aún representan una de las primeras causas de enfermedad hepática crónica y mortalidad. Es por ello que el diagnóstico serológico es de vital importancia para establecer tratamiento oportuno y evitar complicaciones¹.

HEPATITIS B

El virus de la hepatitis B es un ADN (ácido desoxirribonucleico) virus que pertenece a la familia *Hepadnaviridae*. El ciclo de replicación viral comienza en el núcleo de los hepatocitos, donde el ADN circular relajado se convierte en ADN circular covalente cerrado (ADNccc), que se transcribe a ARN pregenómico y ARN mensajero (ARNm), el primero, por medio transcripción inversa, sirve de plantilla para el ADN viral y el ARNm produce proteínas virales. La transmisión es por el contacto con sangre o fluidos corporales contaminados (contacto sexual, tatuajes, perforaciones, compartiendo jeringas o contaminación vertical de la madre al recién nacido). Puede comportarse como una infección aguda de corto plazo y síntomas variables o incluso asintomática con posterior resolución o evolución a la cronicidad. La manera más efectiva para su prevención es la vacunación.

De acuerdo con las recomendaciones de la Asociación Americana para el estudio de las enfermedades hepáticas (AASLD) y la Asociación Europea para el Estudio del

hígado (EASL), la búsqueda de hepatitis B se recomienda en los siguientes grupos de población:

- Personas nacidas en países de alta prevalencia, es decir, > 2% de seroprevalencia del anticuerpo contra el antígeno de superficie de la hepatitis B (anti-HBs).
- Mujeres embarazadas.
- Personas que requieren inicio de terapia inmunosupresora.
- Personas consideradas como de alto riesgo (recién nacidos de madres con anti-HBs positivo, hombres que tiene sexo con hombres, consumo de drogas intravenosas, múltiples parejas sexuales, reclusos de centros penitenciarios, hemodiálisis, trabajadores de la salud expuestos a sangre y fluidos contaminados, personas no vacunadas que viajan a países de alta prevalencia)^{2,3}.

Diagnóstico serológico

El periodo de incubación de la hepatitis B varía entre uno y seis meses, siendo el 70% de los casos asintomático, el resto puede cursar con síntomas inespecíficos como fatiga, anorexia, náuseas, malestar en el cuadrante superior derecho e ictericia, solo del 0.1 a 1% de los adultos cursan con hepatitis fulminante. El estudio serológico determina el diagnóstico y estado de la infección por VHB (Tabla 1). Los marcadores esenciales de la infección aguda son el antígeno de superficie de la hepatitis B (AgHBs), antígeno c IgM del VHB (IgM anti-HBc) y niveles elevados de ADN viral, ya que la elevación de transaminasas y síntomas clínicos no permiten hacer diagnóstico diferencial con la infección crónica. La resolución de la infección aguda se caracteriza por pérdida del AgHBs y persistencia de anti-HBs e IgG anti-HBc, aunque en algunos casos el AgHBs y anti-HBs puede no ser detectables durante el periodo de uno a seis meses posteriores a la exposición, en estos casos el diagnóstico se basa en IgM anti-HBc (Fig. 1).

Tabla 1. Virología y serología de la hepatitis B

Prueba	Interpretación	Fase de la infección
AgHBs	Marcador de infección	Diagnóstico de infección aguda Infección crónica si está presente por > 6 meses
Anti-HBc	Aparece al inicio de los síntomas en la infección aguda, persiste de por vida	Indicador de infección previa o en curso sin tiempo definido
Anti-HBs	Respuesta a vacunación o seroconversión del AgHBs	Indica inmunidad
ADN VHB	Se correlaciona con los niveles de partículas del VHB	Fase infección crónica y terapia de seguimiento
AgHBe	Marcador de replicación viral activa	Indica infectividad
Anti-HBe	Se desarrolla con la pérdida del AgHBe	Remisión de la enfermedad o inactividad Baja infectividad

ADN: ácido desoxirribonucleico; VHB: virus de hepatitis B; AgHBs: antígeno de superficie de la hepatitis B; anti-HBc: anticuerpo core de la hepatitis B; anti-HBs: anticuerpo contra el antígeno de superficie de la hepatitis B; AgHBe: antígeno e de la hepatitis B; anti-HBe: anticuerpo e de la hepatitis B.
Adaptada de Jeng et al., 2023⁴.

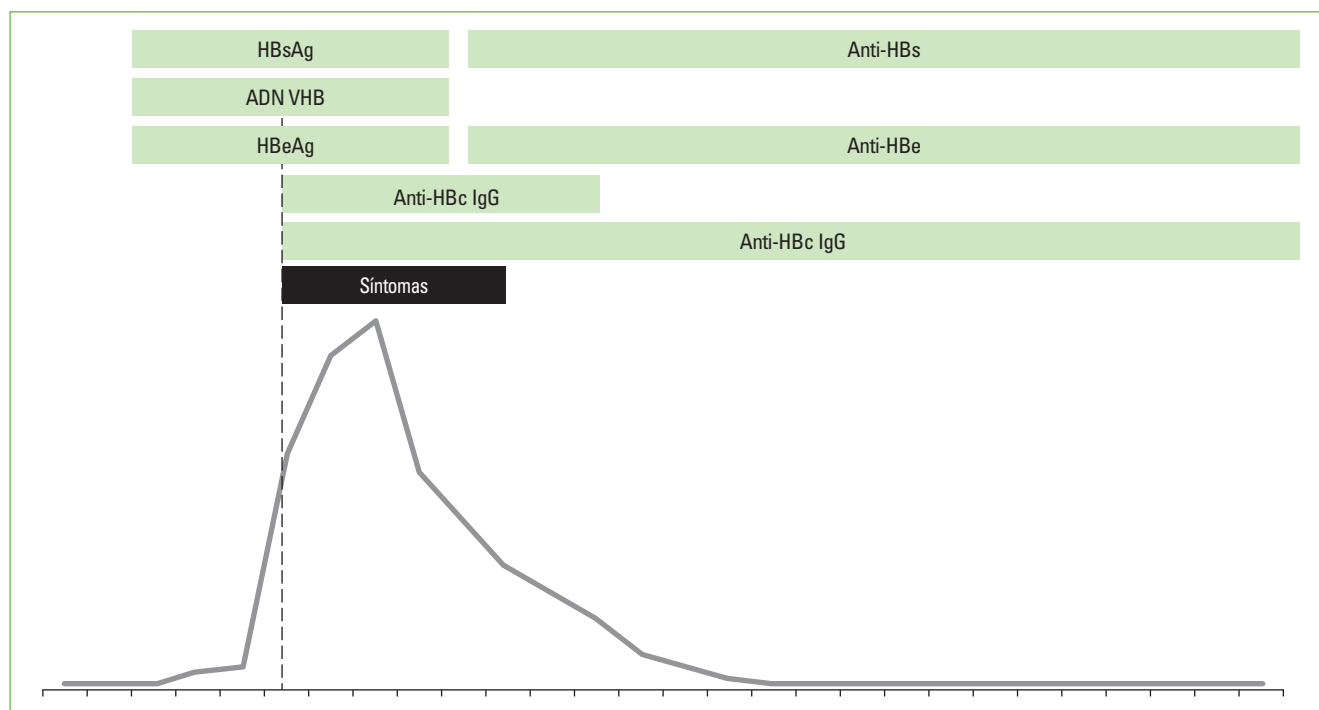


Figura 1. Marcadores séricos de infección aguda por VHB. Los marcadores séricos del VHB durante la infección aguda del VHB resolvieron. HBsAg: antígeno de superficie del virus de hepatitis B; HBeAg: antígeno e del virus de hepatitis B; ADN: ácido desoxirribonucleico; VHB: virus de hepatitis B; anti-HBe: antígeno e; anti-HBc: antígeno c (IgM o IgG). Adaptada de Trepo et al., 2014⁵.

El diagnóstico de infección crónica por VHB se basa en la presencia de AgHBs por más de seis meses en conjunto con IgG anti-HBc, con o sin antígeno e de la hepatitis B (AgHBe). Las fases tempranas de la infección crónica se caracterizan por persistencia de AgHBe con pérdida de este en fases posteriores y seroconversión al anti-HBe (Fig. 2). La cuantificación de ADN viral en suero es indispensable para la evaluación de la replicación y guiar la decisión terapéutica.

Algunas consideraciones especiales son la presencia de AgHBs concomitante con anti-HBs, en este contexto se debe manejar como un paciente con AgHBs positivo y vigilar su

persistencia durante el periodo de seis meses. La presencia de IgG anti-HBc de manera aislada representa una infección crónica oculta con pérdida del AgHBs o infección aguda recuperada con pérdida espontánea del anti-HBs. En la tabla 2 se describe la interpretación de la serología de VHB.

Para el escrutinio de hepatitis B, la AASLD recomienda determinación de AgHBs y anti-HBs. Siendo el AgHBs marcador de infección activa y anti-HBs de inmunidad (por resolución de una infección aguda o vacunación). En caso de encontrarse negativo en anti-HBs, se recomienda vacunación^{3,4}.

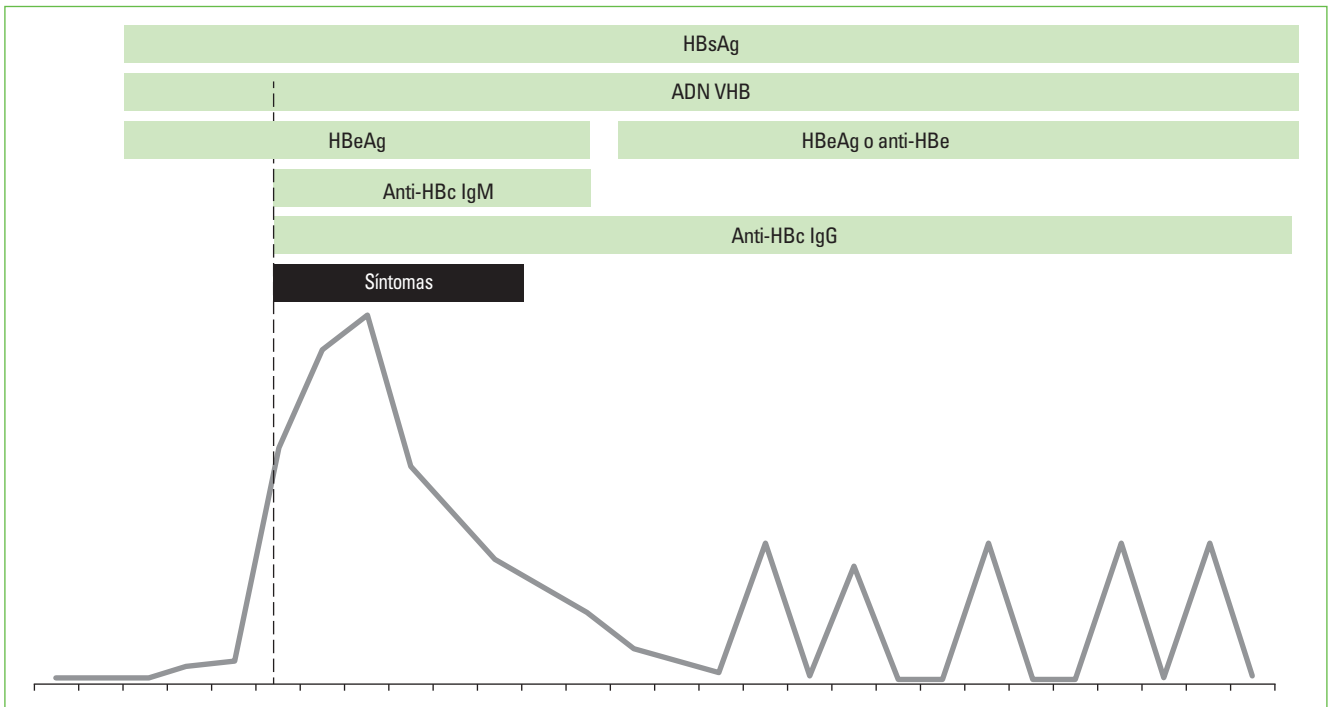


Figura 2. Marcadores séricos de infección crónica por VHB. Se observa transición de los marcadores séricos de infección por VHB aguda a crónica. Una parte de los pacientes seroconvierte de HBeAg a anti-HBe a pesar de la persistencia del ADN del VHB HBsAg: antígeno de superficie del virus de hepatitis B; HBeAg: antígeno e del virus de hepatitis B; ADN: ácido desoxirribonucleico; VHB: virus de hepatitis B; anti-HBe: antígeno e; anti-HBc: antígeno c (IgM o IgG). *Adaptada de Trepo et al., 2014⁵.*

Tabla 2. Interpretación de la serología del virus de hepatitis B						
AgHBs	Anti-HBs	Anti-HBc IgG	Anti-HBc IgM	AgHBe	Anti-HBe	Interpretación
+	-	-	+	+	-	Infección aguda
+	-	+	-	+	-	Infección crónica
+	-	+	-	-	+	Infección crónica
+	+	+	-	+/-	+/-	Infección crónica
-	-	+	-	-	-	Infección oculta
-	-	-	+	+/-	+	Infección aguda
-	+	+	-	-	+/-	Inmunidad por recuperación
-	+	-	-	-	-	Inmunidad por vacunación

AgHBs: antígeno de superficie de la hepatitis B; anti-HBc: anticuerpo core de la hepatitis B; anti-HBs: anticuerpo contra el antígeno de superficie de la hepatitis B; AgHBe: antígeno e de la hepatitis B; anti-HBe: anticuerpo e de la hepatitis B.

Estudio serológico adicional

Actualmente se han agregado marcadores serológicos adicionales de la hepatitis B, que aunque no han demostrado ser indispensables para el diagnóstico, pueden ser auxiliares para predecir evolución clínica y respuesta al tratamiento: cuantificación del antígeno de superficie

(AgHBs), ARN del VHB y antígeno sérico relacionado con el núcleo de la hepatitis (AgHBcr).

Se ha descrito que los pacientes con cuantificación del AgHBs mayor a 1,000 UI/ml tienen AgHBe positivo y mayor replicación viral, en general ADN-VHB mayor de 2,000 UI/ml. Por otro lado, el ARN del VHB y AgHBcr son marcadores de transcripción del ADNccc y podría

considerarse para la evaluación de la respuesta al tratamiento, aunque aún se requiere estandarización para poder considerarse como un parámetro de respuesta reproducible⁵.

Prevención

La vacunación es la medida más eficaz para prevenir la infección de VHB, por lo cual se ha establecido vacunación infantil universal. Actualmente se cuenta con vacunas recombinantes individuales o combinadas recomendadas en todos los grupos de edad y forma parte del esquema nacional de vacunación infantil en México. El esquema nacional consta de tres dosis aplicadas al nacimiento, dos y seis meses de edad, en caso de que la primera dosis no se aplique en los primeros siete días de vida se recomienda aplicación a los dos, cuatro y seis meses de edad. En recién nacidos de bajo peso (< 2 kg) se recomiendan cuatro dosis: al nacimiento, dos, cuatro y seis meses. En adolescentes y adultos que no cuenten con esquema al nacimiento o poblaciones de alto riesgo se recomienda vacunación a partir de los 11 años, la presentación de 10 µg requiere dosis inicial con refuerzo uno y seis meses después de la primera dosis, la presentación de 20 µg requiere dosis inicial y único refuerzo un mes después de la primera dosis. Adultos con enfermedad renal crónica en hemodiálisis que no cuenten con esquema de vacunación deberán recibir una dosis inicial de 40 µg y refuerzos a los dos y cinco meses después de la primera dosis⁶.

Se considera respuesta adecuada a la vacunación la cuantificación de niveles de anti-HBs \geq 10 mIU/ml, la protección por vacunación parece durar alrededor de 30 años, por lo cual solo se recomienda refuerzo en pacientes de alto riesgo con niveles de anti-HBs menores de 10 mIU/ml. Los factores que influyen en la respuesta inadecuada a la vacunación son edad mayor de 60 años, obesidad, tabaquismo, genética, enfermedad renal o hepática crónica y la diabetes.

En caso de exposición al VHB en personas sin inmunidad (contacto con materiales biológicos de pacientes AgHBs positivo, recién nacidos de madres con AgHBs positivo o pacientes trasplantados hepáticos por hepatitis B crónica) se recomienda aplicación de inmunoglobulina contra hepatitis B en combinación con la primera dosis de vacunación. La prevención de la transmisión al nacimiento tiene una eficacia del 95%, el riesgo se reduce aún más con el inicio de la terapia antiviral durante el último trimestre del embarazo. Es por ello que se recomienda inicio de tratamiento antiviral con tenofovir disoproxil fumarato entre la semana 24-32 del embarazo en mujeres con

ADN-VHB mayor a 200,000 UI/ml y puede continuarse durante la lactancia si está indicado⁷.

HEPATITIS C

El virus de la hepatitis C es una de las principales causas mundiales de enfermedad hepática crónica y carcinoma hepatocelular, su prevalencia se estima en el 0.64% en población europea. Es un flavivirus que consta de una cadena de ARN en sentido positivo que se caracteriza por la heterogeneidad de su secuencia, se han logrado identificar siete genotipos (1 al 7) y múltiples subtipos (identificados por letras minúsculas). La prevalencia de los diferentes genotipos varía por área geográfica, anteriormente era un factor determinante en la elección del tratamiento antiviral. Los antivirales de acción directa actuales son pangénóticos, es decir, no se requiere de la determinación del genotipo para el inicio del tratamiento, aunado a ello, son bien tolerados con pocos o nulos efectos adversos, la terapia es de corta duración y su efectividad es alta⁸.

El diagnóstico de la infección aguda o crónica por VHC requiere cuantificación de la carga viral del ARN del VHC. La sola presencia de anticuerpos positivos determinados por inmunoensayo enzimático (ELISA) no se considera como marcador de enfermedad activa, pues cerca del 15% de los pacientes que cursaron con infección aguda logran la eliminación espontánea del virus con persistencia de anticuerpos para VHC. Es por ello que el estudio confirmatorio de infección activa es la reacción en cadena de la polimerasa de ARN viral con límite inferior de detección < 15 UI/ml. Es importante resaltar que la exposición previa al VHC con persistencia de anticuerpos no confiere inmunidad, por lo que se puede presentar una reinfección activa y se requiere de la confirmación con determinación de ARN viral en casos de sospecha.

Se recomienda escrutinio con anticuerpos para VHC en los siguientes grupos de población:

- Personas con enfermedad hepática crónica, cirrosis o carcinoma hepatocelular.
- Mujeres embarazadas.
- Personas que requieren inicio de terapia inmunosupresora.
- Personas consideradas como de alto riesgo (recién nacidos de madres con VHC crónica y carga viral detectable, transfusión sanguínea antes de 1992, hombres que tiene sexo con hombres, consumo de drogas intravenosas, múltiples parejas sexuales, reclusos de centros penitenciarios, hemodiálisis, trabajadores de la salud expuestos a sangre y fluidos contaminados).

Se consideran situaciones especiales la determinación de anticuerpos de VHC falso negativo en pacientes con hepatitis C que se encuentran en etapas tempranas de la infección aguda o en casos de inmunosupresión severa, en tales circunstancias se recomienda cuantificación de ARN del VHC⁹.

En la actualidad el proceso de diagnóstico y tratamiento se ha hecho cada vez más accesible y rápido para toda la población, gracias al plan de erradicación de VHC implementado por la Organización Mundial de la Salud. El primer paso consta del escrutinio mediante determinación de anticuerpos en población de alto riesgo, en caso de ser positivos se realiza cuantificación de ARN del VHC, con lo cual determinamos el estado de la infección (activa o pasada). No se requiere prueba de genotipo en la evaluación del tratamiento debido a la disponibilidad de tratamiento pangénotípico. Una vez confirmado el diagnóstico de infección crónica se podrá establecer tratamiento¹⁰.

CONCLUSIÓN

Las hepatitis virales son una causa frecuente de enfermedad hepática crónica, cirrosis y carcinoma hepatocelular. Por lo que el diagnóstico serológico y establecimiento

de tratamiento oportuno son de vital importancia para evitar la progresión de la enfermedad hepática y sus complicaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pardee M. Diagnosis and management of hepatitis B and C. *Nurs Clin North Am.* 2019;54(2):277-84.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017;67(2):370-98.
3. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology.* 2018;67(4):1560-99.
4. Jeng WJ, Papatheodoridis GV, Lok ASF. Hepatitis B. *Lancet.* 2023;25(401):1039-52.
5. Treppe C, Chan HL, Lok A. Hepatitis B virus infection. *Lancet.* 2014;384:2053-63.
6. Vacuna antihepatitis B [Internet]. Gobierno de México; 28 de julio de 2016. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/articulos/vacuna-antihepatitis-b?id-iom=es>
7. RJ Wong, CL Brosgart, S Welch, Block T, Chen M, Cohen C, et al. An updated assessment of chronic hepatitis B prevalence among foreign-born persons living in the United States. *Hepatology.* 2021;74:607-26.
8. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J Hepatol.* 2020;73(5):1170-218.
9. European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2014;60(2):392-420.
10. Abu-Freha N, Mathew Jacob B, Elhoashla A, Afawi Z, Abu-Hammad T, Elsana F, et al. Chronic hepatitis C: Diagnosis and treatment made easy. *Eur J Gen Pract.* 2022;28(1):102-8.

CAPÍTULO 22

Modelos de microeliminación para hepatitis C en México

Rosalba Moreno Alcántar

La inflamación del hígado por el virus C, conocida como hepatitis C, es un importante problema de salud pública y causa de enfermedad hepática crónica y de morbimortalidad en todo el mundo desde la década de 1970.

Su importancia radica a que alrededor del 80 al 90% de los pacientes portadores de la infección son asintomáticos, hasta la etapa avanzada de la enfermedad. De todos los pacientes infectados, alrededor del 80% evolucionará a enfermedad hepática crónica y del 20 al 30% a enfermedad hepática significativa con complicaciones, como cirrosis con o sin desarrollo de cáncer hepático con la necesidad de trasplante hepático.

En mayo de 2016, la Asamblea Mundial de la Salud refrendó la estrategia mundial contra las hepatitis virales, 2016-2021, en la que se convoca a la eliminación de las hepatitis virales como amenaza de salud pública al 2030, reduciendo las nuevas infecciones en un 90% y la mortalidad en un 65%¹.

De acuerdo con informes de la Organización Mundial de la Salud, en 2019 fallecieron cerca de 290,000 personas debido a la hepatitis C, sobre todo por cirrosis y carcinoma hepatocelular. México ocupa el cuarto lugar en el mundo en mortalidad por cirrosis por el VHC, con una tasa de 12.5.

Se estima que la prevalencia del virus de la hepatitis C (VHC) en México es del 0.4 al 0.6%; sin embargo dicha frecuencia varía cuando se mide en grupos de poblaciones de alto riesgo. Esto sería que 745,000 personas viven con el VHC, es decir, 4 de cada 1,000 personas; la mayoría de ellos desconocen que tienen la infección debido a que no presentan síntomas hasta que el padecimiento está muy avanzado^{2,3}.

Se ha propuesto a la microeliminación de la infección por el VHC como una estrategia para contribuir a lograr el objetivo de la Organización Mundial de la Salud de eliminar la hepatitis viral como un problema de salud pública al 2030. El concepto de microeliminación se acuñó como estrategia viable para afrontar la complejidad del reto de

eliminación de la hepatitis C estableciendo metas más accesibles de eliminación-microeliminación: «dividir las metas nacionales de eliminación en objetivos más pequeños para segmentos individuales de población, para los cuales las intervenciones de tratamiento y prevención se puedan hacer de manera más rápida y eficiente utilizando métodos específicos».

En términos generales, los enfoques de microeliminación cumplen los siguientes criterios:

- Existe un plan sobre cómo adaptar los recursos y servicios de salud para superar las barreras y lograr altos niveles de diagnóstico y tratamiento en una o más poblaciones de interés claramente definibles dentro de un marco de tiempo específico.
- El plan establece objetivos anuales alcanzables basados en modelos matemáticos, cuando sea relevante, para determinar los niveles de diagnóstico y tratamiento necesarios para avanzar hacia los objetivos de eliminación final del plan.
- El plan se desarrolla e implementa por medio de un proceso de múltiples partes interesadas, con participantes esenciales que incluyen funcionarios gubernamentales, proveedores de servicios de salud y representantes de la sociedad civil.
- El progreso y los resultados se monitorean y se informan públicamente utilizando indicadores seleccionados al comienzo del proceso.

Los retos asociados con la eliminación del virus C abarcan consideraciones tanto logísticas como políticas: muchos sistemas de salud no están preparados para aumentar masivamente las actividades de prevención, pruebas y tratamientos del VHC, mientras que muchas partes interesadas que influyen en la asignación de recursos financieros y humanos no están convencidos de que se precise priorizar el VHC, o bien no pueden llegar a un acuerdo sobre cómo se deben alcanzar los objetivos de eliminación del VHC. El enfoque de microeliminación puede presentar vías para superar estos problemas. Es probable que los programas de microeliminación del VHC

sean menos complejos y menos costosos que las iniciativas a escala nacional para eliminar el VHC^{4,5}.

En este sentido las poblaciones candidatas para los enfoques de microeliminación del VHC varían de acuerdo con el contexto epidemiológico y de salud de cada país y área geográfica. Entre estas se puede mencionar a comunidades aborígenes e indígenas, cohortes con alta prevalencia de VHC según el año de su nacimiento, hijos de madres infectadas por el VHC, pacientes sometidos a hemodiálisis, personas coinfectadas por VIH/VHC, inmigrantes procedentes de países de alta prevalencia, personas que se inyectan drogas, personas con hemofilia y otros trastornos hereditarios de la sangre, personas privadas de su libertad y candidatas a trasplante.

En concordancia con lo anterior, México cuenta con el Plan nacional de eliminación, que presenta acciones coordinadas de promoción, prevención, diagnóstico y tratamiento de todo el sistema de salud sin discriminación con un enfoque de salud pública centrado en personas y comunidades. La Secretaría de Salud brinda tratamiento gratuito contra hepatitis C a personas sin seguridad social y ha entregado a las entidades federativas pruebas rápidas de detección. El Programa para la Eliminación del Virus de la Hepatitis C en México es un programa que cubre desde una prueba rápida que puede ser tomada en la calle hasta la cura garantizada de esta infección. Partiendo de que, al tratarse de un programa sectorial, esto es, que se atiende por igual en todo el sector salud, está dirigido a todas las personas que se encuentran en el territorio mexicano.

Los objetivos del Programa Nacional de Eliminación del Virus de la Hepatitis C son: asegurar el acceso universal y gratuito a pruebas de detección y medicamentos; atención primaria de la salud que coloque a las personas y comunidades en el centro del programa; capacitación de personal; difusión de información hacia la población sobre esta enfermedad y elaboración de un sistema de registro.

Con esta estrategia, entre 2019 y 2022 aumentó de 37 a 169 el número de unidades de salud que brindan

servicios de detección y tratamiento a personas sin seguridad social. Actualmente se cuenta con el sistema Ambiente de Administración de Atenciones en Salud (AAMATES)-VHC en el cual se concentran los datos de los pacientes infectados por VHC.

Las entidades con mayor número de registros son: Baja California, Sonora y Ciudad de México. Las que muestran menor número son: Campeche y Tlaxcala Zacatecas.

Del total de registros el 88% son hombres y el 12% mujeres, dentro de los grupos de edad, el grupo de entre 31-40 años son los que presentan más casos, mientras que los menores de 10 años son los que presentan menos casos.

Como parte de las estrategias impulsadas por el gobierno, específicamente CENSIDA, dentro del Observatorio de Hepatitis C, se ha trabajado de forma coordinada con otras instituciones en la actualización de la guía para la atención de las hepatitis virales en los establecimientos de salud^{6,7}.

BIBLIOGRAFÍA

1. OMS. Informe Mundial Sobre las hepatitis, 2017 [Internet]. OMS; 2017. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255897/WHO-HIV2017.06-spa.pdf?sequence=1>
2. Petruzzello A, Mariaglio S, Loquercio G, Cozzolino A, Cacciapuoti C. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World J Gastroenterol*. 2016; 22(34):7824-40.
3. Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(03):161-76.
4. Wolpert Barraza E, Kershenobich Stalnikowitz D, Guerrero Guerrero JE, de la Torre Rosas A. Micro-elimination of hepatitis C in low- and middle-income settings: Challenges and windows of opportunity. *Clin Liver Dis*. 2022;19:38-40.
5. Lazarus JV, Wiktor S, Colombo M, Thursz M; EASL International Liver Foundation. Micro-elimination: a path to global elimination of hepatitis C. *J Hepatol*. 2017;67(04):665-6.
6. Boletín del Programa Nacional de la Eliminación de la Hepatitis C [Internet]. Gobierno de México [03 de julio de 2023]. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/764963/BOLETIN_VHC_TERCER_TRIMESTRE_2022.pdf
7. Guía para la atención de las hepatitis virales, en los establecimientos de salud [Internet]. Gobierno de México [03 de julio de 2023]. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/763683/guia_hepatitis_virales_2022.pdf.

CAPÍTULO 23

Seguimiento del paciente con hepatitis C posterior a la respuesta viral sostenida

Erick Jasso Baltazar, Fernanda Bautista Garín y Graciela Elia Castro Narro

INTRODUCCIÓN

Actualmente, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que en el mundo hay 58 millones de personas con infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC), cifra que aumenta 1.5 millones cada año a pesar de tratarse de una enfermedad prevenible y curable. Esta enfermedad puede presentarse de manera aguda y crónica, evolucionando a esta última en el 70% de los casos, con un riesgo de entre el 15 y 30% de presentar cirrosis en un periodo de 20 años. El tratamiento actual por su alta eficacia y pocos o nulos efectos adversos son los antivirales de acción directa (AAD) pangenotípicos (definidos por una tasa de respuesta viral sostenida [RVS] > 95% en los seis genotipos principales del VHC) para todos los adultos, adolescentes y niños a partir de los tres años¹.

El logro de RVS, definida como aviremia 12 semanas después de la finalización del tratamiento, se asocia con mejor pronóstico en comparación con los pacientes que no reciben tratamiento o fracasan en la terapia. Estos beneficios incluyen mejora en la histología, disminución del riesgo de carcinoma hepatocelular (CHC) y mejor supervivencia general². La recurrencia del VHC, ya sea por recaída tardía o por reinfección, revierte los efectos benéficos de la RVS. La recurrencia es una preocupación particular en pacientes con conductas de alto riesgo, como los usuarios de sustancias intravenosas, los cuales son más susceptibles a la reinfección, y pacientes coinfectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que pueden tener mayor riesgo de recaída².

Después de una RVS es crucial implementar estrategias de seguimiento adecuadas para monitorear los resultados a largo plazo. El seguimiento implica varios aspectos importantes, incluida la evaluación de la durabilidad de la respuesta viral, el control de la recaída o reinfección tardía, la evaluación de la progresión de la enfermedad hepática, estratificación del riesgo de hepatocarcinoma, abordaje de posibles manifestaciones extrahepáticas, así

como el riesgo de enfermedad cardiovascular y complicaciones metabólicas. En este capítulo se abordarán dichas estrategias de seguimiento posterior a RVS.

RIESGO DE REINFECCIÓN Y RECAÍDA

La reinfección por VHC se define como un nuevo contagio de VHC independientemente del genotipo viral de la primera infección en un paciente luego de lograr RVS, en personas con factores de riesgo como consumo de alcohol excesivo, sexo anal, sexo grupal, *chemsex* o uso compartido de equipo de inyección de sustancias. La recaída se presenta cuatro semanas posterior a terminar el tratamiento y consiste en la reaparición del genoma viral, lo cual se asocia con la infección de VHC en sitios extrahepáticos generalmente en personas que no tienen factores de riesgo³.

De acuerdo con la OMS, una única prueba negativa de ARN del VHC a las 12 semanas después de terminar el tratamiento con AAD (RVS12) mediante ensayos con técnicas de amplificación de ácidos nucleicos de ARN del VHC cualitativos o cuantitativos es el punto de referencia para determinar la cura de la enfermedad. En casos especiales, como en pacientes con cirrosis, coinfectados por VIH y otros estados de inmunosupresión o cuando no se pudo realizar RVS12, se realiza una prueba a las 24 semanas¹.

Además, las personas receptoras de hígado de donante VHC positivo, así como los pacientes en hemodiálisis, tienen un mayor riesgo de reinfección⁴.

Una revisión sistemática y metaanálisis demostró que la tasa de recurrencia en los pacientes monoinfectados con VHC de bajo riesgo es del 0.95% a cinco años tras la RVS, sin embargo en los pacientes de alto riesgo la recurrencia a cinco años aumenta al 10.67% y en los pacientes con VHC y coinfección con VIH la tasa de reinfección a cinco años llega hasta el 15.02%². También se ha demostrado que las personas usuarias de sustancias intravenosas tienen tasas de reinfección anuales de entre el 2 y el

Tabla 1. Poblaciones de riesgo de reinfección por VHC e intervenciones para la prevención.

Población	Factores de riesgo para infección o reinfección por VHC	Intervención para prevenir la reinfección por VHC
Usuarios de sustancias	Recaída en el uso de sustancias IV Alta frecuencia de uso de sustancias IV incluidas cocaína y metanfetaminas Hospitalizaciones previas relacionadas al uso de opiáceos y al uso de sustancias IV Uso compartido de parafernalia de inyección	Terapia de sustitución de opiáceos Programas de agujas y jeringas de alta cobertura y asesoramiento de cambio de comportamiento para prácticas de inyección más seguras. Se ha observado una mayor respuesta cuando estas 2 intervenciones previas se utilizan combinadas.
Variables demográficas	Edad <30 años Bajos niveles de educación Mal funcionamiento social	Servicios de salud mental Servicios de gestión de casos para una oportuna vinculación con servicios sociales como vivienda, programas de empleo, etc.
HSH	Relaciones sexuales anales receptivas sin condón Traumatismo rectal con sangrado Uso inconsistente del condón Sexo mientras se usan sustancias ilícitas (chemsex)	Consejería sobre prácticas sexuales más seguras, incluido el uso constante de condones para el sexo anal y evitar el uso de sustancias ilícitas durante las relaciones sexuales. Detección de uso de sustancias, SBIRT para HSH infectados por el VIH diagnosticados con hepatitis C

HSH: hombres que tienen sexo con hombres; SBIRT: intervención breve y derivación para el tratamiento indicado, screening, brief intervention and referral to treatment, VHC: virus de la hepatitis C. Adaptada de Falade-Nwulia et al., 2018⁵.

3% y en hombres que tienen sexo con hombres la tasa de reinfección es del 3% por año².

Las estrategias para reducir el riesgo de reinfección incluyen intervenciones de reducción de daños, como programas de intercambio de agujas, acceso a equipos de inyección estériles y tratamiento por abuso de sustancias. La promoción de prácticas sexuales seguras y la educación sobre medidas de reducción de riesgos también son esenciales⁴.

De acuerdo con las guías internacionales se recomienda el control regular de la reinfección por el VHC en personas de alto riesgo. Por lo general, esto implica pruebas anuales de ARN del VHC para detectar cualquier reaparición del virus. Diferenciar la reinfección de una recaída de la infección anterior puede ser un desafío, y es posible que se requieran pruebas adicionales, como el genotipado o la secuenciación del VHC, para confirmar la reinfección⁴.

En la tabla 1 se describen factores de riesgo de reinfección de VHC, así como diferentes opciones de prevención.

REGRESIÓN DE LA FIBROSIS DESPUÉS DE LA ERRADICACIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C

La infección por VHC ha sido la principal causa de cirrosis y sus complicaciones durante varias décadas en el mundo. Los AAD han transformado el panorama al eliminar el VHC en una amplia gama de pacientes, incluidos aquellos con fibrosis avanzada, cirrosis e incluso con complicaciones de cirrosis. La fibrosis es un proceso dinámico que comprende tanto el depósito de matriz extracelular como su degradación⁶.

La dinámica de regresión de la fibrosis después de RVS no se ha definido bien, en gran parte porque rara vez se realiza una biopsia hepática posterior a RVS. La regresión probablemente no sea lineal y puede estar influenciada por la cantidad de fibrosis, otras enfermedades subyacentes o por factores ambientales o genéticos, al igual que los factores que influyen en la progresión de la fibrosis⁶.

Se han estudiado diferentes mecanismos implicados en la regresión de la fibrosis, dentro de los cuales la participación de las células estrelladas hepáticas (CEH) es clave, ya que son la fuente de fibrogénesis luego de su diferenciación en miofibroblastos activados. Se ha demostrado que posterior a la RVS las CEH pueden revertir a un fenotipo inactivo o eliminarse mediante apoptosis, sin embargo también destacan una variedad de vías moleculares y elementos celulares contribuyentes que desempeñan un papel fundamental en la regresión de la fibrosis. La matriz extracelular (MEC) a medida que avanza la fibrosis es reemplazada por matriz intersticial de alta densidad compuesta por colágeno, glucoproteínas y proteoglicanos, esto ayuda a generar nódulos fibróticos. En la figura 1 se describen mecanismos de progresión y regresión de la fibrosis⁶.

Actualmente, la regresión de la fibrosis hepática se produce mediante la eliminación de la enfermedad subyacente. Es importante reconocer que, desde un punto de vista conceptual, es probable que la fibrosis retroceda en diferentes grados en diferentes pacientes. Es decir, se esperará que algunos pacientes tengan una regresión mínima, mientras que otros tengan una regresión pronunciada. Aunque la eliminación del VHC se asocia con la

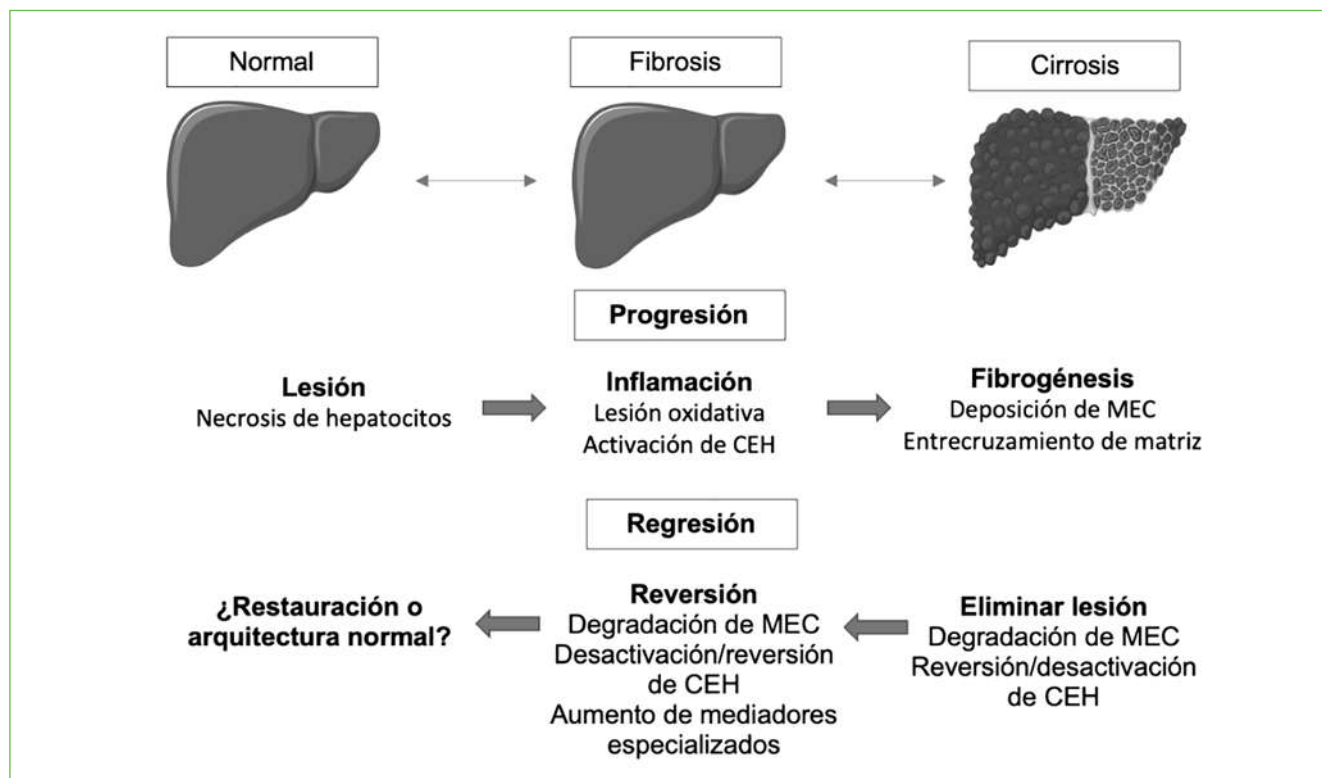


Figura 1. Mecanismos de progresión y regresión de fibrosis. Una característica patógena clave que subyace a la fibrosis hepática y la cirrosis es la activación de células estrelladas hepáticas (CEH). Múltiples y variados estímulos participan en la inducción y mantenimiento de la activación, incluyendo células endoteliales, células de Kupffer, linfocitos, citocinas, quimiocinas, péptidos, proteasas y la propia matriz extracelular (MEH).

reversión de la fibrosis en muchos pacientes, no se ha establecido qué características histológicas o clínicas predicen quién sufrirá una regresión después de la RVS. En general, entre 1/3 y 2/3 de los pacientes con erradicación del VHC tendrán alguna reducción de la fibrosis, aunque los pacientes con cirrosis parecen retroceder menos que aquellos con fibrosis menos grave. Cuanto menor sea el grado de fibrosis (F1, F2), mayores serán las posibilidades de que el hígado presente regresión de esta. Por el contrario, si el grado de fibrosis es mayor (F3, F4) la probabilidad de regresión es menor⁶.

La estadificación clínica de la fibrosis ha sido un obstáculo para la evaluación precisa de la regresión de la fibrosis después de la RVS. La biopsia hepática se considera el método de referencia para estadificar la fibrosis, pero es invasiva y está sujeta a errores de muestreo. Una variedad de métodos que van desde el uso de hallazgos físicos hasta pruebas de laboratorio de rutina, como plaquetas, algoritmos de prueba que utilizan análisis de sangre disponibles de forma habitual, o incluso marcadores séricos de fibrosis (TIMP-1, MMP2, colágeno I, III, IV, ácido hialurónico y otros) se han estudiado ampliamente en pacientes con VHC. El APRI (*AST to platelet ratio index*) o la FIB-4 también son atractivos por su sencillez de uso. Sin

embargo los análisis de sangre suelen tener una alta sensibilidad y especificidad para la detección de fibrosis avanzada y cirrosis, pero no son muy sensibles ni específicos para estadios menos avanzados de fibrosis. Las imágenes, en particular la elastografía de transición (ET) y la elastografía por resonancia magnética, son atractivas porque no son invasivas. La ET se ha estudiado ampliamente en el VHC y es muy específica cuando la rigidez del hígado es extrema (baja: descarta fibrosis avanzada; alta: compatible con fibrosis avanzada). Sin embargo, es imprecisa en niveles intermedios de rigidez. La elastografía por resonancia magnética es más sensible porque toma imágenes de una gran área del hígado, lo que puede reducir la variabilidad del muestreo que refleja la heterogeneidad de la distribución de la fibrosis⁶.

La cura del VHC reduce sustancialmente el riesgo de progresión de la enfermedad hepática, pero algunos pacientes siguen estando en riesgo. Además, la lesión hepática puede ocurrir por otras causas antes y después de la curación, específicamente relacionadas con el consumo de alcohol o el hígado graso superpuesto. Por lo tanto, es importante brindar mensajes de asesoramiento a los pacientes para la salud hepática de por vida. Para los pacientes con infección por VHC se recomienda abstinencia

de alcohol⁷. La marihuana también puede tener potencial profibrogénico en pacientes con fibrosis, por lo que no se recomienda su uso regular. El hígado graso por causas metabólicas (obesidad, diabetes) es una preocupación importante dada la epidemia de estas comorbilidades en la población. Apuntar al peso corporal ideal y controlar los cofactores metabólicos es muy importante para mantener la salud del hígado después de la curación. Finalmente, se debe mencionar a los pacientes que deben evitar los medicamentos potencialmente hepatotóxicos, los productos a base de hierbas o los medicamentos de venta libre. Los niveles seguros de paracetamol son 2 g o menos en pacientes con enfermedad hepática⁷.

Para pacientes con cirrosis está indicada la endoscopia de detección, con la frecuencia posterior de endoscopias de acuerdo con los hallazgos iniciales. Además, se deben controlar el sodio, la creatinina, la bilirrubina total, el índice normalizado internacional y la albúmina para determinar el modelo para la enfermedad hepática en etapa terminal (MELD) y las puntuaciones de Child-Pugh, las cuales se pueden usar para controlar la progresión o la mejora de pacientes con cirrosis y definir el momento de trasplante hepático⁷.

Para pacientes con niveles intermedios de fibrosis (F2), la decisión de seguimiento por atención especializada vs. atención primaria debe tener en cuenta la presencia de cofactores para la progresión de la enfermedad hepática. Por ejemplo, los pacientes con enfermedad hepática asociada con el alcohol o enfermedad del hígado graso coexistentes pueden progresar a una fibrosis más avanzada a pesar de la curación del VHC y es mejor mantenerlos en atención especializada para su control⁷.

RIESGO DE HEPATOCARCINOMA

El riesgo anual de CHC en el grupo de pacientes con cirrosis y con infección de VHC es de un 3-7%, con una pobre supervivencia a cinco años si no se diagnostica a tiempo, así que el punto clave para mejorar la supervivencia de los pacientes es la vigilancia y detección oportuna de CHC, ya que los tratamientos disponibles van disminuyendo conforme avanza la enfermedad. En un estudio de cohorte nacional sueco se analizaron las tasas medianas de supervivencia con diferentes tratamientos disponibles para CHC de acuerdo con la etapa, se tomaron en cuenta ablación, quimioembolización transarterial, tratamiento con sorafenib y tratamiento paliativo, encontrándose medianas de 4.6, 3.1, 1.4 y 0.3 años respectivamente⁸.

Para llevar a cabo la vigilancia post-RVS se recomienda el uso de ultrasonido (US) de hígado y vías biliares cada seis meses, con las limitaciones ya conocidas de ser

dependiente del operador y excluyendo al grupo de pacientes con cirrosis nodular por los cambios morfológicos propios que complican el distinguirlos por este medio, de una lesión maligna en etapas tempranas, presentando en estos casos tan solo una sensibilidad del 47%⁸.

El añadir a nuestro cribado la medición de alfafetoproteína (AFP) es controversial, dado que es clara la correlación entre sus niveles elevados (utilizando un punto de corte de 20 ng/ml) y el aumento en la sensibilidad para detectar CHC, comparado con el uso de US solo. Sin embargo, los niveles de AFP se encuentran elevados por la propia inflamación causada por la infección de VHC, demostrando que estos niveles vuelven a la normalidad al alcanzar una RVS, por lo que pedir esta prueba representa una ventaja objetiva en este grupo de pacientes, ya que si se mantienen elevadas posterior a RVS se deberá descartar la presencia de CHC⁸.

En casos como el previamente comentado de cirrosis y añadiendo los casos de esteatosis grave y duda diagnóstica, el uso de US reduce mucho su confiabilidad, por lo que es necesario buscar otros métodos, como la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM). Si bien la TC tiene mayor sensibilidad que el US, las desventajas como el mayor costo y la exposición a radiación limitan su uso. Aunque la RM evade estos últimos riesgos, es más costosa y tardada, pero ha demostrado una tasa significativamente más alta para la detección de CHC comparada con US (86 vs. 28%), por lo que se prefiere su uso. Actualmente el manejo que ha demostrado superioridad en relación costo/beneficio es la realización de US hepático bianual con o sin niveles de AFP en aquellos pacientes con un promedio de riesgo anual de CHC del 1.5%, mientras que en estudios previos se ha visto un mayor beneficio de la RM en aquellos pacientes con riesgos más altos, como el grupo de infectados por VHC y cirrosis⁸. Los factores asociados con el desarrollo de CHC después de la curación son un área activa de estudio, relacionándose de manera consistente factores como la edad avanzada, diabetes, consumo de alcohol y cirrosis avanzada⁷.

RIESGO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y COMPLICACIONES METABÓLICAS

El efecto de la RVS sobre las manifestaciones extrahepáticas se ha estudiado ampliamente, observándose diversos grados de reducción en la mayoría de las alteraciones metabólicas (p. ej., resistencia a la insulina y diabetes *mellitus* [DM]). En cuanto al riesgo cardiovascular, se identifica la infección crónica por VHC como un predictor independiente de eventos como aterosclerosis de la arteria

carótida, accidente cerebrovascular, isquemia miocárdica e insuficiencia cardíaca. En pacientes que alcanzan una RVS se ha observado la disminución de estos eventos comparados con aquellos que no iniciaron o no respondieron al tratamiento, pero también se ha observado una alta prevalencia de otras alteraciones metabólicas como dislipidemia y esteatosis hepática⁹.

Dislipidemia

El ciclo del VHC afecta de diferentes maneras el metabolismo de lípidos en el hospedero, ocasionando tres principales alteraciones: acumulación lipídica en el hepatocito, hipocolesterolemia circulante (mayormente asociado al genotipo 3) e hipolipoproteinemia, ya que circula como una partícula lipídica que media su entrada al hepatocito utilizando receptores celulares de lipoproteínas y modifica principalmente tres vías dentro de él: regula a la alza la biosíntesis de lípidos, altera la betaoxidación mitocondrial y por ende la degradación de lípidos y reduce la exportación de apolipoproteína (principalmente lipoproteínas de baja densidad)⁹.

El inhibir la replicación de VHC mediante el tratamiento con AAD se ha asociado a la reversión de estos mecanismos y a un aumento en los niveles de lípidos del paciente, teniendo reportes variables dependiendo del régimen de AAD recibido y de la respuesta observada en el hospedero (mayor hiperlipidemia en el grupo con RVS vs. los no respondientes). A pesar de estos resultados, en un estudio de Corey et al. se demostró que solo el 13% de su población estudiada cumplían con los criterios establecidos por el Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol (NCEP) para iniciar tratamiento con agentes reductores de lípidos⁹.

Esteatosis hepática

El efecto benéfico de alcanzar una RVS se ha observado principalmente en aquellos pacientes con VHC genotipo 3 comparados con genotipo 1, estableciéndose que en los pacientes con este último las alteraciones metabólicas propias del paciente confieren un mayor riesgo para mantener la esteatosis aun después del tratamiento, en contraste con las alteraciones en el metabolismo lipídico causadas por el virus en sí. Los mecanismos por los cuales el VHC propicia directamente la esteatosis hepática ya han sido mencionados con anterioridad, pero también son explicados por la disminución en la expresión de la enzima carnitina palmitoiltransferasa I, la cual regula la oxidación de ácidos grasos, la supresión de la proteína

microsomal transferidora de triglicéridos y la activación de la enzima estearil-CoA desaturasa que lleva a una acumulación de triglicéridos intracelulares (esta última observada principalmente en el genotipo 2). Estos hallazgos respaldan el considerar a la esteatosis hepática pre-RVS como un factor de riesgo importante para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y mantener la recomendación de llevar un seguimiento cercano en este grupo de pacientes aun después de alcanzar RVS⁹.

Resistencia a la insulina y diabetes mellitus

Se sabe que el VHC altera las vías de señalización de la insulina causando un aumento en la resistencia a la insulina (IR), propiciando la evolución a esteatosis hepática y posterior desarrollo de DM. Es por esto que la prevalencia de DM en los pacientes con infección crónica por VHC, antes del tratamiento, va de un 13.6 hasta un 67.4% y se asocia a un aumento de 11 veces más riesgo de desarrollar DM durante un periodo de seguimiento de nueve años. Este riesgo se reduce una vez alcanzada la RVS en comparación con el grupo de no respondedores e incluso en algunos estudios se ha asociado a mejora de los niveles glucémicos en pacientes previamente conocidos como diabéticos⁹. Uno de los mecanismos asociados al desarrollo de IR en estos pacientes es el de la vía dependiente del gen *PA28y* (observándose mayor IR en los pacientes con genotipo de VHC 1 y 4). Es importante mencionar que dadas las variantes que se observan en el perfil lipídico de estos pacientes que no entran en la clasificación conocida de síndrome metabólico (como lo es la hipolipidemia explicada previamente), se ha tenido que adoptar el término «síndrome dismetabólico asociado a la hepatitis C»⁹.

Enfermedad cardiovascular

El VHC tiene efectos proaterogénicos al inducir disfunción endotelial, probablemente por medio de la interleucina 1 β e incluso tiene la capacidad de vivir y replicarse dentro de las placas carotídeas, aumentando directamente el riesgo cardiovascular en estos pacientes. El alcanzar una RVS, a pesar de presentar hipercolesterolemia, ha demostrado tener efectos benéficos directamente en la aterosclerosis carotídea, particularmente el grosor de la íntima media aun sin cambios en el IMC de los pacientes, disminución en el riesgo de síndrome coronario agudo y accidente cerebrovascular isquémico en comparación con pacientes no tratados o sin respuesta al tratamiento⁹.

Tabla 2. Recomendaciones para pacientes que logran RVS

Población	Recomendaciones
Todas las personas que alcanzan RVS12	<ul style="list-style-type: none"> - Optimizar el perfil metabólico para evitar el desarrollo de hígado graso - Controlar la diabetes - Alcanzar índice de masa corporal ideal - Tratar la hiperlipidemia - Evitar el uso regular de marihuana - Evitar el uso de medicamentos potencialmente hepatotóxicos - La abstinencia de alcohol es ideal - Evitar repetir la prueba de ARN del VHC (a menos que esté en riesgo, como se indica a continuación)
Personas en riesgo de reinfección (uso de sustancias, HSH)	<ul style="list-style-type: none"> - Realizar al menos una prueba anual de ARN del VHC - Asesorar a los pacientes sobre las prácticas para evitar la reinfección
Recomendaciones adicionales para personas con fibrosis avanzada (F3/F4) antes o después de la RVS12	<ul style="list-style-type: none"> - Realizar pruebas imagenológicas abdominales y AFP cada 6 meses - Obtener pruebas de función hepática/puntuación MELD cada 6 a 12 meses - Realizar una endoscopia digestiva alta en caso de cirrosis - Realizar evaluación clínica de progresión a cirrosis o descompensación

AFP: alfafetoproteína; HSH: hombres que tienen sexo con hombres; MELD: Model for End Stage Liver Disease; RVS: respuesta viral sostenida; VHC: virus de la hepatitis C. Adaptada de Terrault, 2018⁷.

CONCLUSIONES

La erradicación del VHC no debe descuidar la importancia de un seguimiento eficaz. Los objetivos son dobles: prevenir la reinfección, y prevenir y tratar las complicaciones de la enfermedad hepática, para lo cual se necesita un seguimiento oportuno y multidisciplinario. En la tabla 2 se resumen las recomendaciones para los pacientes que logran RVS.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Treatment of adolescents and children with chronic HCV infection, and HCV simplified service delivery and diagnostics, 2022 [Internet]. World Health Organization; 2022. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240052734>
2. Simmons B, Saleem J, Hill A, Riley RD, Cooke GS. Risk of late relapse or reinfection with hepatitis C virus after achieving a sustained virological response: A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2016;62(6):683-94.
3. De la Espriella Palmett VM, Urán JM, Orrego M, Navas MC. Reinfección por virus de la hepatitis C: revisión de tema y presentación de un caso. *Rev Colomb Gastroenterol.* 2022;7(4):434-43.
4. Ghany MG, Morgan TR; Panel A-IHCG. Hepatitis C Guidance 2019 Update: American Association for the Study of Liver Diseases-Infectious Diseases Society of America Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Hepatology.* 2020;71(2):686-721.
5. Falade-Nwulia O, Sulkowski MS, Merkow A, Latkin C, Mehta SH. Understanding and addressing hepatitis C reinfection in the oral direct-acting antiviral era. *J Viral Hepat.* 2018;25(3):220-7.
6. Rockey DC, Friedman SL. Fibrosis regression after eradication of hepatitis C virus: From bench to bedside. *Gastroenterology.* 2021;160(5):1502-20 e1.
7. Terrault NA. Care of patients following cure of hepatitis C virus infection. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2018;14(11):629-34.
8. Isfordink CJ, Maan R, de Man RA, van Erpecum KJ, van der Meer AJ. Should we continue surveillance for hepatocellular carcinoma and gastroesophageal varices in patients with cirrhosis and cured HCV infection? *Eur J Int Med.* 2021;94:6-14.
9. Shengir M, Elgara M, Sebastiani G. Metabolic and cardiovascular complications after virological cure in hepatitis C: What awaits beyond. *World J Gastroenterol.* 2021;27(17):1959-72.

Hepatocarcinoma y hepatitis virales

Eira Cerda Reyes, Stefanny Cornejo Hernández y Graciela Castro Narro

El carcinoma hepatocelular (CHC) es el sexto cáncer más común y es la tercera causa principal de muertes relacionadas con cáncer, representa del 85-90% de los tumores primarios de hígado, afecta de dos a tres veces más a hombres y a la raza de hispanos, indios americanos y personas de color¹.

HEPATITIS B

Las guías clínicas de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) recomiendan la vacunación contra la hepatitis B en todos los recién nacidos y poblaciones de alto riesgo para reducir la propagación de la infección por virus de la hepatitis B (VHB)¹. La hepatitis B crónica (CHB) es el principal factor de riesgo asociado con el desarrollo de CHC en todo el mundo y, lo que es más importante, el CHC puede surgir en pacientes con infección crónica por VHB sin cirrosis².

En un estudio reciente que incluyó a 8,539 pacientes de la Administración de Veteranos, 317 desarrollaron CHC, de los cuales 30 (9.5%) no tenían ninguna evidencia de cirrosis en el momento del diagnóstico de CHC³. En comparación con los pacientes de CHC con cirrosis, estos pacientes tenían más probabilidades de ser afroamericanos o asiáticos, tener antecedentes familiares de CHC e hipertensión, lo que sugiere que estos factores pueden ser útiles para seleccionar pacientes con CHB sin cirrosis en mayor riesgo en quienes considerar para la vigilancia³.

Los factores de riesgo adicionales y sinérgicos para el desarrollo de CHC en CHB están relacionados con el paciente (sexo masculino, edad avanzada, origen étnico asiático o africano, antecedentes de CHC en la familia), relacionados con virus (alta replicación viral, genotipo de VHB, mayor duración de la infección, coinfección con virus de la hepatitis D [PHD], virus de la hepatitis C [VHC] o virus de inmunodeficiencia humana [VIH]), clínicas (presencia de cirrosis) o ambientales (exposición a aflatoxinas, antecedentes de abuso de alcohol y tabaquismo)^{1,4}.

El tratamiento con análogos de nucleótidos (NA) y la supresión de la replicación del VHB es el factor más importante para determinar la reducción del riesgo de CHC⁵. En los pacientes que reciben NA, la edad avanzada, la cirrosis, el sexo masculino, el número de plaquetas, la rigidez del hígado y la diabetes son factores de riesgo adicionales que se asocian con un mayor riesgo de CHC y se pueden considerar para estratificar el riesgo del paciente⁶. La puntuación «Cirrosis, Edad, Sexo masculino, Diabetes» se creó para estimar el riesgo de CHC en pacientes asiáticos tratados con terapia continua de NA (tenofovir o entecavir)⁷.

El VHB es un virus de ADN circular parcialmente bicatenario y es capaz de integrarse en el ADN de las células hepáticas, lo que provoca reordenamientos cromosómicos, inestabilidad genómica y mutagénesis en protooncogenes y supresores de tumores. Este parece ser el principal mecanismo por medio del cual el VHB puede provocar CHC en ausencia de cirrosis¹.

En pacientes con cirrosis, el desarrollo de CHC asociado con VHB es multifactorial. En primer lugar, la proteína X, expresada en el genoma del VHB, interactúa con factores de transcripción nuclear y vías de transducción de señales como Raf, c-Jun, MAPK, NFB, Jak-Stat, FAK y las vías de la proteína cinasa C, así como cascadas de señalización dependientes de Src y fosfatilinositol-3 cinasa⁸.

La proteína HBx produce hipermetilación o hipometilación global del ADN, lo que conduce al silenciamiento de los genes supresores de tumores y a la inestabilidad cromosómica. Además, ejerce actividad antiapoptótica y proapoptótica y puede aumentar la expresión de TERT y la actividad de la telomerasa. Finalmente, la proteína HBx está involucrada en la desregulación del factor de crecimiento similar a la insulina 2 (IGF-2)¹¹. Todos estos procesos dan como resultado un crecimiento celular descontrolado y una transformación maligna⁸.

Entre las vías desreguladas más relevantes, la Wnt/FZD/catenina, PI3K/Akt/mTOR, el sustrato del receptor de insulina 1/IGF y las proteínas cinasas activadas por

Tabla 1. Mecanismos de carcinogénesis hepática en pacientes con hepatitis virales crónicas

	Principales mecanismos	Vías involucradas
Hepatitis B	El ADN se integra a los hepatocitos La proteína X interacciona con el factor de transcripción nuclear y vías de transducción	Señalización WNT PI3K/Akt/mTOR Ras/ERK1/2 P53 (exposición a aflatoxina)
Hepatitis D	Alteración de la respuesta inmunitaria Cambios epigenéticos Respuesta al estrés oxidativo	TGF-β, smad3, STAT3, NF-κβ Sistema de evasión del interferón
Hepatitis C	Respuesta al estrés oxidativo Células presentadoras de antígenos Adaptación al estrés oxidativo	Acumulación de los ácidos grasos NF-kB TER, β-catenina, p53, Rb, KEAP Incremento de IFN-β, IL-1β, IL-6, TNF-α

ADN: ácido desoxirribonucleico; IFN: interferón; IL: interleucina; NF-KB: factor nuclear kB; TGF-β: factor de crecimiento transformante beta.
Traducido de Russo et al., 2022²⁰.

mitógenos/Ras/Raf (MAPK) las vías son las más importantes. WNT es un regulador de células madre que, cuando se une a FZD y LRP, inhibe la destrucción de catenina, que se transloca al núcleo y forma un complejo transcripcionalmente activo con el factor de transcripción específico de células T/factor de unión al potenciador linfoide⁸.

Ello da como resultado la expresión de los genes diana de WNT, que, a su vez, conducen a la proliferación y supervivencia de células hepáticas descontroladas y, finalmente, al desarrollo de CHC. La regulación al alza de PI3K/AKT y Ras/ERK1/2 produce el mismo efecto de activación de WNT mediante la sobreexpresión de ciclina D1 y la activación de c-Myc y NF-kB. Finalmente, el VHB expone a los hepatocitos a FasL aumentando la apoptosis y la regeneración compensatoria resultante, lo que puede determinar el CHC.

La infección por VHB en los países asiáticos se asocia con frecuencia a la exposición a aflatoxinas; en ese caso, la carcinogénesis relacionada con el VHB se caracteriza específicamente por el desarrollo de mutaciones en el gen supresor de tumores *gatekeeper* p53^{9,10}.

HEPATITIS C

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es otra de las principales causas de enfermedad hepática crónica. Antes de la introducción de la terapia antiviral de acción directa (AAD), había aproximadamente 71 millones de personas con infección crónica en todo el mundo. El logro de una respuesta virológica sostenida (es decir, cura virológica [RVS]) se asocia con una reducción significativa del riesgo de CHC. Un metaanálisis anterior que incluyó datos de cohortes tratadas con terapia basada en interferón demostró una reducción de más del 70% en el riesgo de aparición de CHC después de la RVS, independientemente de la gravedad de la fibrosis hepática inicial.

Sorprendentemente, también hubo una reducción significativa en pacientes con cirrosis, aunque estos pacientes permanecieron en un riesgo significativo (< 1.5% [0.3-2.4%]). El desarrollo de los nuevos AAD ha cambiado el escenario del CHC relacionado con el VHC y numerosos estudios independientes confirmaron que los pacientes que logran una RVS después de los AAD tienen un riesgo significativamente reducido de CHC^{1,11-13}.

HEPATITIS E

El virus de la hepatitis E (VHE), en particular los genotipos 3 y 4, se reconoce cada vez más como una causa potencial de enfermedad hepática y cirrosis en pacientes inmunocomprometidos. Los datos preliminares sugieren que la carcinogénesis hepática impulsada por VHE es rara. Sin embargo, con el conocimiento cada vez mayor sobre las manifestaciones clínicas complejas de la infección crónica por VHE y los posibles mecanismos de transformación celular impulsada por VHE, surge la pregunta de si estos pacientes tienen un mayor riesgo de CHC. Se esperan más estudios sobre los aspectos clínicos y de laboratorio del CHC impulsado por VHE^{14,15}.

HEPATITIS D

Procesos como la modificación de la respuesta inmunitaria, los cambios epigenéticos o el estrés oxidativo en el retículo endoplásmico también pueden estar relacionados con la infección por VHD. El VHD actúa sobre las mismas vías mencionadas anteriormente (TGF-β, Smad3, STAT3, NF), promoviendo la supervivencia celular, el crecimiento celular y la transformación a malignidad. Además, el VHC evade la respuesta inmunitaria mediada por IFN-α que promueve la supervivencia celular¹⁶.

CARCINOGENESIS HEPÁTICA RELACIONADA CON VIRUS

La carcinogénesis hepática es un proceso complejo en el que la predisposición genética, el microambiente celular, las células inmunitarias y los virus desempeñan funciones diferentes pero sinérgicas. Tres mecanismos principales están involucrados en el desarrollo de CHC: inflamación hepática persistente, estrés oxidativo y desregulación de las vías de señalización celular. En general, los virus oncogénicos no conducen al desarrollo de cáncer *per se*, sino que es la interacción con los factores del huésped (la desregulación del sistema inmunitario), lo que conduce a condiciones preneoplásicas y luego al cáncer. La inflamación crónica debida a una infección viral conduce a una alteración progresiva de las células inmunitarias, lo que provoca un aumento de la liberación de ROS y citocinas proinflamatorias dentro del nicho hepático y finalmente determina la remodelación del microambiente hepático. Se ha sugerido que las alteraciones de la hemostasia, particularmente de las plaquetas, podrían tener un papel en la hepatocarcinogénesis¹⁷⁻²⁰ (Tabla 1).

BIBLIOGRAFÍA

1. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017;67:370-98.
2. Ferrarese A, Zanetto A, Russo FP. Hepatitis B and liver transplantation. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2018;64:147-57.
3. Chayanupatkul M, Omino R, Mittal S, Kramer JR, Richardson P, Thrift AP, et al. Hepatocellular carcinoma in the absence of cirrhosis in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017;66:355-62.
4. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018;69:182-236.
5. Papatheodoridis GV, Dalekos GN, Yurdaydin C, Buti M, Goulis J, Arends P, et al. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in Caucasian chronic hepatitis B patients receiving entecavir or tenofovir. *J Hepatol.* 2015;62:363-70.
6. Raffetti E, Fattovich G, Donato F. Incidence of hepatocellular carcinoma in untreated subjects with chronic hepatitis B: A systematic review and meta-analysis. *Liver Int.* 2016;36:1239-51.
7. Hsu YC, Ho HJ, Lee TY, Huang YT, Wu MS, Lin JT, et al. Temporal trend and risk determinants of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients on entecavir or tenofovir. *J Viral Hepat.* 2018;25:543-51.
8. Huo TI, Wang XW, Forgues M, Wu CG, Spillare EA, Giannini C, et al. Hepatitis B virus X mutants derived from human hepatocellular carcinoma retain the ability to abrogate p53-induced apoptosis. *Oncogene.* 2001;20:3620-8.
9. Lee AT, Ren J, Wong ET, Ban KH, Lee LA, Lee CG. The hepatitis B virus X protein sensitizes HepG2 cells to UV light-induced DNA damage. *J Biol Chem.* 2005;280:33525-35.
10. Zheng Y, Chen WL, Louie SG, Yen TS, Ou JH. Hepatitis B virus promotes hepatocarcinogenesis in transgenic mice. *Hepatology.* 2007;45:16-21.
11. Morgan RL, Baack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck-Ytter Y. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: A meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med.* 2013;158:329-37.
12. Colombo M, Iavarone M. Role of antiviral treatment for HCC prevention. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2014;28:771-81.
13. D'Ambrosio R, Della Corte C, Colombo M. Hepatocellular carcinoma in patients with a sustained response to anti-hepatitis C therapy. *Int J Mol Sci.* 2015;16:19698-712.
14. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. *J Hepatol.* 2018;68:1256-71.
15. Klohn M, Schrader JA, Bruggemann Y, Todt D, Steinmann E. Beyond the Usual suspects: Hepatitis E virus and its implications in hepatocellular carcinoma. *Cancers.* 2021;13:5867.
16. Liao FT, Lee YJ, Ko JL, Tsai CC, Tseng CJ, Sheu GT. Hepatitis delta virus epigenetically enhances clusterin expression via histone acetylation in human hepatocellular carcinoma cells. *J Gen Virol.* 2009;90:1124-34.
17. Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, Singal AG, Pikarsky E, Roayaie S, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7:6.
18. Kanda T, Goto T, Hirotsu Y, Moriyama M, Omata M. Molecular mechanisms driving progression of liver cirrhosis towards hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B and C infections: A review. *Int J Mol Sci.* 2019;20:1358.
19. Yang P, Markowitz GJ, Wang XF. The hepatitis B virus-associated tumor microenvironment in hepatocellular carcinoma. *Natl Sci Rev.* 2014;1:396-412.
20. Russo FP, Zanetto A, Pinto E, Battistella S, Penzo B, Burra P, et al. Hepatocellular carcinoma in chronic viral hepatitis: Where do we stand? *Int J Mol Sci.* 2022;23(1):500.

CAPÍTULO
25

Esteatosis hepática metabólica (MASLD). Nueva nomenclatura

Graciela Elia Castro Narro y Valeria Ailyn Cortés Mollinedo

INTRODUCCIÓN

Los enfoques globales de la nomenclatura y la definición son fundamentales para aumentar la conciencia de la enfermedad, impulsar el cambio en las políticas, identificar pacientes en riesgo, y facilitar el diagnóstico y el acceso a atención. El lenguaje puede crear o aumentar un estigma y marginar a la población afectada. Se sabe que el sobrepeso u obesidad se asocia con esteatosis hepática, esteatohepatitis y fibrosis. Esto fue reconocido por el término «esteatohepatitis no alcohólica» en 1980 por Jurgen Ludwig. Posteriormente, se utilizó el término enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) para describir el espectro histológico de la esteatosis a la esteatohepatitis y cirrosis^{1,2}.

Si bien la nomenclatura fue ampliamente utilizada, el término «no alcohólico» no capturaba la etiología de la enfermedad, y el término «graso» es considerado estigmatizante. Hay personas con factores de riesgo (FR) que consumen más alcohol que los umbrales utilizados para definir la naturaleza no alcohólica de la enfermedad que no están reconocidos por la nomenclatura existente, están excluidos de los ensayos y la consideración de tratamientos, además hay sobreposición de enfermedades; todo esto llevó a una propuesta de usar el término enfermedad de hígado graso asociado a disfunción metabólica (MAFLD). Si bien MAFLD fue aceptado por algunos, surgieron preocupaciones sobre la mezcla de etiologías, el uso del término «graso» considerado estigmatizante, la restricción a dos FR metabólicos y la permisividad del consumo de alcohol más liberal.

Debido a todo esto la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD), la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) y la Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado (ALEH), con la participación de profesionales académicos de todo el mundo, incluyendo hepatólogos, gastroenterólogos, pediatras, endocrinólogos, hepatopatólogos, expertos en salud pública y obesidad, junto con colegas de la industria, agencias reguladoras y organizaciones de defensa de pacientes, se unieron para desarrollar un consenso sobre un cambio en la nomenclatura³.

GENERACIÓN DE PANELES Y DESARROLLO DE DECLARACIONES

El panel para este estudio se generó mediante un proceso inclusivo que involucró a diversas asociaciones de todo el mundo. El comité directivo (n = 36) estaba compuesto por dos copresidentes, que representaron a la AASLD y la EASL, y otros 34 miembros nominados por sus asociaciones para garantizar una amplia representación geográfica.

El comité directivo identificó cinco áreas fundamentales para la nomenclatura: ¿cuáles son los problemas con la nomenclatura actual y se pueden abordar?, ¿cuál es la importancia de la esteatohepatitis en la definición de la enfermedad y los puntos finales?, ¿cómo se debe tener en cuenta el papel del alcohol?, ¿cómo podría afectar el cambio de nombre a la conciencia de la enfermedad, los ensayos clínicos y las vías de aprobación regulatoria?, y ¿puede un nombre alternativo reducir la heterogeneidad y permitir avances futuros? Entre septiembre de 2021 y principios de 2022, el comité directivo se dividió en seis grupos de trabajo, quienes desarrollaron las declaraciones preliminares para las áreas temáticas: perspectiva centrada en el paciente, pros y contras de la nomenclatura actual, definición de la enfermedad del hígado graso en el contexto de la disfunción metabólica, heterogeneidad de la enfermedad, histopatología, y cómo manejar el papel del alcohol en la etiología dual. Las declaraciones preliminares se recopilaron y se compartieron con el comité directivo ampliado para su revisión, y los comentarios se incorporaron.

Se solicitó a las sociedades nacionales que nominaran a expertos adicionales y organizaciones de defensa de pacientes para participar (n = 267). Se instruyó a seleccionar a personas involucradas activamente en la investigación de esta enfermedad. Se definió consenso como una votación de supermayoría (67%). Para aumentar la diversidad geográfica en el panel, se invitó a otros 30 expertos a participar en la ronda 2.

RECOPILACIÓN DE DATOS

Se decidió por utilizar el proceso Delphi, que comprendió seis componentes de recopilación de datos en línea y discusiones en persona, que incluyeron una encuesta de la 1.ª ronda (R1) (7 de abril-9 de mayo 2022), una encuesta de la 2.ª ronda (R2) (15-27 de junio 2022, más participantes adicionales del panel del 8 de septiembre al 16 de octubre 2022), una reunión de consenso presencial (Chicago, IL, EE.UU., julio de 2022), una encuesta de la 3.ª ronda (R3) (17-27 de octubre 2022), una 2.ª reunión presencial (*The Liver Meeting* [TLM], Washington, DC, EE.UU., noviembre 2022) que involucró tanto al comité directivo como discusiones con el panel ampliado, y una encuesta de la 4.ª ronda (R4) (2 de diciembre de 2022 al 22 de enero de 2023). Las declaraciones preliminares de consenso contenían categorías de respuesta de 4 puntos (acuerdo/algo de acuerdo/algo en desacuerdo/desacuerdo), apoyo/oposición, y respuestas de 3 puntos (aumentar, no cambiar, disminuir). Todas las declaraciones incluían la opción de «no calificado para responder» para tomar en cuenta la experiencia del panel. De acuerdo con los procesos Delphi, después de que ingresaban sus respuestas a cada declaración, aparecían casillas para proporcionar comentarios y sugerencias, estas se revisaban y se utilizaban para modificar las declaraciones posteriores.

CARACTERÍSTICAS DEL PANEL DELPHI

Incluyó inicialmente a siete asociaciones, el 29% proveniente de la EASL, el 27% de la AASLD, el 13% de la *Asian Pacific Association for the Study of the Liver* (APASL), el 12% de la ALEH, el 7% otras sociedades y el 11% de organizaciones de defensa de pacientes. Participaron panelistas de más de 50 países, 40% mujeres y 60% hombres. Setenta panelistas eran del sector académico, un 15% del sector público, un 9% del privado y un 3% de la sociedad civil. Las áreas de trabajo más grandes fueron: investigación clínica (54%) y atención clínica (28%), y la hepatología (82%) representó una abrumadora mayoría de las áreas de especialización. Había un conocimiento sustancial sobre hígado graso entre los panelistas, el 76% indicó que dedica el 26-100% del tiempo de trabajo a atención clínica o investigación, el 61% informó publicar > 21 artículos sobre el tema y el 40% tenía > 50.

TASAS DE RESPUESTA Y PARTICIPACIÓN DEL PANEL

La R1 tuvo 37 declaraciones: nomenclatura y distinciones entre los elementos de la enfermedad; otros factores que posiblemente influyen en la consideración de

términos adicionales o alternativos; preferencias de nombre/término. De los 236 expertos invitados en R1, 206 participaron y evaluaron estas declaraciones (tasa de respuesta [RR]: 87%) y proporcionaron 870 comentarios, que se revisaron e incorporaron en la R2, que presentó 54 declaraciones; en esta, de 236 panelistas 195 participaron (participación general, 195 + 30, RR: 83%), proporcionando 1,370 comentarios. Las declaraciones que cubrían áreas de alto consenso no se llevaron a R3.

Después de R2, se realizó una conferencia presencial de consenso coorganizada por la AASLD y la EASL en Chicago (IL, EE.UU.), del 8 al 9 de julio 2022, para discutir en profundidad los comentarios generados en las dos primeras rondas. La 2.ª reunión presencial tuvo lugar en la conferencia anual de la AASLD en TLM el 6 de noviembre de 2022 en Washington DC (EE.UU.), con dos foros para el análisis y discusión de la R3: una reunión cerrada del comité directivo (n = 34) seguida de una sesión abierta a todos los participantes de la AASLD 2022. Estas discusiones proporcionaron mayor claridad sobre los elementos clave que incluir en la ronda final del proceso.

DESEO DE UN CAMBIO DE NOMBRE Y EL PAPEL DEL ESTIGMA

El 74% consideró que los nombres eran suficientemente defectuosos para considerar un cambio. «No alcohólico» y «gordo» fueron considerados estigmatizantes por el 61 y 66%. El 89% prefirió una nomenclatura que describiera la causa subyacente de la enfermedad. El 72% consideró que tener «enfermedad o disfunción metabólica» en el nombre ayudaría a los pacientes a comprender mejor su enfermedad y el 80% que a los profesionales de la salud a explicar mejor la enfermedad. El 56% consideró que la terminología «disfunción metabólica» era una entidad clínica claramente definida, aunque el 86% pensaba que destacaba un aspecto central de la fisiopatología de la enfermedad.

CONSIDERACIONES SOBRE LA ESTRUCTURA Y COMPOSICIÓN DE UN NUEVO NOMBRE

Al dar la opción de un término «sombrija» que englobara subcategorías de enfermedades, el 78% prefirió esta idea del uso de un término general que englobara el reemplazo para NAFLD, ALD y otras condiciones que resultan en esteatosis hepática. Los posibles términos generales fueron informados en la R2 y R3 e incluyeron: enfermedad del hígado graso, enfermedad hepática esteatótica (SLD) y enfermedad del hígado lipogénico,

obteniendo el 46, 48 y 7% de las selecciones de 1.ª elección, respectivamente. Al considerar la combinación de votos de 1.ª y 2.ª elección, SLD fue elegida por el 95% de los encuestados. El 68% de los panelistas prefirieron el uso de un nombre literal en lugar de usar un subtipo numérico. En la R4 el 67% consideró que el término «metabólico» debería incluirse para el nombre alternativo de NAFLD, bajo el término general elegido en la R3. También se preguntó si agregar un factor de riesgo cardiometabólico a la definición y una mayoría simple estaba a favor.

CONSIDERACIONES PARA LA DEFINICIÓN DE LA ENFERMEDAD

El 95% aprobaron que la presencia de esteatohepatitis tenía implicaciones pronósticas y debería seguir siendo una distinción importante. El 93% consideró que debería permanecer para la práctica clínica y para criterios de valoración de ensayos. La definición actual de NAFLD excluye el consumo > 20/30 g de alcohol por día en mujeres y hombres, mientras que la de MAFLD tiene un enfoque más liberal respecto al consumo de alcohol, por lo que se realizaron preguntas para comprender el impacto en la historia natural de la enfermedad. El 95% consideró que el consumo 30-60 g diarios en el contexto de NAFLD altera la historia natural de la enfermedad y el 90% que altera la respuesta a intervenciones terapéuticas. El 90% analizó que las personas con esteatosis relacionada con FR metabólicos que consumen más que una cantidad mínima de alcohol (30-60 g al día) representan un grupo importante que debe estudiarse en una categoría de enfermedad diferente.

PERCEPCIÓN DEL IMPACTO DEL CAMBIO DE NOMBRE Y/O DEFINICIÓN EN LA CONCIENCIA DE LA ENFERMEDAD, DESARROLLO DE BIOMARCADORES O ENSAYOS CLÍNICOS

Al considerar un cambio de nombre y/o definición el 56% valoró que tendría un impacto positivo en la conciencia de la enfermedad. Al evaluar el impacto de un cambio solo en el nombre en la interpretación de ensayos clínicos existentes y emergentes, el 18% pensaron que se dificultaría, el 72% que no tendría impacto y el 11% que mejoraría. Al preguntar el impacto en la aprobación regulatoria de biomarcadores si cambia el nombre pero no la definición, el 12% consideraron que la aceleraría, el 63% que no tendría impacto y el 25% que retrasaría la aprobación. El 60% estaba preocupado de que pudiera dificultar la interpretación de los resultados de ensayos clínicos existentes

y emergentes que utilizan la definición actualmente aceptada de NAFLD, un 20% valoraron que mejoraría y un 20% que no habría impacto. El 59% opinó que un cambio en la definición de la enfermedad retrasaría la aprobación regulatoria de los biomarcadores. El 63% consideró que un cambio solo en el nombre no tendría efecto.

PERSPECTIVA PEDIÁTRICA

Los pediatras respondieron a las preguntas específicas de pediatría, el 60% consideró que el término «no alcohólico» y «gordo» era estigmatizante para padres y/o pacientes pediátricos. El 95% estuvo de acuerdo en una reevaluación de las definiciones de esteatohepatitis en el entorno pediátrico. El 90% estimó que incorporar el término «metabólico» puede ser confuso en el contexto pediátrico, ya que los errores congénitos del metabolismo se conocen como «enfermedad hepática metabólica».

MODIFICACIONES PROPUESTAS A LA DEFINICIÓN ACTUAL

Las conexiones epidemiológicas y patogénicas entre NAFLD, disfunción metabólica y resistencia a la insulina llevaron a la opinión de que el diagnóstico se base en criterios afirmativos. Estos deben estar definidos ampliamente para identificar tanto personas con obesidad como con FR cardiometabólicos en el contexto de diferencias regionales/étnicas. Se consideró necesario que estos criterios sean simples, disponibles y de fácil medición. Se seleccionaron para que se alineen con FR cardiometabólicos que están asociados con la resistencia a la insulina y que ya están bien establecidos y validados en el contexto de las enfermedades cardiovasculares. Se acordó que los pacientes con esteatosis y cualquiera de los criterios cardiometabólicos descritos en la figura 1 se consideraría que tienen enfermedad hepática esteatótica asociada a la disfunción metabólica (MASLD). Es importante destacar que hacer un diagnóstico de MASLD no implica que no se deban considerar otras causas de enfermedad por esteatosis hepática, lo cual es especialmente relevante en niños, donde se debe descartar otras causas de esteatosis hepática antes de aplicar los criterios diagnósticos para asegurarse de no pasar por alto una patología dual.

El cambio de una definición basada en la exclusión a una en FR específicos tiene limitaciones potenciales. En primer lugar, la disfunción metabólica clave es la resistencia a la insulina, y los FR metabólicos seleccionados no la predicen de manera precisa. En segundo lugar, la resistencia a la insulina y la esteatosis pueden estar presentes

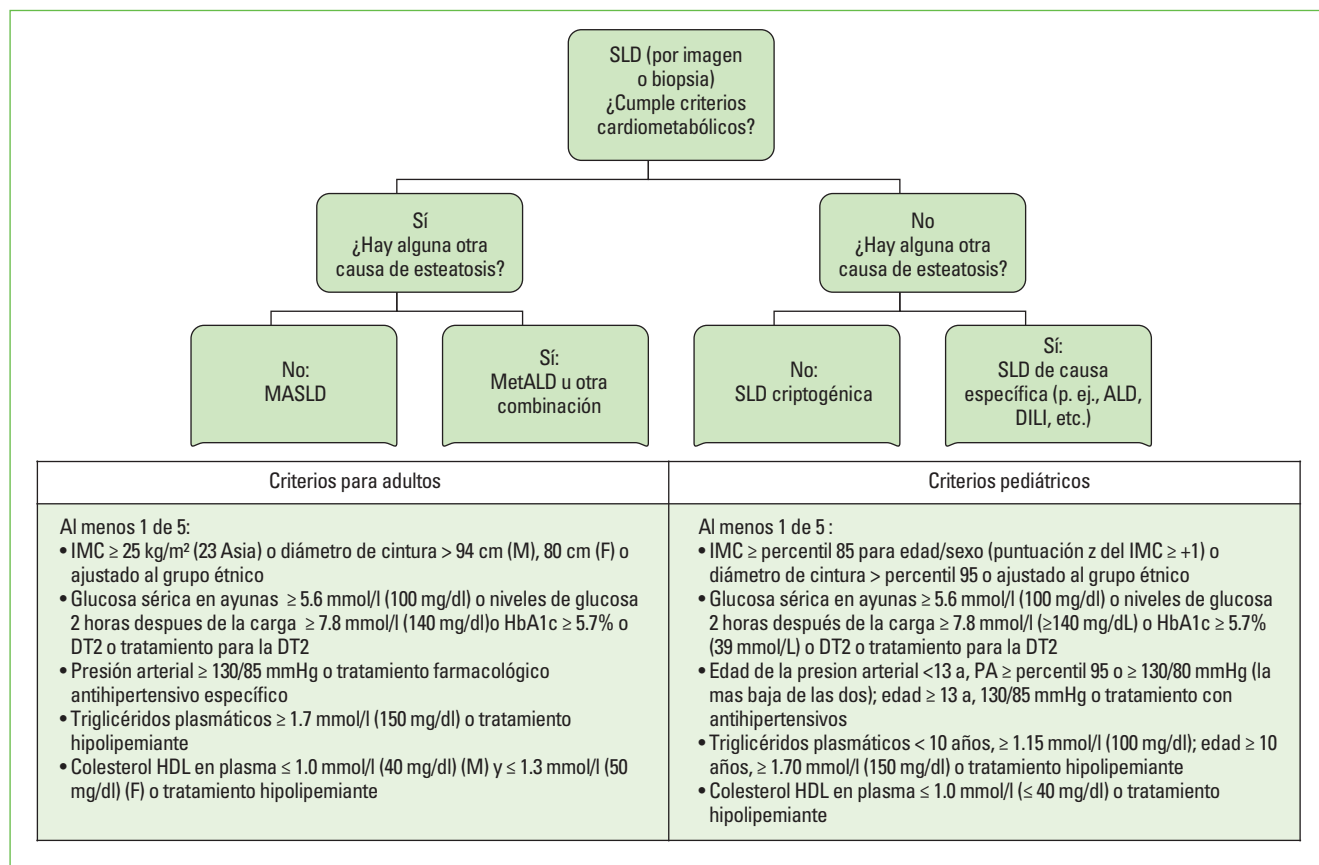


Figura 1. Criterios diagnósticos de enfermedad hepática esteatósica asociada a la disfunción metabólica (MASLD). ALD: Enfermedad hepática relacionada con el consumo de alcohol; DILI: daño hepático inducido por medicamentos; DT2: diabetes *mellitus* tipo 2; HbA1c: hemoglobina glucosilada; HDL: lipoproteínas de alta densidad; IMC: índice de masa corporal; PA: presión arterial; SLD: enfermedad hepática esteatósica.

en ausencia de FR cardiometabólicos, especialmente en adultos jóvenes. Por lo tanto, los pacientes con esteatosis sin FR cardiometabólicos se etiquetan como criptogénicos. Si el médico sospecha de disfunción metabólica a pesar de ausencia de FR cardiometabólicos, se puede considerar el término «posible MASLD» a espera de pruebas adicionales, en tales casos y en los criptogénicos al manifestar FR se puede modificar el diagnóstico a MASLD.

NUEVA NOMENCLATURA PROPUESTA PARA NAFLD, NASH Y NAFLD CON UN MAYOR CONSUMO DE ALCOHOL

Al considerar subcategorías bajo el término general de SLD, el 67% prefirió que el término de reemplazo de NAFLD incluyera la palabra «metabólico». Los tres principales acrónimos: MASLD, MetSLD o enfermedad hepática esteatósica metabólica (MSLD) fueron el 30, 30 y 22%, respectivamente. El 75% de los encuestados eligieron MASLD como término de reemplazo para la NAFLD y el

88% esteatohepatitis asociada a la disfunción metabólica (MASH) como el término de reemplazo para la NASH. El acrónimo MetALD fue elegido por el 28% dentro del acrónimo MAASLD para representar un grupo separado de pacientes con MASLD que consumen 140-350 g/semana para mujeres y 210-420 g/semana para hombres. MetALD fue elegido para evitar la posible confusión o percepción asociada con el acrónimo AASLD dentro de MAASLD que puede vincular el acrónimo a una asociación profesional específica. Dentro de MetALD hay un continuo en el que conceptualmente se puede ver que la condición es MASLD o ALD predominante (Fig. 2)⁴.

CONSUMO DE ALCOHOL EN LA DEFINICIÓN

Aunque el objetivo fue centrarse en NAFLD, era importante comentar situaciones de sobreposición con ingesta de alcohol. Se creó una categoría separada fuera de MASLD puro, llamada MetALD con una ingesta de alcohol

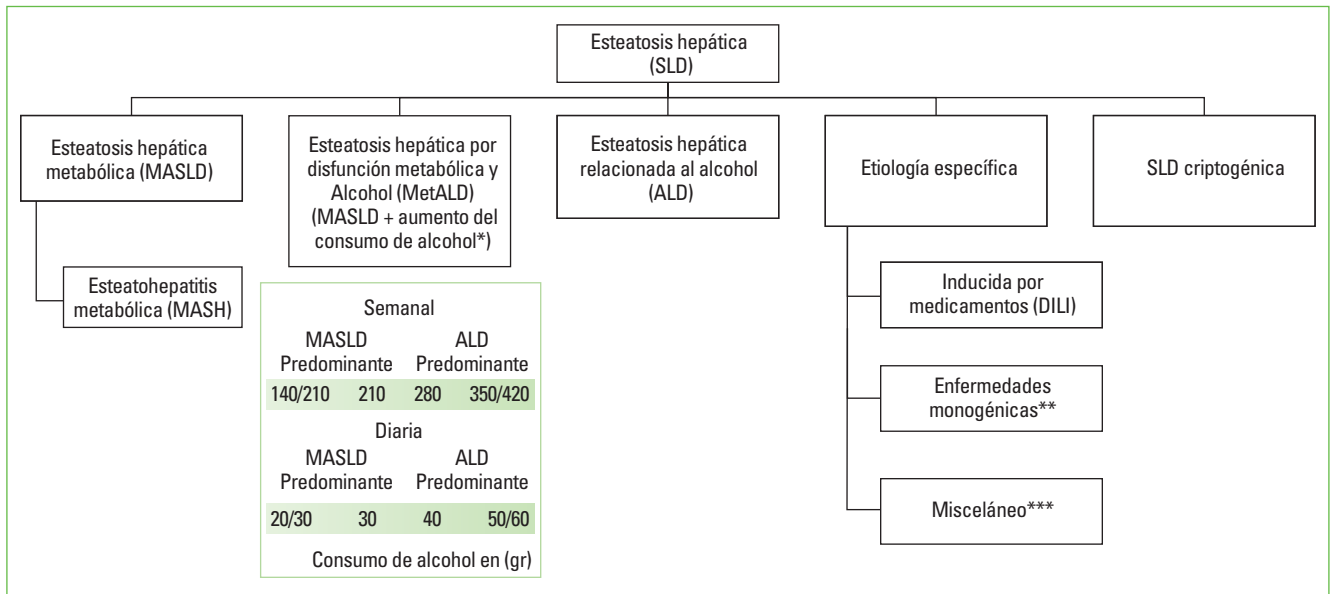


Figura 2. Nueva nomenclatura y subclasificación. *Ingesta semanal 140-350 gr mujeres, 210-420 gr hombres (promedio diario 20-50 gr mujer, 30-60 gr hombre). **Ejemplo: Deficiencia de lipasa ácida lisosomal (DLAL), enfermedad de Wilson, hipobetalipoproteinemia, errores innatos del metabolismo. ***Ejemplo: Virus de hepatitis C, malnutrición, enfermedad celiaca.

mayor que la permitida para NAFLD/MASLD. Dentro del grupo de pacientes con MetALD, puede haber personas en las que MASLD es el dominante y otros donde ALD es dominante y puede cambiar con el tiempo.

CONCLUSIÓN

Las principales limitaciones de los términos enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) y esteatohepatitis no alcohólica (NASH) son términos confusos y estigmatizantes. Por lo que se realizó un consenso para determinar si los expertos y los defensores de los pacientes estaban a favor de un cambio en la nomenclatura y/o definición mediante un proceso Delphi modificado dirigido por tres grandes asociaciones hepáticas panamericanas. El consenso se definió como una supermayoría (67%) de votos. Un comité de expertos externos al proceso de nomenclatura hizo la recomendación final sobre el acrónimo y sus criterios de diagnóstico, durante este proceso se tuvieron un total de 236 panelistas de 56 países, los cuales participaron en cuatro encuestas en línea y dos reuniones híbridas. Las tasas de respuesta a lo largo de las cuatro rondas de la encuesta fueron del 87, 83, 83 y 78%, respectivamente. El 74% de los encuestados consideraron que la nomenclatura actual era defectuosa como para considerar un cambio de nombre. Los términos «no alcohólico» y «graso» fueron considerados estigmatizantes por el 61 y el 66%. La enfermedad hepática esteatósica (SLD) se eligió como término general para abarcar diversas etiologías de la esteatosis. Se consideró que el

término esteatohepatitis era un importante concepto fisiopatológico que debía mantenerse. El nombre elegido para reemplazar a NAFLD fue enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD). Hubo consenso para cambiar la definición para incluir la presencia de al menos uno de los cinco FR cardiometabólicos. Se seleccionó una nueva categoría, fuera de MASLD puro, denominada MetALD, para describir a aquellos con MASLD que consumen mayores cantidades de alcohol por semana (140 a 350 g/semana y de 210-420 g/semana para mujeres y hombres respectivamente). La nueva nomenclatura y los criterios de diagnóstico están ampliamente respaldados, no son estigmatizantes y pueden mejorar la conciencia y la identificación del paciente debido a una mejor clasificación de la enfermedad. También se consideró que no habrá repercusión en los ensayos clínicos⁴.

BIBLIOGRAFÍA

1. Eslam M, Sanyal AJ, George J, Sanyal A, Neuschwander-Tetri B, Tiribelli C, et al. MAFLD: A consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2020;158(7).
2. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol*. 2020;73(1):202-9.
3. Younossi ZM, Rinella ME, Sanyal AJ, Harrison SA, Brunt EM, Goodman Z, et al. From NAFLD to MAFLD: Implications of a premature change in terminology. *Hepatology*. 2021;73(3):1194-8.
4. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multi-society Delphi consensus statement on New Fatty Liver Disease Nomenclature. *Hepatology*. 2023 Jun 20:S0168-8278(23)00418-X. doi: 10.1016/j.jhep.2023.06.003. Online ahead of print.