



# REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

[www.elsevier.es/rgmx](http://www.elsevier.es/rgmx)



## HÍGADO

## MAFLD

### A. Torre

*Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán*

Recibido el 10 de junio de 2021; aceptado el 23 de junio de 2021

La enfermedad hepática relacionada con disfunción metabólica (MAFLD), antes llamada enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD), afecta a cerca de una cuarta parte de la población adulta en el mundo, lo cual debe verse como un problema mayor de salud y con gran efecto socioeconómico a los sistemas de salud en el mundo.<sup>1</sup> Su alta prevalencia se debe mayormente a las condiciones del mundo actual (sedentarismo, escasa actividad física, mala alimentación), lo cual coincide a la par con la alta prevalencia del síndrome metabólico en el mundo, aun en personas con peso normal.<sup>2</sup>

Debe entenderse hoy día que la denominación de enfermedad MAFLD ha tenido la intención de contar con un término más adecuado para definir la enfermedad. MAFLD representa la manifestación hepática de un trastorno multisistémico, que es heterogéneo en las causas subyacentes, presentación, curso y desenlaces.<sup>3</sup> Sin embargo, debido a la complejidad de la fisiopatología y la imposibilidad de tener una sola prueba diagnóstica, se ha establecido la nomenclatura MAFLD, la cual agrega a la definición la exclusión de otras enfermedades hepáticas, incluido el exceso de alcohol. Se establece también que, debido a la elevada prevalencia de MAFLD, la coexistencia con otras enfermedades hepáticas crónicas es posible, por lo que la enfermedad se

establece con base en criterios positivos, y no en criterios de exclusión.

La siguiente revisión tiene como objetivo revisar los trabajos presentados de manera virtual en el Congreso de la Asociación Americana de Gastroenterología 2021.

### Epidemiología

Younossi presentó datos relevantes sobre el espectro del NAFLD dentro de las enfermedades hepáticas crónicas en los adolescentes y adultos jóvenes. Describió al adolescente joven en las edades comprendidas entre 15 y 19 años, la adolescencia tardía entre 20 y 24 años y adulto joven de 25 a 29 años, a partir de los datos de la base *Global Burden of Disease*. La finalidad fue determinar la incidencia de cirrosis y muerte en las regiones comprendidas en esta base en el plano mundial. El cambio anual de porcentaje se calculó mediante regresión logística.

En el 2019 se registraron 2,051,554 casos de cirrosis en el planeta y 1,472,012 muertes relacionadas con la cirrosis. De estas muertes, los adolescentes jóvenes ocuparon el 11.3% y los adultos jóvenes el 37.7%; entre los adolescentes y adultos jóvenes, 32.9% de los casos incidentes de cirrosis y 46% de las muertes ocurrieron en el sur de Asia, seguido por Asia

Correspondencia de autor: Cincinnati 81-807, Col. Nochebuena, C.P. 03720. Tel. 55-56-15-03-22.  
Correo electrónico: [detoal@yahoo.com](mailto:detoal@yahoo.com) (A. Torre)

del este con 11.6% y 2.8%, sureste asiático con 8.3% y 12.5%, África subsahariana con 7.9% y 9.9% y África subsahariana del este con 7.7% y 9%. Del 2009 al 2019, la incidencia de cirrosis por cada 100,000 adolescentes se incrementó de 7.23 a 8.12 (cambio de porcentaje anual CPA) + 1.18%,  $p < 0.001$ ), adolescentes tardíos (de 11.23 a 11.83; CPA + 0.51%,  $p < 0.001$ ), y permaneció estable en adultos jóvenes (18.27 a 18.29; CPA 0.02%,  $p = 0.651$ ).

El incremento de los casos de cirrosis depende sobre todo del virus C y NAFLD, con descenso de los casos por virus B. En contraste con el incremento de los casos de cirrosis, la mortalidad por cada 100,000 decreció en todos los grupos adolescentes de 2.02 a 1.76 (CPA -1.60%,  $p < 0.001$ ), adolescentes tardíos de 3.07 a 2.85 (CPA -0.78%,  $p < 0.001$ ), y adultos jóvenes de 5.43 a 4.55 (CPA -1.89%,  $p < 0.001$ ). Los datos encontrados en Latinoamérica muestran que de todas las causas de cirrosis, la NAFLD comprende el 18%, 15% en el Caribe, 18% en América Central, 9% en Sudamérica, y 7% en Norteamérica.<sup>4</sup>

## Prevalencia

Los estudios de prevalencia en México son escasos y ésta oscila entre 30% y 35%, la cual parece ser una cifra subestimada. Con los nuevos criterios de MAFLD, calcular la prevalencia real en México probablemente arroje cifras mayores. En el estudio de Chi, et al., el objetivo fue establecer la prevalencia de MAFLD en una población de Boca del Río, Veracruz, con descripción de características sociodemográficas, comorbilidades, estado nutricional y grado de actividad física. Se incluyó a 148 pacientes con edad promedio de 48 años  $\pm$  14 y predominio del sexo femenino (71.5%). La prevalencia de MAFLD fue de 41.3%, con mayor predominio de síndrome metabólico y elevación de ALT. MAFLD fue más frecuente en los pacientes con edades comprendidas entre 30 y 59 años. El IMC normal se encontró en el 3.3% de los sujetos, 29.8% presentó sobrepeso y 66.9% correspondía a obesos. La actividad física baja se encontró en el 61.6% de los sujetos con MAFLD contra 48% de aquéllos sin MAFLD ( $p < 0.001$ ). La actividad física moderada presentó bajo riesgo de MALFD (RR, 0.62; IC95%, 0.41-0.92;  $p = 0.01$ ). La fibrosis significativa  $\geq$  F2 fue más prevalente en los individuos con MAFLD (54.5% vs. 9.7%), y la fibrosis avanzada se presentó en el 39.8% en la población con MAFLD. Se concluyó que la prevalencia de MAFLD es elevada, encontrada en la población joven, con fibrosis avanzada y pobre actividad física.<sup>5</sup>

Otro estudio de este grupo de investigadores buscó la relación de fibrosis avanzada con el número de factores de riesgo metabólicos (hiperglucemia, obesidad central, hipertensión arterial, valores bajos de HDL, e hipertrigliceridemia). Se incluyó a un total de 195, 67% del sexo femenino, con edad promedio de 55 años, y la población se distribuyó en cuatro grupos: 1, sin factores de riesgo; 2, un factor de riesgo; 3, dos factores de riesgo; y 4, tres o más factores de riesgo. La fibrosis significativa  $\geq$  F2 se encontró en el 9.1%, 26.1%, 31% y 47.8% respectivamente, con un RR de 9.16 veces más de presentar fibrosis avanzada en el grupo 4. Los autores concluyeron que encontrar dos o más factores de riesgo metabólicos es común y el riesgo de fibrosis avanzada es mayor acorde al número de factores de riesgo identificados.<sup>6</sup>

## Riesgo cardiovascular

Los factores propios del síndrome metabólico son condicionantes del riesgo cardiovascular, pero cursar con MAFLD eleva aún más este riesgo. En la actualidad se intenta determinar si la vinculación de esteatosis hepática se relaciona con enfermedad cardiovascular incidente, mortalidad cardiovascular, y con las causas no cardiovasculares de mortalidad en los pacientes con MAFLD. Ante esto, reconocer biomarcadores predictivos de enfermedad cardiovascular grave (ECS) es un objetivo en la práctica clínica diaria. Lam, et al. buscaron en 517 pacientes los factores vinculados con ECS en pacientes con MAFLD. Todos los pacientes se sometieron a angiografía coronaria, elastografía transitoria y pruebas de biomarcadores cardíacos. La ECS grave se definió con la presencia de al menos un vaso con estenosis  $>70\%$  o puntaje ASCVD  $\geq 20$ . La NAFLD se definió como la presencia de esteatosis hepática sin otra causa de enfermedad hepática. Los biomarcadores cardíacos medidos fueron proteína C reactiva ultrasensible (PCR), propéptidonatriurético cerebral (proBNP) y troponina cardíaca de alta sensibilidad (cTnI).

La edad promedio de los 517 pacientes incluidos fue de 63  $\pm$  10 años. Hasta 80% de hombres, 30% con antecedente de DM II, 78% con dislipidemia, 75% con hipertensión (HTA) y 57% con IMC  $>29.9$  presentaba ECS y 63% NAFLD. Al comparar ambos grupos, los pacientes con ECS tenían más edad (66 vs. 59 años), y eran mayormente hombres (88 vs. 69%). Los pacientes con ECS poseían más componentes del síndrome metabólico (DM II, HTA, dislipidemia), con IMC similar, pero biomarcadores cardíacos más elevados (proBNP, 56 vs. 36%; y cTnI, 61 vs. 41%,  $p < 0.01$ ).

En el análisis multivariado, tener ECS se relacionó de manera independiente con mayor edad, sexo masculino, antecedente de DM II, dislipidemia, HTA, y elevación de proBNP (RR, 1.98; IC95%, 1-27-3.08;  $p = 0.05$ ).

Con lo anterior, los autores concluyen que los valores elevados de cTnI en pacientes con NAFLD se vinculan de forma independiente con ECS, por lo que dicho marcador puede usarse para predecir riesgo cardiovascular grave en los pacientes con NAFLD.<sup>7</sup>

## Financiamiento

No se recibió financiamiento de ningún tipo.

## Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

## Referencias

1. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. *J Hepatol* 2020;73:202-209.
2. Stefan N, Schick F, Haring HU. Causes, characteristics, and consequences of metabolically unhealthy normal weight in humans. *Cell Metab* 2017;26:292-300.
3. Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystemic disease. *J Hepatol* 2015;62:(1 Suppl):S47-S64.
4. Paik JM, Kabbara K, Eberly KE, et al. Non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is driving the global burden of chronic liver disease

- (CLD) among adolescents and young adults. Sesión de carteles presentada en: DDW virtual; 2021 Mayo 21-23; Sa 350.
5. Chi-Cervera L, Remes-Troche JM, Bernal-Reyes R, et al. Metabolic dysfunction associated fatty liver disease (MAFLD) in general population in Mexico. Prevalence, clinical and epidemiological characteristics. Sesión de carteles presentada en: DDW virtual; 2021 mayo 21-23; Su376.
  6. Méndez-Guerrero O, Chi Cervera L, Bernal-Reyes R, et al. Association of the metabolic status with the presence of advanced significant liver fibrosis in mexican patients with metabolic dysfunction associated fatty liver disease (MAFLD). Sesión de carteles presentada en: DDW virtual; 2021 mayo 21-23; Su378.
  7. Lam BP, Jeffers T, Felix SC, et al. Cardiac serum biomarkers predicting severe coronary artery disease among patients with non alcoholic fatty liver disease. Sesión de carteles presentada en: DDW virtual; 2021 mayo 21-23; Sa351.



# REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

[www.elsevier.es/rgmx](http://www.elsevier.es/rgmx)



## HÍGADO

### Hepatitis virales

G.E. Castro-Narro,\* J. Pérez-Escobar

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Recibido el 10 de junio de 2021; aceptado el 21 de junio de 2021

#### Hepatitis B

Rendimiento comparativo de los modelos de predicción del carcinoma hepatocelular(CHC) relacionado con el virus de la hepatitis B (VHB) en la población de Estados Unidos

**Objetivos:** validar y comparar externamente modelos de predicción de riesgo de CHC-VHB en una gran cohorte de pacientes con VHB tratados con entecavir y tenofovir en Estados Unidos. **Métodos:** se calcularon las puntuaciones de riesgo para nueve modelos publicados con anterioridad (CAMD, PAGE-B, m-PAGE-B, APA-B, HCC-RESCUE, CU-HCC, AASL-HCC, RWS-HCC y REAL-B). Los predictores más comunes fueron edad (9/9), sexo (7/9), cirrosis (6/9), recuento de plaquetas (3/9) y fetoproteína  $\alpha$  (AFP) (3/9). **Resultados:** de los 3,550 pacientes con VHB durante una mediana de seguimiento de 51 meses (IQR, 24.6-88.4), 144 pacientes (4.1%) desarrollaron CHC. Los valores de área bajo la curva (AUC) para el riesgo de CHC a tres años fueron de 0.80 para APA-B, AASL-HCC, RWS-HCC y REAL -B. De éstos, tres modelos (APA-B, RWS-HCC, REAL-B) incorporaron AFP. Todos los modelos funcionaron mejor al predecir el riesgo de CHC a tres años que a un horizonte temporal de cinco años.<sup>1</sup> **Conclusiones:** en esta cohorte de VHB en tratamiento con análogos de nucleótidos, todos los modelos pueden identificar a pacientes con alto

riesgo de progresar a CHC, aunque las AUC fueron las más altas para APA-B, AASL-HCC, RWS-HCC y REAL-B.

Eficacia de una vacuna novedosa contra la hepatitis B de dos dosis (Heplisav-B) en pacientes con enfermedad hepática crónica

**Objetivos:** determinar la eficacia de la vacunación contra la hepatitis B con Heplisav-B en pacientes con enfermedad hepática crónica. **Métodos:** cohorte retrospectiva entre julio de 2019 y octubre de 2020. Se consideró vacunación satisfactoria e inmunidad activa posterior a la vacunación si anti-HBs $>$ 10 mUI/ml. **Resultados:** se incluyó en el análisis a 91 pacientes. La edad media de los pacientes fue de 59 años y el 37% correspondió a mujeres. En cuanto a la etnia, el 84% era caucásico, el 8% hispano o latino, el 3% afroamericano, el 3% no declarado y el 2% asiático. La causa más común de la enfermedad hepática fue la esteatohepatitis no alcohólica. El 90% de los pacientes tenía cirrosis. La mediana de días desde la segunda vacunación hasta los valores de anticuerpos HBsAb posteriores a la vacunación fue de 122 días. El 69% (63/91) de los pacientes tenía evidencia de inmunidad activa después de la vacunación con Heplisav-B. **Conclusiones:** dos dosis de Heplisav-B es una vacuna eficaz contra el VHB en pacientes con enfermedad hepática crónica.<sup>2</sup>

\*Correspondencia de autor: Vasco de Quiroga 15, Col. Belisario Domínguez, sección 16, Delegación Tlalpan, C.P. 14080, Ciudad de México. Tel. 5554053670. Correo electrónico: [gracastron@yahoo.com](mailto:gracastron@yahoo.com) (G.E. Castro-Narro)

### Progresión de la hepatitis B crónica a cirrosis y CHC de acuerdo con la edad, el sexo, la actividad de la enfermedad y el estado de tratamiento mediante criterios AASLD

**Objetivos:** las tasas de incidencia de cirrosis y CHC en asiáticos con hepatitis B crónica se analizaron por edad, sexo, estado del tratamiento y actividad de la enfermedad del paciente. **Métodos:** se analizó en general a 18,136 pacientes (9,530 tratados; 8,606 no tratados) con hepatitis B crónica de 35 centros en ocho países de Asia y el Pacífico y en Estados Unidos entre 1970 y 2018. La incidencia anual de cirrosis y CHC se calculó en años-persona con el método de Kaplan-Meier. **Resultados:** el 63% de la cohorte del estudio correspondió a hombres, con una edad media de 46.19 años, y la mediana del tiempo de seguimiento fue de 9.61 años. De los 8,606 pacientes no tratados, la progresión a cirrosis osciló entre 0.04% y 43.29%, el CHC en personas sin cirrosis fluctuó entre 0% y 1.79% y el CHC en personas con cirrosis entre 0% y 9.79% según la edad, el sexo y la actividad de la enfermedad. De los individuos tratados (9,530 participantes), los pacientes de todos los grupos de edad, sexo y estado de la enfermedad tuvieron una tasa de progresión <5% a cirrosis y CHC sin cirrosis y una tasa de progresión de 0 y 8.36% a CHC con cirrosis. **Conclusiones:** el riesgo de progresión de la enfermedad varía no sólo por la edad, el sexo y el estado de cirrosis, sino también por la actividad de la enfermedad por hepatitis B crónica y el estado del tratamiento.<sup>3</sup>

## Hepatitis C

### Un programa a la medida para el mejor acceso a la atención y priorización del tratamiento para personas que consumen drogas con infección crónica por VHC

**Objetivos:** aumentar la detección, el diagnóstico y la vinculación con la atención del VHC entre las personas consumidoras de drogas. **Métodos:** durante 12 meses, los individuos con antecedentes de adicción atendidas en 15 centros se sometieron a un mayor tamizaje del VHC con VHC POC (OraQuick). **Resultados:** en total se analizó a 1370 pacientes, 473 (34.5%) de ellos con resultado positivo para anticuerpos VHC y 218 (46%) positivo para RNA del VHC. Los 218 pacientes se vincularon con la atención y comenzaron el tratamiento. Un total de 210 ha completado el tratamiento. El 30% de los pacientes tuvo diagnóstico de cirrosis. La tasa de respuesta viral sostenida a los 12 meses (RVS12) es del 98% y el estudio se encuentra en curso. **Conclusión:** Se necesitan programas específicos en pacientes con antecedentes de adicción e inestabilidad social a fin de superar las barreras al tratamiento del VHC.<sup>4</sup>

### El grado de esteatosis anterior al tratamiento predice la regresión rápida de la fibrosis en pacientes con tratamiento antiviral de acción directa (AAD) para la hepatitis C

**Objetivos:** determinar la magnitud de la regresión de la fibrosis con el tratamiento con AAD al año de la evaluación de la RVS e identificar los factores anteriores al tratamiento relacionados con la regresión rápida. **Métodos:** estudio de cohorte prospectivo que inscribió consecutivamente a pacientes con VHC mono infectados sometidos a tratamiento con

AAD. La regresión rápida se definió operativamente como una caída del nivel de una etapa de fibrosis en un año después de la evaluación de RVS12. **Resultados:** 82 pacientes recibieron tratamiento con AAD y 79 alcanzaron una RVS (96.3%). Hasta 44/82 (53.7%) se identificaron como regresores rápidos con al menos una caída de etapa en la evaluación de RVS posterior a un año. En el análisis multivariado, una puntuación de parámetro de atenuación controlado (CAP) más baja se vinculó en grado significativo con una rápida regresión de la fibrosis ( $p < 0.05$ ). **Conclusión:** los resultados destacan los efectos sinérgicos de la enfermedad por hígado graso no alcohólico y el VHC en la fibrogénesis hepática.<sup>5</sup>

### Proyecto de microeliminación del VHC en los programas de tratamiento de sustitución de opioides en Grecia

**Objetivos:** presentar los resultados de un esfuerzo de microeliminación del VHC en tres unidades de buprenorfina en Grecia. **Métodos:** en este análisis se incluyen tres unidades de tratamiento de sustitución de opioides. **Resultados:** la mayoría de las personas consumidoras de drogas (255/259, 98.5%) se analizó para anti-VHC y se encontró que el 67.6% era anti-VHC (+) y que la unidad Livadia era la que presentó la menor prevalencia (56.1% vs. 69.8% en Atenas y 75.0% en El Pireo). El AAD fue el tratamiento para 87 (83.6%) de ellos. Se confirmó la RVS en 76 (96.2%) de los analizados. En el momento del análisis, sólo 20 de 175 personas anti-VHC (+) aún no se habían sometido a la prueba de PCR. **Conclusión:** El tratamiento del VHC en individuos que consumen drogas es factible, mientras que la microeliminación es un enfoque eficaz cuando se ha logrado la colaboración multidisciplinaria. El enfoque de microeliminación puede ser el enfoque de elección para subgrupos como consumidores de drogas en sustitución y países como Grecia que enfrentan el desafío de su distribución geográfica diversa y desigual de especialistas en hígado.<sup>6</sup>

### Predicción de los pacientes curados del VHC cuyo riesgo de cirrosis, cirrosis descompensada o mortalidad se aproxima a la población general: implicaciones para quien puede egresar de la clínica especializada con seguridad

**Objetivos:** no hay datos que identifiquen a las personas cuyo riesgo de resultados desfavorables se aproxima al de la población general y que por tanto pueden recibir el alta de forma segura en clínicas especializadas. **Métodos:** se realizó un estudio de cohorte retrospectivo en California entre 2002 y 2019. Se utilizaron curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para comparar la incidencia acumulada de cada resultado entre los pacientes con infección crónica por VHC, los que alcanzaron la cura y los grupos de control. **Resultados:** se identificó a 21,184 con infección crónica por VHC, 11,950 curados de VHC y 99,402 individuos de control. Entre los pacientes sin cirrosis inicial, 3,890 (18%), 489 (4.1%) y 1,139 (1.1%) de los pacientes con infección crónica por VHC, los curados de VHC crónica e individuos control, respectivamente, desarrollaron cirrosis; y 2,285 (11%), 332 (2.8%) y 913 (0.9%) mostraron cirrosis descompensada durante el seguimiento ( $p < 0.01$  para ambos). De los individuos con infección crónica por VHC, los pacientes curados y los controles, 3,390 (16%), 468 (3.9%) y 3,515 (3.5%) murieron durante el seguimiento ( $p < 0.01$ ). **Conclusiones:** la cura del

VHC tiene como resultado una reducción del 77% en el riesgo de cirrosis, una disminución del 75% en el riesgo de descompensación y una reducción del 76% del riesgo de mortalidad por todas las causas. Sin embargo, la curación del VHC no abate el riesgo de cirrosis, cirrosis descompensada o una mortalidad equivalente a la de la población general no infectada por el VHC.<sup>7</sup>

## Financiamiento

Los autores no recibieron financiamiento de ningún tipo.

## Conflicto de intereses

Uno de los autores es ponente de Gilead, Eisai, Medix, Grifols y GSK.

## Referencias

1. Kim H, Yu X, Kramer JR, et al. Comparative performance of prediction models of hepatitis b virus-related hepatocellular carcinoma in the United States population [abstract]. DDW 2021 [resúmenes aceptados disponibles en página de internet]. Mayo 2021 [citado el 22 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://ddw.org/education/abstracts/>
2. Kwon J, Daoud ND, Yataco M, et al. Efficacy of a two-dose hepatitis B vaccine with a novel adjuvant (Heplisav-B) in patients with chronic liver disease [abstract]. DDW 2021 [resúmenes aceptados disponibles en página de internet]. Mayo 2021 [citado el 22 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://ddw.org/education/abstracts/>
3. Park J, Le A, Tseng T, et al. Progression of chronic hepatitis B to cirrhosis and hepatocellular carcinoma by age, sex, disease activity, and treatment status using AASLD criteria [abstract]. DDW 2021 [resúmenes aceptados disponibles en página de internet]. Mayo 2021 [citado el 22 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://ddw.org/education/abstracts/>
4. Mangia A, Cotugno R, Piazzolla V, et al. A tailored program for screening, improved access to care, and prioritization of treatment for PWUD with chronic HVC infection [abstract]. DDW 2021 [resúmenes aceptados disponibles en página de internet]. Mayo 2021 [citado el 22 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://ddw.org/education/abstracts/>
5. Kaur B, Kang P, Seetharam AB. Pre-treatment steatosis grade predicts rapid regression of fibrosis with direct acting antiviral therapy for hepatitis C [abstract]. DDW 2021 [resúmenes aceptados disponibles en página de internet]. Mayo 2021 [citado el 22 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://ddw.org/education/abstracts/>
6. Anagnostou BO, Antonakaki P, Kranidioti H, et al. Hepatitis C virus (HCV) micro-elimination project at opioid substitution therapy (OST) programs in Greece [abstract]. DDW 2021 [resúmenes aceptados disponibles en página de internet]. Mayo 2021 [citado el 22 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://ddw.org/education/abstracts/>
7. Balasubramanian S, Wu W, Seo SI, et al. Predicting individuals with Hepatitis c Virus cure whose risk of cirrhosis, decompensated cirrhosis or mortality approaches the general population: implications for who can safely be discharged from specialty clinic [abstract]. DDW 2021 [resúmenes aceptados disponibles en página de internet]. Mayo 2021 [citado el 22 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://ddw.org/education/abstracts/>



# REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

[www.elsevier.es/rgmx](http://www.elsevier.es/rgmx)



## HÍGADO

# Cirrosis hepática y complicaciones

M. A. Lira-Pedrín

*Hospital y Centro Médico del Prado*

Recibido el 1 de junio de 2021; aceptado el 14 de junio de 2021

En los últimos años, las complicaciones de la cirrosis hepática se han estudiado extensivamente, junto con sus bases fisiopatológicas, diagnóstico y tratamiento; a continuación se revisan los trabajos libres de la semana nacional digestiva de Estados Unidos (DDW) del 2021 y los presentados en los congresos de enfermedades hepáticas de Europa y Estados Unidos (AASLD, EASLD).

La ascitis es una complicación frecuente en los pacientes cirróticos. Cuando es resistente a la restricción de sodio y diuréticos se recurre a paracentesis con riesgo de mortalidad alta; otra de las alternativas es la derivación intrahepática transyugular portosistémica (TIPS) con dudosa supervivencia y riesgo de encefalopatía; es probable que la TIPS tenga resultados deficientes debido al retraso de la intervención. Kumar, et al.<sup>1</sup> valoraron a 59 pacientes con ascitis recurrente, con dos paracentesis en los dos últimos tres meses con evaluación de la supervivencia global por 12 meses, y demostraron que al aplicar TIPS en forma temprana se controlaba mejor la ascitis recurrente en comparación con la paracentesis repetida, sin significado en la presentación de encefalopatía. El índice neutrófilo-linfocito se ha utilizado como indicador de respuesta inflamatoria sistémica. Zhang, et al.<sup>2</sup> condujeron un estudio retrospectivo de 301 pacientes y demostraron que el índice neutrófilo-linfocito elevado antes de

la TIPS (>3.1) incrementa de forma significativa la mortalidad de los pacientes cirróticos. Asimismo, Aryan, et al.<sup>3</sup> lograron demostrar que el índice linfocito-neutrófilo es un marcador valioso de la inflamación sistémica y que una correlación estadísticamente significativa a la mortalidad de 30 días junto con la puntuación de MELD puede ayudar a anticipar el pronóstico después de colocar TIPS.

Se ha demostrado que los pacientes cirróticos con sarcopenia tienen un pronóstico más pobre; la actividad de la colinesterasa refleja el estado nutricional y la capacidad sintética. Stokhoff, et al.<sup>4</sup> valoraron el pronóstico de los pacientes sometidos a TIPS y demostraron que la supervivencia fue mayor cuando la colinesterasa era  $\geq 2.5$  kU/L respecto de cifras  $\leq 2.5$  kU/L, por lo que estos autores sugieren que es un buen parámetro para seleccionar a estos pacientes para TIPS. El síndrome hepatorenal (SHR) es una complicación común y una de las posibles causas de lesión renal aguda. Los pacientes con SHR son propensos a ser readmitidos, pero las publicaciones médicas son limitadas durante los primeros 30 días. Sohail et al.<sup>5</sup> revisaron la tasa nacional de 5,928 pacientes admitidos con SHR entre los años 2016 y 2017. La tasa de readmisión por todas las causas a los 30 días se calculó en 29.37% (n=1,243) con el diagnóstico principal más común para readmisiones, cirrosis alcohólica del hígado con

Correspondencia de autor: Hermenegildo Galeana 8133-606. Zona Centro, C.P. 22000. Tel.6646745442.  
Correo electrónico: lirmarco@me.com (M. A. Lira-Pedrín)

ascitis (13.11%), seguida de insuficiencia hepática (9.33%) y SHR (9.25%), con una mortalidad hospitalaria por todas las causas de 197 (15.48%). En este estudio se observó que en la readmisión de los pacientes con (SHR) la mortalidad era alta y por tanto se debe dar seguimiento estrecho para reducir los costos hospitalarios. La falla hepática aguda sobre crónica (ACFL) se vincula con la insuficiencia de diferentes órganos y con una elevada mortalidad a corto plazo, por lo que exige diagnóstico y tratamiento. Guta, et al.<sup>6</sup> efectuaron un estudio prospectivo aleatorio de 142 pacientes, que seleccionó a 50 pacientes de terlipresina en bolo de 1 mg cada 6 horas e infusión de 2 mg al día con incremento de la dosis hasta 12 mg al día. La infusión produjo mejor regresión del daño agudo renal (AKI) con un perfil de seguridad y menos efectos adversos, aunque no se registró diferencia en la mortalidad en ambos grupos.

Los pacientes con cirrosis hepática descompensada son más propensos a la infección; múltiples estudios apoyan el efecto antiinflamatorio de la albúmina, además de que al elevarse los valores de albúmina mejora la supervivencia. China, et al.<sup>7</sup> condujeron un estudio multicéntrico en 828 pacientes de 35 centros, con diseño de dos grupos, uno con albúmina al 20% para mejorar el valor sérico a 35 g/L y otro con tratamiento regular. Los resultados demuestran que no se mostró en ambos grupos diferencia con nuevas infecciones o disfunción renal; además, la mortalidad a tres y seis meses fue similar y el incremento de los costos en su estancia hospitalaria con el uso de la albúmina. En otro estudio de China, et al.<sup>8</sup> se analizó a un subgrupo del estudio previo en un protocolo controlado aleatorio de 143 pacientes. La función inmunitaria *ex vivo* se evaluó al cuantificar la producción de TNF- $\alpha$  y IL-10 a partir de polisacáridos estimulados por macrófagos derivados de monocitos en presencia de plasma de los pacientes en distintos días del tratamiento. A diferencia de otros estudios preclínicos, el tratamiento intravenoso de albúmina no tuvo ningún efecto en una amplia gama de marcadores de inflamación sistémica y función inmunitaria.

Los betabloqueadores no selectivos (BBNS) han demostrado su efectividad en reducir el riesgo del sangrado variceal y resangrado debido a la reducción de la presión portal, pero el papel de los BBNS para el riesgo de la sepsis no es muy claro; los estudios son escasos y con un número pequeño de pacientes. Jensen, et al.<sup>9</sup> evaluaron a 1,198 pacientes con ascitis y riesgo de sepsis con los BBNS, por el periodo de un año, y concluyeron que se vinculan con una reducción clínica significativa del riesgo de sepsis en pacientes con ascitis. Además, se ha demostrado que los BBNS reducen la actividad antiinflamatoria. Jasch, et al.<sup>10</sup> valoraron a 307 pacientes con medición del efecto de la inflamación y demostraron una reducción de la actividad inflamatoria en los pacientes con reserva hepática limitada, además de mejorar la disfunción endotelial.

Los pacientes con rigidez <20 kPa y plaquetas >150,000 tienen un riesgo bajo de tener varices y se puede evitar la endoscopia. Beah, et al.<sup>11</sup> realizaron un estudio multicéntrico en 81 pacientes con cirrosis hepática y reserva hepática grado A, con inclusión de un grupo sin varices o sin necesidad de tratamiento, sin diferencia en las características en ambos grupos; se utilizó el punto de corte de estudios anteriores. En la validación, la puntuación puede predecir los pacientes que no tienen varices o varices que no requieren

tratamiento; estos autores concluyeron que al utilizar esta puntuación se valida el beneficio de no realizar endoscopias innecesarias para su seguimiento. El fallo en el control de la hemorragia variceal se acompaña de una mortalidad alta y causa frecuente de ACLF. Kumar, et al.<sup>12</sup> estudiaron 174 pacientes que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos, con aplicación de TIPS en las primeras 72 horas y probaron que al utilizar TIPS en fase temprana mejora la supervivencia de 42 días hasta un año en los pacientes con (ACLF) que no obtienen control de la hemorragia variceal. La cirugía en el cirrótico tiene en general un mayor riesgo; Fricker, et al.<sup>13</sup> validaron la puntuación Vocal Penn en pacientes cirróticos en 383 operaciones y demostraron que ésta supera a otros métodos para calcular la mortalidad posoperatoria. La desnutrición es común en la cirrosis descompensada (CD) y se relaciona con un mal pronóstico. Se acompaña por lo regular de catabolismo de proteínas y hormona de crecimiento grave (GH). Kumari, et al.<sup>14</sup> estudiaron a 72 pacientes con CD; la mitad de los casos recibió complemento con hormona de crecimiento y en un seguimiento de 12 meses mostraron mejoría nutricional pero no supervivencia. Los pacientes con cirrosis avanzada tienen disbiosis. Edwards, et al.<sup>15</sup> evaluaron si el trasplante (TF) fecal modifica la evolución de la enfermedad hepática avanzada y observaron que el TF remueve patógenos entéricos conocidos que causan alteración de la barrera del intestino y modifican la inflamación sistémica en los cirróticos.

## Financiamiento

No se recibió financiamiento de ningún tipo.

## Conflicto de intereses

No existe conflicto de intereses.

## Referencias

1. Kumar V, Jindal A, Mukund A, et al. Efficacy and safety of early transjugular intrahepatic portosystemic shunt (ETIPS) compared with large volume paracentesis in management of cirrhosis with recurrent ascites: a randomized controlled trial [abstract 77]. *Hepatology* 2020;72:58A.
2. Zang W, Chen Z, Khan W, et al. Increased neutrophil-to lymphocyte ratio predict survival in patients with cirrhosis undergoing. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Stent [abstract 1825]. *Hepatology* 2020;72:1108A.
3. Aryan M, Zhang W, Khan W, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts 30-day mortality in patients with decompensated cirrhosis undergoing. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt [abstract 1768]. *Hepatology* 2020;72:1076A.
4. Stockhoff L, Bucsics T, Markova A, et al. Low serum cholinesterase predicts complications and mortality after. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with liver cirrhosis [abstract 1906]. *Hepatology* 2020;72:1158A.
5. Abdullah S, Ahmad K, Zunaira M, et al. Adnan M. All- cause 30-day readmissions associated with hepatorenal syndrome: a national survey [abstract 350]. *Gastroenterology* 2021;160: S775.
6. Guta R, Goel A, Naveen R, et al. Comparison of intravenous terlipressin infusion and bolus in treatment of acute on chronic liver failure-acute kidney injury: an open label randomized controlled study [abstract 76]. *Hepatology* 2020;72:58A.



7. China L, Skere S, Freemantle N, et al. ATTIRE: Albumin to prevent infection in chronic liver failure: an interventional randomized controlled trial [abstract]. *J Hepatology* 2020;73:S115.
8. China L, Bacares N, Rhead C, et al. Targeted albumin infusions in hospitalized patients have no effect on markers of systemic inflammation nor ex vivo immune function [abstract 93]. *Hepatology* 2020;72:70a.
9. Jensen MD, Watson H, Von Arestorff H. Non-selective beta blockers reduce the risk of sepsis in cirrhosis [abstract 94]. *Hepatology* 2020;72:71A.
10. Jachs M, Hartl L, Schaufler D, et al. Impact of beta blocker therapy on systemic inflammation stratified by hepatic venous pressure gradient response. *J Hepatology* 2020;73:S743-S744.
11. Dalai C, Beah PY, Dong TS, et al. A multicenter application of the Evendo score to risk-stratify variceal surveillance in patient with cirrhosis [abstract 346]. *Gastroenterology* 2021;160:S-651.
12. Kumar R, Annarein K, Calvão J, et al. Risk of mortality in patients with uncontrolled variceal bleeding is determined by the presence and severity of (ACLF) and early (TIPSS) reduces long-term mortality. *Journal of Hepatology* 2020;73:S36-S37.
13. Fricker Z, Israel B, Mahmud N, et al. External validation of the vocal Penn cirrhosis surgical risk. [abstract 91] *Hepatology* 2020;72:69A.
14. Kumari S, Arka D, Alash R, et al. Long-term effect of growth hormone therapy in decompensated cirrhosis. [abstract 123] *Hepatology* 2020;72:90A.
15. Edwards L, Woodhouse CH, Kronsten V, et al. Faecal microbiota transplantation reduces pathogenic burden and is anti-inflammatory in patients with advanced cirrhosis. *J Hepatology* 2020;73:S127.



# REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

[www.elsevier.es/rgmx](http://www.elsevier.es/rgmx)



## HÍGADO

# Carcinoma hepatocelular

M. Castillo-Barradas,<sup>a\*</sup> M.S. González-Huezo<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret, Centro Médico Nacional La Raza IMSS; <sup>b</sup>Centro Médico ISSEMYM Metepec

Recibido el 10 de junio de 2021; aceptado el 17 de junio de 2021

Se presentan a continuación tópicos relacionados con la prevención, diagnóstico y tratamiento que han surgido como propuestas recientes para optimizar el tratamiento del carcinoma hepatocelular. Los trabajos analizados se presentaron en el Congreso de la Asociación Americana para el estudio de Enfermedades del Hígado (AASLD 2020), Asociación Americana de Oncología Clínica (ASCO 2021) o la Semana de Enfermedades Digestivas (DDW 2021).

## Prevención del CHC

### *Estatinas*

Las estatinas tienen un efecto antiproliferativo, antioxidante, antiinflamatorio y antifibrótico. Dos estudios interesantes evalúan el efecto de las estatinas en la prevención del CHC. Una revisión sistemática y un metaanálisis de Wong et al.<sup>1</sup> incluyó a 1,742,260 individuos con enfermedad hepática crónica de diversas causas y evaluó la eficacia y seguridad de las estatinas para prevenir el desarrollo de CHC. Se incluyeron 13 estudios observacionales y se logró documentar una disminución del riesgo de desarrollar CHC para el grupo que usaba estatinas (HR, 0.57; IC95%, 0.52-0.62; 12=42%); asimismo, se observó un riesgo similar de miopatía entre los usuarios de estatinas cuando se compararon entre quienes no las usaban (HR, 1.07; IC95%, 0.91-1.27). Otro estudio

realizado de manera retrospectiva en Norteamérica incluyó a 950 individuos con cirrosis por EHGNA (enfermedad por hígado graso no alcohólico); Wael Al-Yamn, et al.<sup>2</sup> evaluaron el efecto quimioprotector de las estatinas en pacientes con cirrosis por EHNA. Hasta 82 pacientes del grupo desarrollaron CHC. El uso de estatinas se vinculó con un menor riesgo de CHC (HR, 0.49; 0.30-0.80;  $p = 0.003$ ), en particular las lipofílicas (HR, 0.31; IC95%, 0.17-0.56;  $p < 0.001$ ), mientras que aquellos que consumieron estatinas hidrofílicas no mostraron una reducción significativa del riesgo. Además, por cada año de incremento de la dosis acumulada de estatinas se redujo el riesgo un 23.6%.

### *Carvedilol*

Wijarnpreecha, et al.<sup>3</sup> determinaron el riesgo de CHC en pacientes con cirrosis hepática bajo tratamiento de hipertensión portal con carvedilol y lo compararon con el riesgo bajo de uso del propranolol, nadolol y un grupo control (sin betabloqueadores) en una cohorte retrospectiva de 126,487 pacientes en Estados Unidos. Mediante un modelo de análisis de riesgo se ajustó por edad, sexo, raza, diabetes, hepatitis B, hepatitis C, EHGNA, hipertensión, enfermedades cardíacas y enfermedades cerebrovasculares. Hasta 11,729 individuos (9.27%) utilizaban carvedilol. La incidencia de CHC fue menor con el uso de carvedilol (3.04%) en comparación con

\*Correspondencia de autor: Nicolás San Juan 349, Int 10, Col. Del Valle Norte, C.P. 03103, Ciudad de México. Tel. 555119599. Correo electrónico: [mcbarradas@hotmail.com](mailto:mcbarradas@hotmail.com) (M. Castillo-Barradas)

propranolol (7.31%), nadolol (7.58%) y grupo control (3.63%). La disminución del riesgo fue de OR 0.79 (IC95%, 0.71-0.87;  $p < 0.001$ ) y el beneficio fue mayor en aquéllos sin vórices esofágicas.

## Diagnóstico de CHC

### Modelos de riesgo

El diagnóstico temprano del CHC es todavía un talón de Aquiles del CHC y de éste depende directamente el pronóstico del individuo. Singal, et al.<sup>4</sup> condujeron un estudio de validación prospectiva del modelo GALAD que incluye biomarcadores (AFP, AFP-L3% y DCP) y variables clínicas (género y edad) y lo compararon con los mismos biomarcadores séricos regulares utilizados de manera aislada. Incluyeron a 408 individuos con cirrosis Child-Pugh A y B, de los cuales 43 desarrollaron CHC (52.4% temprano). Mientras que los biomarcadores aislados mostraron un rendimiento subóptimo, el modelo registró una tasa de verdaderos positivos para diagnóstico en cualquier estadio de 72% y, lo que es más importante, para CHC temprano (72.2%). Debe mencionarse que el modelo no es de utilidad cuando se consume más de seis meses antes del diagnóstico del CHC. Quizás el siguiente paso lógico sea combinarlo con ultrasonido abdominal y analizar su rendimiento combinado.

### Inteligencia artificial aplicada al diagnóstico

Las categorías intermedias de LI-RADS no ofrecen un diagnóstico definitivo de CHC, lo que resulta en exploraciones repetidas y retraso terapéutico; en este contexto, Seto, et al.<sup>5</sup> desarrollaron un modelo de inteligencia artificial automatizada con el objetivo de detectar y clasificar las lesiones hepáticas mediante tomografía computarizada (TC) para identificar CHC o no CHC. Se analizaron 1,288 estudios de imagen con 2,551 lesiones. El modelo logró una precisión diagnóstica de 97.4%, valor predictivo negativo (VPN) de 98.3%, valor predictivo positivo (VPP) de 96.1%, sensibilidad de 97.4% y especificidad de 97%. La utilidad del modelo se validó con el diagnóstico definitivo de los pacientes documentado en los siguientes 12 meses. Este modelo de inteligencia artificial logró una alta precisión diagnóstica, con un mayor rendimiento diagnóstico en comparación con LI-RADS. La inteligencia artificial tiene el potencial de mejorar las capacidades diagnósticas del CHC y prevenir retrasos en el tratamiento. Otra propuesta de inteligencia artificial aplicada al diagnóstico la presentaron Teng, et al.,<sup>6</sup> que evaluaron la utilidad de TC simple o con contraste venoso mediante un modelo 3D denominado *volumetric universal lesion detector plus (VULD+)*. Analizaron 995 TC con CHC para el desarrollo del modelo, 98 estudios como equipo de prueba y 61 TC como controles negativos. La exactitud, sensibilidad y especificidad para el diagnóstico mediante la TC simple fue de 78%, 65% y 97%, para la TC con contraste venoso de 82%, 72% y 97% y para la combinación (simple más contraste venoso) de 85%, 78% y 97%, respectivamente.

## Tratamiento

En este año 2021 hay al menos nueve esquemas terapéuticos con aprobación de la FDA para su uso en CHC avanzado,<sup>7</sup> además de varios esquemas combinados por aprobarse; las

combinaciones han demostrado un incremento significativo de la supervivencia en comparación con lo disponible hace 10 años. El problema será elegir el esquema adecuado para cada paciente y no existen estudios que comparen la eficacia de los diferentes esquemas disponibles de primera ni de segunda línea. En este contexto, Park, et al.<sup>8</sup> presentaron una revisión sistemática y un metaanálisis sobre la información disponible que estudia la eficacia de esquemas de primera y segunda líneas. Se incluyeron estudios de fase II/III publicados del 2017 al 2020. Para la evaluación de la eficacia en primera línea se incluyó a 8,335 pacientes en 13 estudios y 4,612 pacientes (11 estudios) en segunda línea. Las variables analizadas para la primera incluyeron la combinación de supervivencia general (SG), respuesta global (OR) y tasa de respuesta objetiva (TRO); para la segunda línea, las variables evaluadas fueron supervivencia libre de progresión (SLP), SG y TRO. Estos especialistas encontraron que para la primera línea el atezolizumab más bevacizumab y lenvatinib se clasificaron como los dos regímenes relacionados con la mayor SG (A+B, HR, 0.58; IC95%, 0.42-0.80; P-score = 0.993) y TRO. Mientras que en segunda línea, el cabozantinib mostró la mayor supervivencia libre de progresión (HR 0.44; IC95%, 0.29-0.66; P-score = 0.854) y TRO.

## Conclusiones

Continúa la búsqueda de la quimioprofilaxis del CHC, aún sin resultados contundentes. Es probable que la inteligencia artificial gane terreno en los aspectos diagnósticos de la enfermedad. Nunca como ahora hubo tantos esquemas terapéuticos sistémicos para el tratamiento del CHC; el reto será identificar la mejor secuencia de tratamiento para obtener los mejores resultados.

## Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido ningún tipo de financiamiento.

## Conflicto de intereses

Los autores no tienen ningún conflicto de intereses.

## Referencias

1. Wong Yu-Jun, Qiu Tian-Yu, Gin-Kee NG, et al. Efficacy and safety of statin for hepatocellular carcinoma prevention among chronic liver disease patients: a systematic review and meta-analysis. Sesión de ePoster presentada en DDW virtual: 2021 mayo 21-23. Abstract Fr391.
2. Al-Yaman WA, Pinyopornpanish K, Butler R, et al. Chemopreventive effect of statin on hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis patients with cirrhosis. Sesión de orales presentada en: DDW virtual; 2021 mayo 21-23; 13.
3. Wijarnpreecha K, Li F, Xiang Y, et al. Carvedilol in cirrhosis and risk of hepatocellular carcinoma in the United States [abstract 1037]. *Hepatology* 2020;72(Suppl. 1):631A.
4. Singal AG, Tayob N, Fobar AJ, et al. GALAD demonstrates high sensitivity for early-stage detection of hepatocellular carcinoma in a cohort of patients with cirrhosis. Sesión de orales 3065 Liver & Biliary Distinguished Plenary presentada en: DDW virtual; 2021 mayo 21-23; 354.

5. Seto W, ChiuK, Yu P, et al. High diagnostic performance of a deep learning artificial intelligence model in accurately diagnosing hepatocellular carcinoma on computed tomography [abstract 114]. *Hepatology* 2020;72(Suppl. 1):84A.
6. Teng W, Cheng CT, Cai J, et al. Automatic hepatocellular carcinoma detection in non-contrast and venous computed tomography of cirrhotic patients - A three dimensional deep learning based approach [abstract 113]. *Hepatology* 2020;72 (Suppl. 1):84A.
7. Finn R, Zhu AX. Evolution of systemic therapy for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2021;73:150-157.
8. Park R, Lopes da Silva L, Nissaisorakarn V, et al. Comparison of systemic therapy efficacy in advanced hepatocellular carcinoma: systematic review and frequentist network meta-analysis of randomized controlled trials [abstract]. *Journal of Clinical Oncology* 2021;39:293.



# REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

[www.elsevier.es/rgmx](http://www.elsevier.es/rgmx)



## HÍGADO

# Trasplante hepático: tratamiento médico

O. Juárez-León, L.C. Chávez-García, I. García-Juárez\*

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Recibido el 10 de junio de 2021; aceptado el 21 de junio de 2021

El trasplante hepático ortotópico (THO) es uno de los tratamientos efectivos para la enfermedad hepática terminal, aguda o crónica, y para enfermedades en las que la resección hepática podría estar contraindicada.<sup>1</sup> Con el paso de los años, muchos avances se han puesto de manifiesto, que suponen nuevas técnicas quirúrgicas, mejoras en las soluciones de preservación y cambios en los esquemas de inmunosupresión, lo que ha llevado a que el THO ya no sea un procedimiento con una mortalidad elevada, sino un procedimiento regular en todo el mundo.

Se calcula que más de 80,000 procedimientos se han practicado y cerca de 2,500 intervenciones se realizan en América Latina cada año.<sup>2,3</sup> Hoy en día, la supervivencia de los pacientes es de 90% al primer año, >80% a cinco años y 60% a 10 años.<sup>4</sup>

### Cambios en la etiología en la lista de espera

En la actualidad, uno de los principales cambios son las causas de la cirrosis de los sujetos que ingresan a la lista de espera de trasplante en el mundo, con un incremento significativo en los últimos años de la enfermedad por hígado graso en relación con disfunción metabólica, o MAFLD (*metabolic associated fatty liver disease*). Por otro lado, el abuso

del alcohol se mantiene como una de las principales causas de cirrosis, así como un descenso significativo de los casos vinculados con infección crónica por virus de la hepatitis C (VHC) debido al acceso universal a los antivirales de acción directa (AAD). Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo multicéntrico de cinco grandes hospitales de la zona conurbada de la Ciudad de México. Se incluyó a un total de 4,862 pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática. Las causas más frecuentes fueron EHGNA/criptogénica (29%), alcohol (23%), VHC (22%) y autoinmunitarias (16%), con una tasa de incremento para EHGNA/criptogénica de 3.95 y para alcohol de 2.66 en el número de casos por año, mientras que para VHC fue apenas de 1.16 casos/año. La mediana en la escala de Child-Pugh al diagnóstico fue de 7 puntos y un 76.4% de los pacientes presentó descompensación de la enfermedad. Sólo 350 pacientes del total (7.4%) llegaron a trasplante hepático, todos en un solo centro.<sup>5</sup>

### Complicaciones metabólicas posteriores al trasplante hepático

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) es la principal causa de enfermedad hepática crónica en el mundo occidental y está muy relacionada con el síndrome

\*Correspondencia de autor: Vasco de Quiroga 15, Col. Belisario Domínguez, Sección XVI, C.P. 14080, Ciudad de México, México. Tel. 01 555487 0900. Correo electrónico: drinter77@gmail.com (I. García-Juárez)

metabólico (SM), a menudo referido como la manifestación hepática del síndrome metabólico.

Kaur, et al.,<sup>6</sup> mediante el análisis retrospectivo de 175 pacientes receptores de trasplante hepático entre 2015 y 2019, analizaron la aparición de esteatosis hepática *denovo* y recurrente, fibrosis avanzada y SM posterior al trasplante hepático. Al año del trasplante, 54.1% de los pacientes desarrolló esteatohepatitis *de novo*.

En el análisis de riesgo estratificado, la acumulación de SM a un año fue mayor en el grupo sin EHGNA (69.4%, aumento de 2.64 veces) en comparación con el grupo de EHGNA (87%, aumento de 1.66 veces),  $p < 0.001$ .

En el análisis multivariado, la edad del receptor (OR, 1.01; IC, 1.01-1.16;  $p = 0.023$ ) y el índice de masa corporal (IMC) a un año (OR, 1.41; IC, 1.09-1.83;  $p = 0.047$ ) fueron predictores independientes para el desarrollo de esteatosis hepática.

### Escalas de riesgo cardiovascular alrededor del trasplante

Las enfermedades cardiovasculares (episodio cardíaco adverso, ECA) afectan negativamente los resultados entre los receptores de trasplante.

En el trabajo del grupo de Sprague, et al.<sup>7</sup> se analizaron los trasplantes practicados en un centro entre 2009 y 2019 y se revisó el diagnóstico al egreso para identificar ECA considerados dentro de la escala CAR-OLT. Se delimitó una cohorte retrospectiva de 820 receptores de trasplante de hígado, de los cuales 117 (14.3%) desarrollaron un ECA postrasplante.

Se incluyó en el análisis a 200 pacientes (13 con ECA, 187 controles) y se calculó la escala CAR-OLT para cada paciente. Se calculó ABC (prueba estadística C) considerando los 304 receptores de injerto.

En comparación con los controles, el grupo de ECA tenía más edad en el momento del trasplante (61.1 + 7.2 vs. 55.7 + 11.1,  $p = 0.0002$ ) y más probabilidades de tener fibrilación auricular basal (16.2% vs. 5.3%,  $p = 0.002$ ), isquemia miocárdica (19.7% vs. 5.3%,  $p = 0.0002$ ), insuficiencia cardíaca (23.1% vs. 5.3%,  $p = 0.0001$ ) y diabetes (52.9% vs. 36.9%,  $p = 0.006$ ).

La proporción de pacientes en el grupo ECA con puntuaciones CAR-OLT de muy alto riesgo fue mayor que los del grupo control (49.6% vs. 27.3%,  $p = 0.0001$ ).

### Diabetes de nuevo inicio posterior a trasplante hepático

La diabetes mellitus posterior a trasplante (DMPT) ocurre en el 12% a 45% de los receptores de trasplante de hígado. Se relaciona con una peor supervivencia del paciente y el injerto debido potencialmente a infecciones, episodios de rechazo y trombosis de la arteria hepática de aparición tardía.<sup>8</sup>

Se presentó un metaanálisis<sup>9</sup> cuyo objetivo principal fue evaluar la incidencia de DMPT en el periodo posterior al trasplante hepático. Se incluyeron 28 estudios, considerando seis puntos temporales (3, 6 meses; 1, 3, 5 y 10 años).

Se identificó incidencia global que oscila entre el 15% y el 25%. La incidencia combinada de las categorías extremas fueron: a los tres meses 15.51% (IC, 11.47-20.65%) y a 10 años 25.05% (IC, 11.1%). Mediante el análisis de sensibilidad

que excluyó a los artículos que no definían DMPT de acuerdo con los criterios de las principales sociedades de endocrinología y metabolismo, se encontró que la incidencia fue mayor en los puntos de tiempo de tres, cinco y 10 años, con un 21.79% (IC, 11.19-38.12%), 25.82% (IC, 10.90-49.73%), 44.95% (IC, 30.56-60.24%), respectivamente.

Además, al considerar los orígenes étnicos, los estudios que incluyeron predominantemente a población asiática (19.52%; IC, 13.82-26.84%) tuvieron una mayor incidencia de DMPT que los estudios occidentales (15.59%; IC, 9.75-24%).

### Efecto de la vacuna SARS-CoV2 (COVID-19) en el trasplante hepático

Los receptores de trasplante de órgano sólido tienen hasta el doble de riesgo de desarrollar la enfermedad (incidencia acumulada de 837.41 casos/105 habitantes vs. 311.93 casos/105 habitantes en la población general),<sup>10</sup> así como una mayor necesidad de ingreso a las unidades de cuidados intensivos (8% vs. 28%,  $p < 0.0001$ ) y mayor ventilación mecánica (5% vs. 20%,  $p < 0.0001$ ); sin embargo, la mortalidad se ha informado menor al compararse con la población general (19% vs. 27%, respectivamente;  $p = 0.046$ ).<sup>11</sup>

La vacunación contra SARS-CoV2 (específicamente BNT162b2, desarrollada por Pfizer-BioNTech) ha demostrado tener efectividad hasta del 95% contra la infección sintomática, por lo menos siete días posteriores a la administración de la segunda dosis en mayores de 16 años. Conforme aumenta el porcentaje de la población inmunizada, se ha demostrado un descenso de la incidencia de la infección por SARS-CoV2, así como sus complicaciones (hospitalización, enfermedad grave y mortalidad).<sup>12</sup>

La recomendación actual es vacunar a todos los pacientes con trasplante hepático. En fecha reciente se ha publicado un estudio prospectivo de pacientes receptores de trasplante hepático tras la inmunización en el Centro Médico Sourasky de Tel-Aviv.<sup>13</sup> Se determinaron anticuerpos IgG contra el SARS-CoV-2 dirigidos contra la proteína Spike (S) y la proteína nucleocápside (N) 10 a 20 días después de recibir la segunda dosis de la vacuna Pfizer-BioNTech BNT162b2 contra SARS-CoV-2. Se incluyó a 83 receptores de trasplante y 25 controles voluntarios sanos. Todos los controles fueron positivos para la serología de la proteína S de IgG. La inmunogenicidad entre los receptores de LT fue significativamente menor con serología positiva en sólo el 47.5% ( $p < 0.001$ ). El título de anticuerpos también fue significativamente menor en este grupo (media de 95.41 AU/ml vs. 200.5 AU/ml en los controles,  $p < 0.001$ ). Los predictores de respuesta negativa entre los receptores de trasplante fueron la edad avanzada, la tasa de filtrado glomerular más baja y el tratamiento con dosis altas de esteroides y micofenolato. No se informaron efectos adversos graves en ambos grupos.

### Financiamiento

No se recibió financiamiento de ningún tipo.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Referencias

1. Martin P, DiMartini A, Feng S, et al. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Hepatology* 2014;59:1144-65.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol* 2016;64:433-85.
3. Contreras AG, McCormack L, Andraus W, et al. Current status of liver transplantation in Latin America. *Int J Surg* 2020;82:14-21.
4. Carencó C, Assenat E, Faure S, et al. Tacrolimus and the risk of solid cancers after liver transplant: a dose effect relationship. *Am J Transplant* 2015;15:678-86.
5. Chagolla AG, Olivas-Martínez A, Valenzuela-Vidales AK, et al. Changing trends in etiology-based chronic liver disease from 2000 through 2019 in MEXICO: multicenter study. *Hepatology* 2020;72:635.
6. Kaur R, Lavender CA, Askew EA, et al. De-novo hepatic steatosis, advanced fibrosis and metabolic syndrome post-liver transplantation: an analysis from A U.S. state with the highest prevalence of adult obesity. [abstract]. *Gastroenterology* 2021;160(6 Suppl.):S-815.
7. Sprague E, Sharma Y, Sherman KE, et al. Cardiovascular risk of orthotopic liver transplantation (CAR-OLT) scores and adverse cardiac events in liver transplant recipients at a single institution. [abstract] *Gastroenterology* 2021;160(6 Suppl.):S-781.
8. Lieber SR, Lee R-A, Jiang Y, et al. The impact of post-transplant diabetes mellitus on liver transplant outcomes. *Clin Transplant* 2019;33(6):e13554.
9. Chin YH, Tan HQM, Ng CH, et al. Meta-analysis of NODAT incidence in liver transplantation patients. [abstract] *Gastroenterology* 2021;160(6 Suppl.):S-781.
10. Colmenero J, Rodríguez-Perálvarez M, Salcedo M, et al. Epidemiological pattern, incidence, and outcomes of COVID-19 in liver transplant patients. *J Hepatol* 2021;74:148-55.
11. Webb GJ, Marjot T, Cook JA, et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in liver transplant recipients: an international registry study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:1008-16.
12. Haas EJ, Angulo FJ, McLaughlin JM, et al. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalizations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. *Lancet* 2021;397:1819-29.
13. Rabinowich L, Grupper A, Baruch R, et al. Low immunogenicity to SARS-CoV-2 vaccination among liver transplant recipients. *J Hepatol* 2021;April 21:S0168-8278(21)00255-5.