



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



HÍGADO

Enfermedad por hígado graso no alcohólico

Bernal-Reyes R.

Sociedad Española de Beneficencia, Pachuca, Hidalgo, México

Recibido el 11 de junio de 2018; aceptado el 15 de junio de 2018

El creciente y alarmante número de casos de enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) está impactando la economía de los sistemas de salud; así lo confirma un trabajo retrospectivo (2006 al 2016) de una base de datos en California (KPSC) con poco más de 3 millones de personas, en el que compararon la prevalencia, demografía, comorbilidades y grado de utilización de recursos para la salud en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) vs. el resto de la muestra.

La prevalencia de EHNA fue de 3.42% (103,036), de los que 94,716 fueron no cirróticos, 1,527 tuvieron cirrosis compensada sin hipertensión portal (HTP), 881 cirrosis compensada con HTP y 5912 cirrosis descompensada. Las comorbilidades asociadas con el síndrome metabólico (SMet) fueron más comunes en los pacientes con EHGNA/EHNA que en el resto de la población: diabetes mellitus (DM) 47.9% vs. 12.3%, HTA 78% vs. 39% y dislipidemia 63.3% vs. 24.4%. Obviamente, la utilización de servicios de salud fue mayor en cirróticos que en no cirróticos y se duplicó en cirrosis descompensada.

Se concluye que los pacientes con EHGNA/EHNA tienen más comorbilidades y que el uso de servicios de salud aumenta con la progresión de la enfermedad (consultas de 36% a 96% y días de hospitalización de 33% a 300%). La identificación y atención oportuna de casos permitirá reducir costos clínicos y económicos.¹

Una complicación de la EHGNA es el carcinoma hepatocelular (CHC), el cual va en aumento como causa de trasplante hepático; de 2007 a 2014 se analizó la base de datos National Inpatients Sample, que concentra 20% de todos los ingresos hospitalarios en Estados Unidos, y se seleccionaron 204,502 casos de CHC. De éstos, 2,941 (1.5%) se relacionaron con EHNA, con un incremento anual constante de 2007 a 2014; 55.6% fueron hombres; 71.6% blancos, 17.22% hispanos, 5.1% asiáticos y 2.4% negros; 39.8% tenía entre 65 y 74 años. La mortalidad varió en diferentes años entre 6% y 10%. Se concluye que el CHC relacionado con EHNA sigue en aumento, lo que obliga a poner mayor énfasis en prevenir y manejar los factores de riesgo modificables.²

Recientemente se ha asociado la EHGNA con la enfermedad inflamatoria intestinal (EII); al respecto se presentaron tres trabajos, entre los que destaca uno que analizó una enorme base de datos de 33,555,078 ingresos hospitalarios en Estados Unidos y en el que se compararon a pacientes con CUCI o Crohn vs. quienes no tenían tales diagnósticos y se identificaron a aquéllos con diagnóstico de EHNA en ambos grupos. Se encontraron 319,560 con EII (0.9%) y la asociación con EHNA fue mayor en este grupo: OR 1.95 (IC 95% 1.89-2.0, $p < 0.001$). Cuando se controlaron DM, HTA, dislipidemia y obesidad, el riesgo de los pacientes con EII para EHNA aumentó: OR 2.24 (IC 95% 2.18-2.30, $p < 0.001$).³

Correspondencia de autor: Justo Sierra 116, Colonia Periodistas, Pachuca, Hidalgo, México. C. P. 42060. Teléfono: (771)7182240.
Correo electrónico: raulber@yahoo.com (R. Bernal Reyes)

Otra asociación que está cobrando importancia es la sarcopenia y de ella se ocuparon tres trabajos. El primero⁴ compara con TAC la masa muscular lumbar de pacientes con EHGNA y pacientes con litiasis renal; en el segundo se analizaron 11,325 integrantes de la NHNES con EHGNA y se investigó sarcopenia con impedancia bioeléctrica;⁵ y el tercero fue un meta-análisis de cinco trabajos y un total de 29,617 pacientes para evaluar esta asociación.⁶ Los resultados de los dos primeros confirman que los pacientes con EHGNA tienen menor masa muscular en psoas y paraespinal lumbar, y que la sarcopenia se asocia independientemente con mayor riesgo de EHGNA (OR 2.3, IC 95% 2.01-2.64) y fibrosis avanzada (7.8% vs. 1.6%). El tercer trabajo destaca que en los estudios analizados, los métodos de diagnóstico de EHGNA y la metodología utilizada fueron diferentes (uno usó biopsia hepática, dos paneles serológicos no invasivos y dos más emplearon estudios de imagen; dos fueron prospectivos y tres fueron transversales). Se concluye que hay una pequeña asociación entre sarcopenia y EHGNA, aunque los estudios prospectivos y aquellos que utilizaron biopsia e imágenes para el diagnóstico de EHGNA no confirmaron dicha asociación.

Dentro de la compleja fisiopatología de la EHGNA se ha mencionado el papel que juegan la disbiosis y la permeabilidad intestinal aumentada, que favorece el paso de bacterias y endotoxinas al hígado vía la circulación portal. A partir de los trabajos que han mostrado la utilidad del trasplante fecal en diversas enfermedades, se presentó el primer estudio piloto para evaluar la utilidad del trasplante fecal en EHGNA y su efecto en la permeabilidad gástrica e intestinal.⁷ Se incluyeron 21 pacientes con EHGNA, a 15 de los cuales se les realizó trasplante fecal alogénico y a 6 autólogo por vía endoscópica en el duodeno; 7 de 21 pacientes tuvieron absorción intestinal basal anormal. A las 6 semanas, 11 de los 15 (73%) con trasplante fecal mostraron reducción de la permeabilidad intestinal y del grupo control solamente 2 de 6 (33%). La permeabilidad gástrica estaba aumentada en 3 de los 21 y también se corrigió después del trasplante fecal. Se concluye que el trasplante fecal puede mejorar la permeabilidad intestinal y gástrica alterada en los pacientes con EHGNA.

La activación del sistema renina-angiotensina induce la acción de las células estelares del hígado, lo que promueve la esteatosis, la inflamación y la fibrosis. Para determinar la asociación de algunos antihipertensivos con fibrosis avanzada se estudiaron 592 diabéticos con EHGNA: 66% sin fibrosis o fibrosis incipiente (F0-F2) y 34% con fibrosis avanzada (F3-F4); 71% con F0-F2 y 58% con F3-F4 tenían HTA. De estos últimos, 65% y 63%, respectivamente, tomaban antihipertensivos; el más común lisinopril (28%), el que por cierto se asoció con menor riesgo de fibrosis avanzada: OR 0.55 (IC 95% 0.36-0.84, $p < 0.005$). Se concluye que lisinopril se asocia con menor riesgo de fibrosis avanzada en diabéticos con EHGNA, por lo que su uso debería reconsiderarse en la mayoría de estos pacientes.⁸

El trasplante hepático es una opción terapéutica para un número creciente de pacientes con EHGNA, pero quienes presentan criterios de mal pronóstico (CMP) para EHNA (> 60 años, IMC > 30 y diabetes) tienen evolución desfavorable. El siguiente trabajo analizó la sobrevivencia en lista de espera y postrasplante.⁹ Se revisaron los expedientes de 143,088 pacientes enlistados para trasplante; de ellos 3,129 (2.2%)

tenían CMP para EHNA y 17,784 (12.4%) tenían bajo riesgo. La mortalidad en lista de espera fue de 26.7% ($n = 835$) con CMP, de 24.4% ($n = 4,340$) en los de bajo riesgo y de 22.6% ($n = 27,610$) en el resto de la muestra, $p < 0.001$. La sobrevida postrasplante fue menor con CMP comparada con el resto de la muestra a 1, 3 y 5 años: 87.9% vs. 90.4%, 82.8% vs. 83.7% y 78.6% vs. 79.8% respectivamente ($p < 0.001$). La mortalidad postrasplante entre los de bajo riesgo a 1, 3 y 5 años fue de 86.2%, 83.6% y 78.6% respectivamente. Se confirma que los pacientes con CMP para EHNA tienen menor sobrevida en lista de espera y postrasplante; se sugiere una mejor selección de pacientes para trasplante, en particular aquellos que no tengan CMP para EHNA.

Financiamiento

El autor no recibió financiamiento para este trabajo.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de interés para la realización de este trabajo.

Referencias

1. Patton HM, Nyberg AH, Caparosa S, et al. Healthcare resource utilization, demography, and comorbidities in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)/non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and progressive stages in a large, integrated healthcare delivery system. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2018 junio 2-5; Washington, D.C. Tu1459.
2. Okoronkwo NO, Bodek DD, Patel PA, et al. Demographic and mortality trends in hospital admissions for nonalcoholic steatohepatitis (NASH) related hepatocellular carcinoma (HCC). Sesión de carteles presentada en: DDW; 2018 junio 2-5; Washington, D.C. Tu1523.
3. Asfari MM, Al-Khadra Y, Zein NN. Et al. The association of non-alcoholic steatohepatitis and inflammatory bowel disease. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2018 junio 2-5; Washington, D.C. Su1545.
4. Yerragorla P, Nepal P, Nekkalapudi D, et al. Sarcopenia in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Sesión de carteles presentada en: DDW; 2018 junio 2-5; Washington, D.C. Su1547.
5. Wijarnpreecha K, Scribani M, Kim D, et al. Association between sarcopenia and nonalcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis in the United States. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2018 junio 2-5; Washington, D.C. Su1515.
6. Kamal F, Ali Khan M, Talat A, et al. Is sarcopenia risk factor for development of nonalcoholic fatty liver disease? A systematic review and meta-analysis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2018 junio 2-5; Washington, D.C. Su1534.
7. Parvathy SN, Beaton MD, Medding J, et al. Impact of fecal transplantation on intestinal permeability in nonalcoholic fatty liver disease. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2018 junio 2-5; Washington, D.C. Su1553.
8. Singh A, Vu L, Haddad N, et al. Association of various anti-hypertensive agents and advanced fibrosis in type-2 diabetics with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2018 junio 2-5; Washington, D.C. Sa1886.
9. Stine JG, Navabi S, Bezinover D, et al. High-risk nonalcoholic steatohepatitis liver transplant candidates have inferior post-transplantation survival and greater wait-in-list mortality. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2018 junio 2-5; Washington, D.C. Sa1515.



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



HÍGADO

Avances en hepatitis no infecciosas

J. A. Velarde-Ruiz Velasco

Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", Guadalajara, Jalisco, México

Recibido el 14 de junio de 2018; aceptado el 15 de junio de 2018

Preámbulo

La hepatitis es una inflamación del hígado que puede remitir espontáneamente o evolucionar hacia fibrosis, cirrosis o cáncer de hígado. Los virus son la causa más frecuente y otras causas son sustancias tóxicas (alcohol o fármacos) o enfermedades autoinmunitarias. La lesión hepática idiosincrásica inducida por drogas (DILI), la hepatitis alcohólica y la hepatitis autoinmune son tres etiologías importantes de hepatitis no infecciosa, por lo que en esta revisión analizaremos los trabajos más relevantes presentados en las pasadas ediciones de la Digestive Disease Week 2018 (AGA) y The International Liver Congress 2018 (EASL).

DILI

En un intento por determinar si la literatura ha mejorado en términos de proporcionar los criterios de diagnóstico necesarios para DILI, Barnhill y colaboradores realizaron un estudio de los casos publicados en el último año y encontraron que el amplio espectro de presentaciones clínicas de DILI y la falta de un marcador diagnóstico específico continúan dificultando el diagnóstico.¹ En el rubro de epidemiología, Chen y colaboradores investigaron en un estudio retrospectivo la etiología y las características clínicas de DILI. Encontraron que la

medicina tradicional china fue la causa más común (47%), seguida por acetaminofén (14%), antibióticos (9%), toxinas ambientales (4%) y otros (25%). El patrón hepatocelular se observó en 40% de los casos.² Por otro lado, se presentó un trabajo en una cohorte del mundo real de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) tratados con vedolizumab (VDZ). De 53 pacientes, 8 (15%) desarrollaron anomalías del perfil hepático manifestadas por elevación en aminotransferasa de alanina (ALT), fosfatasa alcalina (FA) o ambas, con una incidencia de 8 por 100 pacientes-año.³ La presentación de la hepatitis autoinmune aguda (HAI) y la DILI pueden ser similares. En este aspecto, Sebode y colaboradores realizaron un estudio con el objetivo de investigar criterios bioquímicos, serológicos e histológicos que podrían utilizarse para diferenciar HAI y DILI. Se analizaron 26 casos de ictericia aguda. Los fármacos más frecuentes dentro de esta cohorte DILI fueron fenprocumón (23%) y antibióticos (15%). El nivel sérico de IgG fue el mejor predictor para diferenciar HAI de DILI con sensibilidad de 68% y especificidad de 90% (razón de momios 17.7).⁴ Respecto al pronóstico en DILI, Narayanan y colaboradores buscaron determinar en 76 pacientes si el síndrome metabólico (SMet) era un factor predictivo independiente de la gravedad y la mortalidad en pacientes con DILI. La causa más común de DILI fueron los antituberculosos (ATT). El SMet no mostró correlación con la

Correspondencia de autor: Calle Mariano Bárcenas 1164, Colonia Miraflores, Guadalajara, Jalisco, México. C. P. 44260. Teléfonos: 38 53 66 86 y 33 12 22 85 07. Correo electrónico: velardemd@yahoo.com.mx (J. A. Velarde-Ruiz Velasco)

gravidad o mortalidad en DILI y se encontró en 38.2%.⁵ En relación con desenlaces clínicos y mortalidad en DILI se presentaron tres trabajos interesantes. Amoxicilina/clavulanato (AMX/CLA) es uno de los fármacos más comunes de DILI con una tasa de mortalidad de 3-5%; por esto, Tillmann y colaboradores evaluaron la mortalidad relacionada con el hígado en esta población asociada con el patrón de lesión y la edad. Los resultados más importantes fueron que casi 5% de los pacientes con DILI por AMX/CLA sufrió mortalidad temprana relacionada con el hígado y la muerte afectó a la población de mayor edad.⁶ Se presentó otro estudio en el cual se evaluaron los predictores de mortalidad asociada en pacientes hospitalizados por DILI. Se documentaron 462 casos (57% hombres), en los que los ATT fueron la causa más común (64%) seguidos por homeopatía y suplementos de hierbas (9.5%). El patrón bioquímico más común fue el colestásico. La mortalidad intrahospitalaria fue de 26.5%. La estancia hospitalaria prolongada se asoció con sexo femenino, aumento de ALT, uso de ventilador y patrón mixto de DILI.⁷ Finalmente, Odin y colaboradores reportaron que la proporción de pacientes en lista de espera para trasplante de hígado por DILI inducido por hierbas y suplementos de dieta (HSD) está aumentando y difiere según la raza. Proporcionalmente más asiáticos están siendo puestos en lista de espera y trasplantados para DILI-HSD en comparación con DILI-no HSD. El papel de los factores culturales y genéticos en esta diferencia racial sigue siendo incierto.⁸ En cuanto a prevención, Skrypnik y colaboradores evaluaron la efectividad de S-adenometionina (S-AME) en la prevención de DILI en pacientes con leucemia aguda (LA) con sobrepeso en quimioterapia (QT). El estudio incluyó a 44 pacientes. Los pacientes se dividieron en dos grupos: I (n = 23) QT+ S-AME 1000 mg/día; II (n = 21) QT sola. Se detectó hepatotoxicidad en 15 pacientes del grupo II (71%). La obesidad en pacientes con LA aumenta significativamente la frecuencia y la gravedad de las reacciones hepatotóxicas en la QT. S-AME, en el contexto de la terapia de inducción, puede reducir el grado de la lesión hepática y prevenir DILI.⁹

Hepatitis autoinmune

Los pacientes con HAI tienen mayor prevalencia de enfermedades autoinmunes extrahepáticas (EAEH) y se cree ampliamente que sus familiares comparten este rasgo. Los resultados más importantes de un estudio de una cohorte familiar del periodo 1994-2015 revelaron que los pacientes con HAI son sumamente propensos a enfermedades autoinmunes extrahepáticas, pero sus familiares no lo son.¹⁰ Los efectos de las EAEH en el curso natural de la enfermedad hepática primaria siguen sin estar claros. Ramazan y colaboradores dirigieron un estudio cuyos objetivos fueron determinar la presencia de EAEH en pacientes con HAI y la eficacia de la presencia de cualquier EAEH en la respuesta al tratamiento de HAI. Los resultados indicaron la estrecha asociación entre EAEH y HAI. La enfermedad tiroidea autoinmune es la enfermedad más frecuente.¹¹ Un estudio transversal demostró que la deficiencia de vitamina D en pacientes con HAI se asoció con puntuaciones de MELD más altas, pero no con la gravedad de la enfermedad medida por inflamación histológica y fibrosis. Este estudio sugiere que la deficiencia de vitamina D puede estar asociada con el empeoramiento de los parámetros de la disfunción hepática en

la HAI y podría desempeñar un papel en la modulación de la actividad de la enfermedad.¹² Ganji y colaboradores buscaron la prevalencia de HAI en pacientes celíacos. De 594 pacientes con enfermedad celíaca (EC), se reportó HIA en 11 (1.9%), 3 pacientes con colangitis biliar primaria (0.5%) y 2 con colangitis esclerosante primaria (0.3%).¹³ Hay pacientes con HAI que son mujeres en edad fértil y en algunas una preocupación es la relacionada con el embarazo. Gronbaek y colaboradores reclutaron a 1,947 mujeres con HAI y 19,470 controles para calcular el riesgo de aborto espontáneo y la tasa de natalidad. El resultado fue que el riesgo de aborto espontáneo fue similar en mujeres con HIA y controles, y la fertilidad no se vio afectada; además, las mujeres con HIA tienen un mayor riesgo de parto prematuro.¹⁴ Otro trabajo en relación con embarazo y HAI fue presentado por Llovet y colaboradores; en él mencionan que el inicio agudo de HAI en el posparto es raro, pero el resultado de la enfermedad parece ser excelente y requiere una mínima o ninguna inmunosupresión a largo plazo.¹⁵ Respecto a la terapia de mantenimiento en HAI, Pape y colaboradores presentaron los resultados de un estudio multicéntrico en el que concluyen que retrasar la terapia con azatioprina no disminuye la probabilidad de remisión bioquímica en la HAI y podría estar asociada con menores tasas de interrupción de la droga.¹⁶

Hepatitis alcohólica

En hepatitis alcohólica (HA), los predictores de mortalidad son un foco de interés para los estudios actuales. Misas y colaboradores reportaron que el área proporcional de colágeno (CPA) es un predictor independiente a corto y largo plazos de la muerte en pacientes con HA y debe explorarse más a fondo como un índice de pronóstico en tales pacientes.¹⁷ Por otro lado, Premkumar y colaboradores encontraron que los heparinoides endógenos contribuyen a las alteraciones de la coagulación en pacientes con HA severa. La presencia de un efecto similar a heparina por heparinoides endógenos en la HA se asocia con un mayor riesgo de sepsis, tendencia al sangrado y mortalidad.¹⁸ Louvet y colaboradores reportaron en una gran base de pacientes con HA que los modelos combinados (MELD + Lille o Maddrey + Lille) deben usarse para predecir el resultado y adaptar la estrategia terapéutica en la HA severa. Los pacientes con MELD + Lille mayor de 2.53 tienen un alto riesgo de mortalidad a los 2 y 6 meses. Entre ellos, quienes presentan un puntaje mayor de 3.88 tienen un riesgo de mortalidad previsto de alrededor de 80% que los hace candidatos potenciales para el trasplante en vivo temprano.¹⁹ Un estudio piloto, multicéntrico, de pacientes con HA tratados con rifaximina (RFX) para prevenir infecciones concluyó que no se observa una disminución significativa de infecciones con la adición de RFX; sin embargo, la RFX es segura y bien tolerada en pacientes con HA. Adicionalmente se observó una tendencia hacia una menor mortalidad general y una disminución significativa en los niveles de bilirrubina en pacientes con RFX, hallazgos que podrían apoyar un cierto efecto benéfico de su uso.²⁰

Financiamiento

No se recibió financiamiento para realizar este trabajo.

Conflicto de intereses

No existe conflicto de intereses.

Referencias

1. Barnhill M, Lewis JH. DILI publications: are authors following the rules for causality assessment? [abstract]. *Gastroenterology* 2018;154(6 Suppl.1):Tu1467.
2. Chen G, Ji D, Wang C, et al. Etiology and clinical features of patients with drug-induced liver injury diagnosed by liver biopsy [abstract]. *J Hepatol* 2018;68(Suppl.1):FRI-507.
3. Fudman DI, Lin SC, Sattler L, et al. Incidence and predictors of LFT abnormalities with vedolizumab in clinical practice [abstract]. *Gastroenterology* 2018;154(6 Suppl.1):Sa1714.
4. Sebode M, Drebber U, Dienes HP, et al. Differentiation of acute icteric autoimmune hepatitis from idiosyncratic drug-induced liver injury by histological and biochemical criteria [abstract]. *J Hepatol* 2018;68(Suppl.1):THU-209.
5. Narayanan S, Devadas K. Drug induced liver injury - A study on the factors affecting severity and prognosis with special emphasis on metabolic syndrome [abstract]. *J Hepatol* 2018;68(Suppl. 1):FRI-509.
6. Tillmann H, Hunt CM, Austen M, et al. Early and late liver-related mortality following drug induced liver injury from amoxicillin-clavulanate [abstract]. *J Hepatol* 2018;68(Suppl. 1):PS-124.
7. Abid S, Kayani F, Abid F, et al. Drug induced liver injury (DILI) a potential killer in hospitalized patients: a study from a tertiary care hospital in Pakistan [abstract]. *Gastroenterology* 2018;154(6 Suppl.1):Mo1437.
8. Odin J, Kesar V, Roth N, et al. The proportion of patients wait listed for transplantation for HDS induced liver injury is increasing and differs by race [abstract]. *J Hepatol* 2018;68(Suppl. 1):FRI-511.
9. Skrypnik I, Maslova G. s-adenomethionine effectively prevents drug-induced liver injury in overweight patients with acute leukemia [abstract]. *J Hepatol* 2018;68(Suppl. 1):FRI-499.
10. Grønbaek L, Vilstrup H, Pedersen L, et al. Extrahepatic autoimmune diseases in patients with autoimmune hepatitis and their relatives: a Danish nationwide family cohort study [abstract]. *J Hepatol* 2018;68(Suppl. 1):THU-191.
11. Idiliman R, Karakaya F, Oztekin S, et al. Autoimmune liver disease and concomitant extrahepatic autoimmune disease: the effect on the disease progression [abstract]. *Gastroenterology* 2018;154(6 Suppl.1):Mo1460.
12. Muller C, Patel P, Paul S. Vitamin D deficiency is not associated with severity of autoimmune hepatitis [abstract]. *Gastroenterology* 2018;154(6 Suppl.1):Mo1477.
13. Ganji A, Esmailzadeh A, Bahari A, et al. Autoimmune liver disease in adult celiac patients: cross sectional study [abstract]. *Gastroenterology* 2018;154(6 Suppl.1):Mo1046.
14. Grønbaek L, Vilstrup H, Jepsen P. Pregnancy and birth outcomes in a Danish nationwide cohort of women with autoimmune hepatitis and matched population controls [abstract]. *J Hepatol* 2018;68(Suppl. 1):THU-192.
15. Llovet LP, Horta D, Eliz MG, et al. Pregnancy and autoimmune hepatitis: presentation and outcomes [abstract]. *J Hepatol* 2018;68(Suppl. 1):THU-234.
16. Pape S, Gerves T, Mustafajev I, et al. Optimal institution of azathioprine maintenance therapy in autoimmune hepatitis: a multicenter cohort study [abstract]. *J Hepatol* 2018;68(Suppl. 1):THU-213.
17. Misas MG, Koutsoumarakis A, Hall A, et al. Collagen proportionate area is an independent predictor of short and long-term survival in patients with alcoholic hepatitis [abstract]. *J Hepatol* 2018;68(Suppl. 1):PS-070.
18. Premkumart M, Saxena P, Mirza R, et al. Heparin like effect increases risk of mortality and bleeding tendency in patients with severe alcoholic hepatitis during systemic inflammatory response (SIRS) and sepsis [abstract]. *J Hepatol* 2018;68(Suppl. 1):SAT-444.
19. Louvet A, Labreuche J, Thursz M, et al. Combination of the Lille model with baseline scores is useful to predict mortality in severe alcoholic hepatitis: a confirmation study in a large database of patients [abstract]. *J Hepatol* 2018;68(Suppl. 1):SAT-447.
20. Jimenez C, Ventura M, Sala M, et al. Use of rifaximin in alcoholic hepatitis: Pilot study [abstract]. *J Hepatol* 2018;68(Suppl. 1):SAT-466.



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



HÍGADO

Novedades en hepatitis B

F. Higuera de la Tijera,^{a*} A. Servín Caamaño^a

^aHospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Ciudad de México, México

Recibido el 12 de junio de 2018; aceptado el 28 de junio de 2018

Tratamiento antiviral a largo plazo con menos efectos secundarios

Este año lo más destacado respecto a la hepatitis B crónica (HBC) fue que se presentaron diversos estudios clínicos que evaluaron la seguridad y eficacia del tratamiento en pacientes con HBC con tenofovir alafenamida (TAF) o con entecavir (ETV) en comparación con tenofovir disoproxil fumarato (TDF); estos dos primeros han demostrado ser tratamientos más seguros, con menos efectos adversos a nivel óseo y renal, como lo documentó un trabajo que realizó un subanálisis de etiqueta abierta de pacientes que participaron con anterioridad en un ensayo clínico fase 3, doble ciego. Este trabajo comparó la seguridad y eficacia a 1 año del tratamiento con TAF 25 mg al día en pacientes con HBC que previamente habían estado en el grupo de tratamiento con TDF 300 mg al día. Los resultados de este estudio demostraron que el cambio de TDF por TAF tuvo la ventaja de mejorar la tasa estimada de filtración glomerular (eFGR) y la densidad mineral ósea (DMO) determinada en columna y cadera; además hubo normalización de alanino aminotransferasa (ALT). La eficacia de TAF fue similar a TDF.¹ El estudio de Fong TL² también demostró que pacientes con HBC que previamente recibían TDF presentaron mejoría significativa en la función renal y en la DMO desde las primeras 12 semanas después de cambiar a TAF.

El grupo de Nguyen MH,³ en un estudio de cohortes, también demostró que el esquema terapéutico con ETV en pacientes con HBC con cirrosis resultó ser seguro y no afectó de forma significativa la función renal en comparación con pacientes no tratados, reportando una eFGR de 76.0 vs. 76.2 mL/min/1.73 m², $p = 0.80$. En este mismo estudio, en la cohorte de pacientes sin cirrosis hubo solo leve disminución de la eFGR en pacientes tratados con ETV vs. pacientes no tratados: 83.5 vs. 85.1 mL/min/1.73 m², $p = 0.02$. El rango de seguimiento de los pacientes osciló desde los 12 hasta los 199 meses; por ello, este estudio sugiere que el tratamiento con ETV es seguro y con mínimo impacto en la función renal. Otro estudio del grupo de Nguyen MH⁴ comparó el tratamiento con ETV vs. TDF en pacientes con HBC en dos cohortes pareadas por edad, sexo, eFGR, duración del tratamiento, presencia de cirrosis, diabetes e hipertensión. Este estudio demostró que los pacientes tratados con TDF tuvieron una media menor en cuanto a la eFGR en comparación con los que recibieron ETV: 70.9 vs. 75.5 mL/min/1.73 m²; incluso después de excluir del análisis a aquellos pacientes que de forma basal ya presentaban algún grado de deterioro relevante de la función renal (eFGR < 60 mL/min/1.73 m²) y ajustando el modelo para las covariables antes mencionadas, se demostró que el tratamiento con TDF resultó con menor eFGR en comparación con ETV: 80.1 vs. 83.5 mL/

Correspondencia de autor: Dr. Balmis 148, Colonia Doctores, Cuauhtémoc, Ciudad de México, México. C. P. 06720. Departamento de Gastroenterología. Teléfono: 27892000+7, ext. 0046. Correo electrónico: fatimahiguera@yahoo.com.mx (F. Higuera de la Tijera)

min/1.73 m². El mismo grupo de investigadores presentó un tercer estudio en el que evaluó el efecto del tratamiento con TDF y ETV al cabo de mínimo 1 año en dos diferentes cohortes de pacientes: la cohorte 1 estaba integrada por pacientes con HBC y deterioro de la eFGR < 60 mL/min/1.73 m² y la cohorte 2 incluyó a pacientes con función renal basal variable, pero con presencia de factores de riesgo para desarrollar enfermedad renal crónica (> 60 años de edad con hipertensión y/o diabetes). En la cohorte 1, en un modelo multivariante ajustado para hipertensión, diabetes y cirrosis, el tratamiento con TDF se relacionó con menor eFGR: 44.7 vs. 50.8 mL/min/1.73 m² en comparación con el ETV. En la cohorte 2, igualmente al ajustar el modelo para las variables antes comentadas, los pacientes tratados con TDF tuvieron menor eFGR: 54.8 vs. 65.6 mL/min/1.73 m² al comparar con ETV.⁵ Todos estos estudios sugieren que TAF y ETV producen menos efectos secundarios a nivel óseo y renal en comparación con TDF.

Por otro lado, un objetivo importante de la terapia antiviral en pacientes con HBC es la seroconversión del antígeno e de la hepatitis B (HBeAg). Ma X y colaboradores⁶ presentaron un estudio en el que no hubo diferencia significativa entre el tratamiento con TDF vs. el tratamiento con TAF en pacientes con HBC en cuanto a la pérdida del HBeAg con o sin seroconversión; es decir, desarrollo de anticuerpos contra el antígeno e de hepatitis B (anti-HBe). En este estudio, los dos factores predictivos independientes para la pérdida del HBeAg fueron la carga viral basal < 8 log₁₀ UI/mL (RM = 1.8, IC 95% 1.2-2.8, *p* = 0.007) y la seroconversión (RM = 2.5, IC 95% 1.7-3.7, *p* < 0.001). Cabe destacar que si bien el tratamiento con TAF no se asoció con mayor pérdida del HBeAg en comparación con TDF, TAF sí resultó ser un predictor asociado con seroconversión (RM = 1.6, IC 95% 1.04-2.4, *p* = 0.03).

Acceso a tratamiento antiviral

Diversos estudios presentados se interesaron por evaluar si los pacientes que cumplen criterios para iniciar tratamiento acorde con diferentes guías de práctica clínica en realidad acceden a la terapia, encontrando que desafortunadamente la frecuencia con la que estos pacientes con HBC tienen acceso al inicio de tratamiento es baja, particularmente cuando su cuidado está a cargo del médico de atención primaria en comparación con el gastroenterólogo o el hepatólogo.⁷ Un meta-análisis del grupo de Nguyen MH⁸ también coincidió en que más de un tercio de los pacientes que son elegibles para tratamiento, no lo reciben. La proporción de pacientes elegibles para tratamiento que fue tratada resultó ser menor cuando se aplicaron las guías de la European Association for the Study of Liver (EASL) y las *US Panel Guidelines* en comparación con cuando se aplicaron los criterios de la American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Los autores sugieren que es necesario reforzar los programas de capacitación en cuanto a la HBC y su tratamiento para hacer accesible el mismo para más pacientes. Por el contrario, los pacientes coinfectados con VIH tienen mayor oportunidad de acceder a tratamiento cuando padecen HBC. En una cohorte de 4,640 pacientes con HBC, 6.5% padecía coinfección con VIH. Al analizar estos dos subgrupos, los autores encontraron que los pacientes con

coinfección con mayor frecuencia fueron hombres de origen afroamericano y medio socioeconómico bajo que contaban con seguridad social que les proveía del tratamiento antiviral en comparación con los pacientes infectados sólo por hepatitis B. De forma interesante, a pesar de tener mayor oportunidad de acceso a recibir tratamiento antiviral, los pacientes coinfectados presentaron con mayor frecuencia comorbilidades, fibrosis/cirrosis, mayor mortalidad y mayor frecuencia de trastornos mentales como depresión o reportaron sentirse “mayormente estresados”.⁹

Evaluación del grado de fibrosis por métodos no invasivos en HBC: pros y contras

A diferencia de la hepatitis C crónica (HCC), en la que hay múltiples estudios que validan la exactitud de los métodos elastográficos para evaluar el grado de fibrosis hepática, en la HBC los estudios que existen han demostrado una exactitud menos consistente. Uno de los estudios que se presentaron evaluó los factores que se relacionan y afectan el desempeño de la elastografía hepática realizada mediante impulso de fuerza de radiación acústica (ARFI) en pacientes con HBC, tomando como estándar de oro la biopsia hepática y evaluando la capacidad del ARFI de predecir la ausencia de fibrosis significativa (F2) y la capacidad de la misma de predecir la presencia de cirrosis (F4). La varianza ARFI/histología (VAH) se definió como la predicción del ARFI con diferencia de más de 1 estadio de Metavir o más de 2 estadios de Ishak de acuerdo con los puntos de corte de calibración estándar. Con los puntos de corte establecidos, este estudio encontró que el valor predictivo negativo (VPN) para descartar F2 fue 85%; igualmente, la especificidad y la exactitud para diagnosticar F4 fueron de 85% ambas. La VAH ocurrió en 44%, mayormente por sobreestimación del grado de fibrosis ≥ F2. Los factores relacionados con VAH fueron la variabilidad del ARFI (rango intercuartilar/mediana o media/DE > 0.3) y la presencia de necroinflamación severa (grado 3) en la biopsia. Ni la edad, sexo, plaquetas, carga viral, ALT o presencia de esteatosis estuvieron relacionados.¹⁰ Los resultados validan el uso de ARFI para estimar el grado de fibrosis en pacientes con HBC; sin embargo, algunos pacientes podrían aún requerir biopsia dadas las limitaciones reportadas en este estudio cuando existen ciertos factores.

Financiamiento

Los autores no recibieron financiamiento para este trabajo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés para la realización de este trabajo.

Referencias

1. Pan CQ, Gane E, Seto WK, et al. 1 year safety and efficacy data in chronic HBV patients with risk factors for tenofovir disoproxil fumarate (TDF) after switching from TDF to tenofovir alafenamide (TAF). Sesión de carteles presentada en: DDW; 2018 junio 2-5; Washington, D.C. Sa1496.

2. Fong TL, Lee BT, Tien A, et al. Improvement of bone mineral density and markers of proximal renal tubular function in 12 weeks in chronic hepatitis B patients switched from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2018 junio 2-5; Washington, D.C. Sa1499.
3. Vu VD, Trinh S, Le AK, et al. Treatment of chronic hepatitis B and renal impairment in patients with and without cirrhosis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2018 junio 2-5; Washington, D.C. Sa1501.
4. Trinh S, Le AK, Hoang J, et al. Renal outcomes in chronic hepatitis B patients treated with tenofovir disoproxil fumarate or entecavir: a propensity score matched study. Sesión oral presentada en: DDW; 2018 junio 2-5; Washington, D.C. 250.
5. Trinh S, Le AK, Hoang J, et al. Trends in estimated glomerular filtration rate (EGFR) in chronic hepatitis B patients with renal impairment or at high risk for chronic kidney disease treated with tenofovir disoproxil fumarate or entecavir. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2018 junio 2-5; Washington, D.C. Sa1502.
6. Ma X, Lim YS, Shalimar, et al. Hbeag loss and seroconversion predictors by baseline clinical features and viral deep sequencing of treatment with tenofovir alafenamide fumarate (TAF) or tenofovir disoproxil fumarate (TDF) after 144 weeks. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2018 junio 2-5; Washington, D.C. Sa1495.
7. Nguyen VH, Le AK, Chung M, et al. Adherence to AASLD treatment guidelines on treatment initiation among treatment-eligible patients with chronic hepatitis B: experiences from primary care and referral practices. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2018 junio 2-5; Washington, D.C. Sa1488.
8. Liou I, Le MH, Liu A, et al. Antiviral treatment rates in treatment eligible chronic hepatitis B patients: systematic review and meta-analysis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2018 junio 2-5; Washington, D.C. Sa1497.
9. Lu M, Markowitz N, Zhou Y, et al. HIV co-infection is associated with increased liver complications and reduced mental health among patients with chronic hepatitis B. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2018 junio 2-5; Washington, D.C. Sa1492.
10. Bashyam M, Jagtiani Sangwaiya M, Tadrous P, et al. Factors affecting non-invasive assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B: results from a large single centre urban UK cohort using acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography with simultaneous biopsy. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2018 junio 2-5; Washington, D.C. Sa1490.



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



HÍGADO

Novedades en hepatitis C

M. Castillo-Barradas

Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza “Dr. Antonio Fraga Mouret”, IMSS, Ciudad de México, México

Recibido el 16 de junio de 2018; aceptado el 22 de junio de 2018

Introducción

La pandemia del virus de hepatitis C (VHC) representa un serio problema de salud pública; se estima una carga mundial de 71 millones de personas afectadas según datos recientes de la Organización Mundial de la Salud (OMS). El objetivo de la OMS es reducir la incidencia de la infección crónica de hepatitis de los actuales 6-10 millones a 0.9 millones de casos de infecciones crónicas para 2030 y las muertes anuales de 1.4 millones a menos de 0.5 millones. El logro de estos objetivos requerirá la implementación del conocimiento epidemiológico de la infección por el VHC, de prácticas de detección y estrategias para tratar a estos pacientes.¹

En la siguiente revisión mencionaré algunos de los trabajos relevantes presentados en los congresos Americano de Hígado (AASL 2017) y Europeo de Hígado (EASL ILC 2018) y la Semana Americana de Enfermedades Digestivas (DDW 2018). Dicha revisión la enfocaré en estudios realizados como parte de las estrategias de “eliminación” orientadas a la detección y a facilitar el acceso al tratamiento del VHC, el impacto clínico de la cura de la infección por el VHC y algunos estudios de tratamiento con antivirales de acción directa (AAD).

Estrategias de eliminación del VHC

La hepatitis C sólo se puede erradicar si las tasas anuales de curación son constantes y significativamente más altas que los casos nuevos de VHC.

Con base en esto, un grupo de investigadores del Reino Unido, encabezados por Andrew M. Hill y colaboradores, tomando los datos epidemiológicos del informe nacional y publicaciones del Observatorio Polaris (<http://polarisobservatory.org/polaris/hepC.htm>), se reportan los datos de 91 países sobre respuesta viral sostenida (RVS), casos nuevos y muertes relacionadas con la infección por VHC. La “curación neta” se definió como la cantidad de personas con RVS, menos las nuevas infecciones por el VHC, más las muertes relacionadas con el VHC. Se requiere una curación neta anual de 7% para alcanzar el objetivo de la OMS de eliminación del VHC. En los 91 países hubo una caída de 57.3 a 56.9 millones de personas en 2017, una reducción de 0.7%. El cambio neto mundial proyectado fue de 69.6 a 69.3 millones, una reducción de 0.4%. En este estudio sólo 10 países tuvieron por lo menos cinco veces más personas que llegaron a la RVS que las nuevas infecciones por el VHC. En 47/91 países hubo más infecciones por VHC que RVS en 2016. Se concluye que muy pocos países están en camino de lograr la eliminación del

Correspondencia de autor: Calle Nicolás San Juan 349, interior 10, Colonia Del Valle Norte, Ciudad de México, México. C. P. 03103. Teléfono: 5531947973. Correo electrónico: mcbarradas@hotmail.com (M. Castillo-Barradas)

VHC como un problema de salud pública para el año 2030. Mientras que el norte de América, norte de África/Medio Oriente y Europa occidental son las regiones que han mostrado pequeñas disminuciones en la prevalencia, la epidemia está creciendo en el África subsahariana y en Europa oriental. Se requieren tasas mucho más altas de tratamiento DAA para la eliminación mundial del VHC.²

Se reportan varios estudios de estrategias encaminadas a facilitar el acceso al tratamiento para alcanzar la meta de eliminación. Macy Ho y colaboradores evaluaron la RVS obtenida en pacientes no complicados, sobre todo pacientes genotipo 1 sin enfermedad avanzada y que no requerían de ribavirina, los cuales de manera inicial se evaluaron por hepatólogos y posteriormente fueron atendidos por especialistas farmacólogos clínicos o médicos de atención primaria. La RVS, la adherencia y el seguimiento fueron similares en atención primaria que en las unidades de hígado. Esto apoya que los sistemas de salud pueden tratar de manera efectiva a un mayor número de pacientes con hepatitis C mediante la utilización de farmacéuticos clínicos capacitados en el entorno de atención primaria con el apoyo adecuado de especialistas.³ De manera similar, otro estudio realizado en Estados Unidos reporta un análisis comparativo de los resultados obtenidos de pacientes tratados con AAD por médicos especialistas vs. médicos de atención primaria; se excluyeron pacientes complicados o que requerían ribavirina o reinfectados. El resultado es que la RVS fue similar en ambos grupos de médicos tratantes.⁴

Uno de los trabajos destacados es el “Modelo Punjab” desarrollado en la India por un grupo encabezado por R. K. Dhiman y colaboradores, el cual evalúa la viabilidad de la atención descentralizada, la eficacia y seguridad de 12 o 24 semanas de sofosbuvir (SOF) + ledipasvir (LDV) o SOF + daclatasvir (DCV) ± ribavirina (RBV) en el tratamiento de pacientes con hepatitis crónica C en un sistema de atención de salud pública. En este modelo se entrenó a más de 90 médicos para la atención de pacientes infectados por VHC, además de tener sesiones en línea. Se diseñó un algoritmo de manejo costo-efectivo para facilitar la decisión del tratamiento; en dicho algoritmo se deja como opcional la realización de genotipo y de carga viral al final del tratamiento con el objetivo de ahorrar recursos económicos. Se incluyeron 29,371 pacientes, de los cuales 19,646 completaron el tratamiento y alcanzaron RVS 92.5%. El resultado fue que se obtuvieron altas tasas de RVS, el tratamiento fue seguro y eficaz en todos los genotipos y aun con la presencia de cirrosis.⁵

Tratamiento e impacto de curar el VHC

Con la finalidad de identificar predictores de deterioro o mejoría clínica en pacientes con cirrosis hepática descompensada tratados con AAD, Z. Gordon Jiang y colaboradores, en una cohorte en la que se juntaron los datos de cuatro ensayos clínicos recientes (SOLAR-1, SOLAR-2, GUS-334-0125 y ASTRAL-4) incluyeron a 612 pacientes con cirrosis hepática con un Child Pugh (CPT) B o C sin carcinoma hepatocelular tratados con AAD. El deterioro clínico se definió como muerte, trasplante de hígado o aumento de la clase de CPT de B a C. La mejoría clínica se definió como el paso a CPT clase A (B a A o C a A). El 11.2% de los paciente

presentó deterioro y 26.6% mejoría clínica. Los factores asociados con deterioro fueron: no RVS y MELD³ 18. Los factores asociados con mejoría fueron: RVS (OR 6.5, $p = 0.005$), raza afroamericana (OR 3.9, $p = 0.003$), elevación de ALT a más de 1.5 del límite superior normal (OR 2, $p = 0.006$) y filtración glomerular de menos de 60 mL/min (OR 2, $p = 0.02$). Los pacientes con obesidad, ascitis, encefalopatía y MELD entre 12 y 17 (MELD purgatorio) tienen menor probabilidad de mejoría.⁶

En un estudio de cohorte retrospectiva realizado en Japón por Hitomi Sezaki y colaboradores, en el cual se incluyeron 1,566 pacientes tratados con AAD (con seguimiento promedio de 72 semanas después de terminado el tratamiento), se buscaron predictores de desarrollo de carcinoma hepatocelular (CHC). De estos pacientes, 2.3% desarrolló CHC durante su seguimiento. Los factores independientes que se asociaron significativamente con el desarrollo de CHC después de la RVS fueron cirrosis (HR = 6.86, $p = 0.005$), alfa fetoproteína (AFP) ≥ 15 ng/mL a las 24 semanas después de terminado el tratamiento (HR = 4.94, $p = 0.014$) y ALT ≥ 15 IU/L a las 24 semanas después de terminado el tratamiento (HR = 4.57, $p = 0.044$). Por lo tanto, los factores significativamente asociados con el desarrollo de CHC fueron cirrosis, AFP ≥ 15 ng/mL y elevación persistente de ALT.⁷

En cuanto al seguimiento al largo plazo, Andrew Joseph Muir y colaboradores reportan una serie de 1,564 pacientes con cirrosis compensada y descompensada que fueron tratados con AAD y alcanzaron RVS. La media de seguimiento fue de 53 semanas. Los pacientes con Child Pugh B o C antes del tratamiento mostraron mejoría a Child Pugh A en 67% y 86% respectivamente a la semana 96. El CHC fue poco frecuente y ocurrió en pacientes con cirrosis descompensada.⁸

Del estudio POLARIS-1, se reportan los resultados de seguridad y eficacia del tratamiento con sofosbuvir (SOF), velpatasvir (VEL) y voxilaprevir (VOX) en pacientes previamente tratados con esquemas que contienen inhibidor NS5A. Los pacientes mostraron una RVS de 97%, independientemente de la presencia o no de variantes de resistencia. Este esquema es seguro y eficaz para pacientes con falla a tratamiento previo al margen de la presencia o no de variantes de resistencia.⁹

La seguridad, la eficacia y la farmacocinética de glecaprevir/pibrentasvir (esquema pangenotípico) se evaluaron en 308 pacientes con cirrosis compensada. En estos pacientes se observó que las concentraciones de glecaprevir son dos veces mayores que en los no cirróticos; sin embargo, a pesar de ello se demuestra la seguridad y eficacia de este esquema, alcanzando tasas de RVS de 97%.¹⁰

Financiamiento

El autor no recibió financiamiento para este trabajo.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses para la realización de este trabajo.

Referencias

1. World Health Organization. Global health sector strategy on viral hepatitis, 2016-2021: towards ending viral hepatitis. 2016. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246177/1/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf>.
2. Hill AM, Nath S, Simmons B, et al. The road to elimination of hepatitis C: Analysis of SVR versus new HCV infections in 91 countries [abstract]. *Hepatology* 2017;66(Suppl 1):118A.
3. Ho M, Fong J, Tran TPH, et al. Utilization of Patient-Aligned Care Teams (PACT) clinical pharmacists in the primary care setting to treat and monitor non-cirrhotic patients receiving direct-acting antiviral (DAA) therapy [abstract]. *Hepatology* 2017;66(Suppl 1):8A.
4. Bashir MH, Farooqui SM, Syed TA, et al. Comparative analysis of clinical outcomes for HCV patients treated with oral antivirals in Speciality vs. Primary care physician clinic: An update. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2018 junio 2-5; Washington, D.C. Mo1478.
5. Dhiman RK, Grover G, Premkumar M, et al. Decentralized care is effective in the management of patients with hepatitis C in a public health care setting: The Punjab model [abstract]. *J Hepatol* 2018;68(Suppl 1):S50.
6. Jiang ZG, El-Sherif O, Tapper EB, et al. Predictive features of clinical improvement or deterioration for patients with decompensated hepatitis C cirrhosis after direct acting antiviral therapy [abstract]. *Hepatology* 2017;66(Suppl 1):573A.
7. Sezaki H, Kobayashi M, Suzuki F, et al. Prolonged abnormal ALT and AFP following SVR and advanced liver fibrosis were associated with hepatocellular carcinoma development in chronic hepatitis C patients who achieved SVR by IFN-free direct-acting antiviral agents [abstract]. *Hepatology* 2017;66(Suppl 1):571A.
8. Muir AJ, Mangia A, Lawitz E, et al. Long-term follow-up of patients with chronic HCV infection and compensated or decompensated cirrhosis following treatment with sofosbuvir-based regimens. Sesión oral presentada en: DDW; 2018 junio 2-5; Washington, D.C. 290.
9. Bourliere M, Gordon SC, Schiff ER, et al. SOF/VEL/VOX for 12 Weeks in NS5A Inhibitor Experienced HCV-Infected Patients: Results of the Deferred Treatment Group in the Phase 3 POLARIS-1 Study [abstract]. *Hepatology* 2017;66(Suppl 1):633A.
10. Gane EJ, Poordad F, Zadeikis N, et al. Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Glecaprevir/Pibrentasvir in Adults with Chronic Genotype 1-6 Hepatitis C Virus Infection and Compensated Cirrhosis: An Integrated Analysis [abstract]. *Hepatology* 2017;66(Suppl 1):44A.



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



HÍGADO

Nuevas tecnologías en cirugía laparoscópica

M. F. Herrera-Hernández

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

Recibido el 11 de junio de 2018; aceptado el 15 de junio de 2018

Durante el 16° congreso mundial de cirugía endoscópica, realizado en la ciudad de Seattle, WA, del 11 al 14 de abril de 2018, se presentaron dos simposios encaminados al análisis de nuevas tecnologías en cirugía endoscópica. La primera sesión se llamó "Magnets in surgery. What is the attraction?" y la segunda "New gadgets and gizmos. Advanced technologies for surgeons". En el presente artículo describiremos los aspectos más importantes del contenido de ambas.

I. Magnets in Surgery. What is the attraction?

En esta sesión se presentó la utilidad de los imanes para diversos usos tanto en cirugía como en endoscopia: 1) exposición, 2) guía para exploración, 3) orientación, 4) tratamiento de la ERGE y 5) realización de anastomosis.

Exposición: En los últimos años ha habido un interés creciente en utilizar imanes para retraer tejidos y mejorar la exposición en cirugía laparoscópica, permitiendo con ello emplear un número menor de trocares. Los estudios experimentales han evolucionado hasta llegar a la comercialización de un producto llamado Levita, el cual se ha empleado fundamentalmente en tres áreas: retracción de la vesícula en colecistectomía, retracción del hígado en intervenciones del tubo digestivo superior y retracción del estómago y el epiplón en cirugía bariátrica.

Haskins y colaboradores¹ publicaron este año su experiencia en 10 pacientes llevados a colecistectomía con edad promedio de 49 años e IMC de 27.6 kg/m². El tiempo quirúrgico promedio fue de 64.4 min (rango de 26 a 89), no se presentaron complicaciones, 7 pacientes pudieron egresar el mismo día de la intervención y 3, al día siguiente. Asimismo, Rivas y colaboradores² publicaron los resultados de 50 pacientes tratados quirúrgicamente por litiasis (43) o pólipos vesiculares (7), de los cuales 45 fueron mujeres, con edad promedio fue de 39 años, IMC de 27 kg/m² y espesor promedio de la pared abdominal de 2.6 cm. El procedimiento fue exitoso en todos los enfermos, catalogando los cirujanos la exposición como excelente en 90% de los casos y suficiente en 10%. El tiempo quirúrgico promedio fue de 63 minutos, la estancia hospitalaria de 22:00 horas y no se presentaron complicaciones.

Guía para exploración: La cápsula endoscópica se utiliza cada vez con mayor frecuencia para la exploración fundamentalmente de las zonas del intestino delgado que rebasan el alcance de la endoscopia convencional. Su uso para explorar el estómago ha sido limitado, tal vez por la imposibilidad de lograr una exploración completa debido a su velocidad de tránsito a través de él. Se ha desarrollado un sistema de cápsula guiada por imanes para explorar el estómago de manera completa sin necesidad de endoscopia,

Correspondencia de autor: Vasco de Quiroga 15, Colonia Belisario Domínguez, Sección XVI, Tlalpan, Ciudad de México, México. C. P. 14080. Teléfonos: 5487 0900, ext. 2144/ 5573 0778. Correo electrónico: miguelfherrera@gmail.com (M. F. Herrera-Hernández)

lo cual evita además el empleo de sedación e insuflación con gas. Rahman y colaboradores³ realizaron un estudio en 26 voluntarios, logrando la visualización apropiada de todos los segmentos del estómago en más de 90% de los casos.

Orientación: La realización de colonoscopia exige experiencia y en algunos casos puede requerir tiempo prolongado. Se ha desarrollado la endoscopia guiada por imagen magnética que proporciona una imagen en tercera dimensión de la posición del colonoscopio, lo que permite reducir el número de reposicionamientos, con la consecuente disminución del tiempo del procedimiento. En un estudio en el que aleatorizaron a 810 pacientes a colonoscopia convencional o guiada por imagen magnética se encontró que la versión magnética aumentó las posibilidades de llegar al ciego, requirió menor asistencia y redujo significativamente el tiempo del estudio.⁴

Tratamiento de la ERGE: La principal alteración anatómica del RGE es la incompetencia del esfínter esofágico inferior. Se ha diseñado un dispositivo magnético para aumentar la longitud y mejorar el funcionamiento de dicho esfínter. Los resultados a 5 años en 100 pacientes demostraron que el objetivo primario consistente en la normalización de la exposición al reflujo ácido se logra en 64% de los pacientes con un impacto positivo en los requerimientos de IBP y en la calidad de vida.⁵ En un meta-análisis publicado por Skubleny en 2017⁶ se analizaron los resultados de tres estudios que comparan el empleo de Levita en el reforzamiento del esfínter esofágico con la funduplicatura tipo Nissen. Los resultados demostraron que el reforzamiento del esfínter fue superior a la funduplicatura en la capacidad para eructar y la posibilidad de vomitar, sin diferencias en la frecuencia de disfgia ni en la frecuencia de suspensión de IBP.

Anastomosis: Probablemente esta sea la aplicación más innovadora de los imanes. Diversos estudios animales han demostrado la posibilidad de realizar anastomosis gastrointestinales, colónicas, biliodigestivas y vasculares por medio de imanes. En la actualidad se efectúan diversos estudios en humanos para evaluar anastomosis gastrointestinales para el tratamiento de la obesidad y biliodigestivas y esofágicas para el tratamiento de estenosis benignas.⁷ El año pasado, Woo y colaboradores publicaron dos casos exitosos de manejo de atresia esofágica mediante la colocación de imanes por 7 a 10 días.⁸ Se ha desarrollado también un sistema de imanes para realizar anastomosis biliares por compresión. Uno de ellos se coloca por vía percutánea, generalmente a través del orificio de un catéter de drenaje que se dilata hasta 18 F, y el otro por vía endoscópica. La aproximación de los imanes produce necrosis isquémica por compresión y de esa forma se logra la anastomosis. Jang y colaboradores⁹ informaron sus resultados a 3 años en 35 pacientes, con un solo caso de recurrencia de la estenosis

II. New gadgets and gizmos. Advanced technologies for surgeons

Colorantes: El uso de colorantes en cirugía inició a principios del siglo XXI y ha aumentado significativamente en los últimos años. El primer colorante empleado fue el verde de indocianina y los avances más recientes utilizan sistemas de imagen cerca al infrarrojo.¹⁰

Entre los usos del verde de indocianina está la visualización del flujo linfático de las extremidades, del ganglio centinela

en cáncer gástrico y de mama, y del flujo sanguíneo tanto en cirugía coronaria como en el clipaje de aneurismas cerebrales. En cirugía hepatobiliar se ha utilizado de manera menos frecuente. En 2016 Ishizawa y colaboradores¹¹ revisaron la utilidad clínica de este colorante en cirugía hepática y encontraron que para la realización de una colangiografía puede inyectarse directamente en la vía biliar o por vía endovenosa y que por vía endovenosa también permite la delineación de tumores subcapsulares del hígado a través de la superficie y puede ayudar en el mapeo de segmentos hepáticos si se inyecta directamente en las ramas portales correspondientes.

La imagen fluorescente en la región cercana a la infrarroja se ha utilizado de manera creciente en la identificación y estadificación de tumores, abriendo la posibilidad de emplearse para identificar ganglios centinela y evaluar la negatividad de márgenes quirúrgicos en cirugía oncológica. De modo convencional la técnica requiere dispositivos manejados con las manos y las imágenes se proyectan en monitores, lo cual hace difícil su uso en el quirófano. Investigadores de la Universidad de Washington recientemente diseñaron y desarrollaron un sistema de lentes denominado “Goggle augmented imaging and navigation system” (GAINS) para guiar intervenciones quirúrgicas con esta tecnología. Después de diversas investigaciones en animales de experimentación, Mondal y colaboradores¹² publicaron el año pasado un estudio piloto comparando la identificación de ganglios centinela y bordes quirúrgicos negativos en 7 pacientes con cáncer de mama. Lograron identificar y extirpar 11 ganglios linfáticos en 4 pacientes con una sensibilidad de 100% e identificaron márgenes positivos en 3 pacientes incluido uno en el que la valoración con material radioactivo mostraba negatividad.

Robots: Existe gran entusiasmo e inversión en el desarrollo de sistemas robóticos tanto para cirugía como para endoscopia. En la actualidad hay siete robots aprobados por la FDA y por lo menos ocho más en diferentes etapas de desarrollo.¹³

Con el sistema “Da Vinci Single Site” se ha descrito la posibilidad de realizar colecistectomía a través de un solo puerto de forma segura y efectiva.¹⁴

Tomando en cuenta la dificultad que en ocasiones existe para el acceso de lesiones faríngeas y laríngeas, hay un nuevo sistema llamado The Medrobotics FlexTM diseñado para intervenciones a través de orificios limitados. Consiste en un endoscopio con dos canales de trabajo y contiene además canales externos para la inserción de instrumentos adicionales. Los primeros intentos han demostrado su uso exitoso en la resección de un carcinoma de base de lengua, un pólipo de cuerda vocal y cirugía para la apnea del sueño.¹⁵

Existen múltiples informes de intervenciones a diversos niveles con el empleo de sistemas robóticos y en particular se identifica un gran entusiasmo para su uso en la escisión total del mesorrecto por vía transanal.¹⁶

Financiamiento

El autor no recibió financiamiento para este trabajo.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de interés para la realización de este trabajo.

Referencias

1. Haskins IN, Strong AT, Allemang MT, et al. Magnetic surgery: first U.S. experience with a novel device. *Surg Endosc* 2018;32:895-899.
2. Rivas H, Robles I, Riquelme F, et al. Magnetic surgery. Results from first prospective clinical trial in 50 patients. *Ann Surgery* 2018;267:88-93.
3. Rahman I, Pioche M, Shim ChS, et al. Magnetic-assisted capsule endoscopy in the upper GI tract by using a novel navigation system. *Gastrointest Endosc*. 2016;83:889-95
4. Holme Ö, Höie O, Matre J, et al. Magnetic endoscopic imaging versus standard colonoscopy in a routine colonoscopy setting: a randomized, controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2011;73:1215-22.
5. Ganz RA, Peters JH, Horgan S, et al. Esophageal sphincter device for gastroesophageal reflux disease. *N Engl J Med* 2013;368:719-27.
6. Skubleny D, Switzer NJ, Dang J, et al. LINX® magnetic esophageal sphincter augmentation versus Nissen fundoplication for gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc* 2017;31:3078-84.
7. Ryou M, Cantillon MP, Azagury D, et al. Smart self-assembling magnets for endoscopy (SAMSEN) for transoral endoscopic creation of immediate gastrojejunostomy (with video). *Gastrointest Endosc* 2011;73:353-9.
8. Woo R, Wong CM, Trimble Z, et al. Magnetic compression strictureplasty for treatment of refractory esophageal strictures in children: technique and lessons learned. *Surg Innov* 2017;24:432-9.
9. Jang SI, Lee KH, Yoon HJ, et al. Treatment of completely obstructed benign biliary strictures with magnetic compression anastomosis: follow-up results after recanalization. *Gastrointest Endosc* 2017;85:1057-66.
10. Ishizawa T, Kokudo N. The beginning of a new era of digestive surgery guided by fluorescence imaging. *Liver Cancer* 2014;3:6-8.
11. Ishizawa T, Saiura A, Kokudo N. Clinical application of indocyanine green-fluorescence imaging during hepatectomy. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2016;5:322-8.
12. Mondal SB, Gap S, Zhu N, et al. Optical see-through cancer vision goggles enable direct patient visualization and real-time fluorescence-guided oncologic surgery. *Ann Surg Oncol* 2017;24:1897-1903.
13. Peters BS, Armijo PR, Krause C, et al. Review of emerging surgical robotic technology. *Surg Endosc* 2018;32:1636-55.
14. Schraibman V, Epstein MG, Maccapani GN, et al. Single-port robotic cholecystectomy. Initial and pioneer experience in Brazil. *Einstein (Sao Paulo)* 2015;13:607-10.
15. Remacle M, MN Prasad V, Lawson G, et al. Transoral robotic surgery (TORS) with the Medrobotics Flex™ System: first surgical application on humans. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2015;272:1451-5.
16. Buchs NC, Nicholson GA, Ris F, et al. Transanal total mesorectal excision: A valid option for rectal cancer? *World J Gastroenterol* 2015;21:11700-8.