



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



HÍGADO

Esteatosis hepática

A. Torre

Unidad de Hepatología, Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Recibido el 5 de junio de 2019; aceptado el 12 de junio de 2019

Introducción

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) es hoy día la enfermedad hepática más común con una prevalencia mundial calculada entre 24 y 25%.¹ El continuo crecimiento de la obesidad y la diabetes (DM) a nivel mundial dará lugar a que la mortalidad por la esteatosis hepática se incremente en las próximas décadas.

A nivel regional, las diferencias en cuanto a prevalencia son notorias y Latinoamérica es la que mayor prevalencia y comportamiento agresivo presenta;² los polimorfismos genéticos desempeñan una función predominante, de forma específica el *PNPL3* (*patatin-like phospholipase domain containing protein*).

Los avances en la comprensión de la fisiopatología y progresión de la enfermedad con base en el fenotipo, métodos diagnósticos, población de riesgo para progresión de fibrosis hepática, poblaciones en riesgo cardiovascular, así como el tratamiento basado en la presencia de inflamación, fibrosis o esteatosis, hacen que la esteatosis hepática se considere la epidemia del siglo XXI y es asimismo un reto para el diagnóstico y el tratamiento.

La presente revisión tiene por objetivo mostrar los resúmenes más importantes presentados en el Congreso Americano de Hígado del 2018, Congreso Europeo del Hígado del 2019 y Semana Americana de Gastroenterología del 2019.

Efecto socioeconómico de la esteatosis hepática

Con una prevalencia mundial calculada en 25 a 35%, de acuerdo con la serie y el país estudiado, los costos generados por la esteatosis son un problema real para los sistemas de salud mundiales. Younossi y colaboradores evaluaron el efecto clínico y económico de la esteatosis en los pacientes con DM, grupo reconocido como de riesgo para la progresión de la fibrosis. Se obtuvieron los datos del Registro Nacional de Diabetes Mellitus (DM) de EUA y se dividió a la población en nuevos casos de esteatosis en comparación con los casos prevalentes. Se analizaron costo total de vida, costos atribuibles a la DM, costos atribuibles a la esteatosis, personas que requirieron trasplante, muertes relacionadas con hígado, progresión a cirrosis descompensada persona-año, carcinoma

Correspondencia de autor: Vasco de Quiroga 15, Col. Belisario Domínguez, Sección XVI. C.P. 14080, Ciudad de México, México. Tel. 01 55 54 87 09 00. Correo electrónico: detoal@yahoo.com (A. Torre)

hepatocelular (HCC) persona-año y episodios cardiovasculares; los costos generados se muestran en la **Tabla 1**.

Los resultados muestran el costo atribuible a las complicaciones de la diabetes, pero es evidente el gasto generado por la esteatosis, con un global de \$87 629 008 811 dólares por año. Asimismo, se observa el incremento de la necesidad de trasplantes, muertes relacionadas con enfermedad hepática, descompensación de la cirrosis, y casos nuevos de HCC, así como las muertes por causa cardiovascular. Por último, se analizan los grupos de edad afectados y se presenta un incremento considerable de los gastos a partir de los 50 años.³

Genética y alcohol

La predisposición genética y el alcohol son dos factores importantes en la progresión de la fibrosis en los pacientes con hígado graso. Aberg y colaboradores evaluaron el consumo de alcohol en los pacientes con la expresión del polimorfismo PNPLA3 o TM6SF2. Los datos se obtuvieron de una cohorte de Finlandia de 1992 a 2012 de pacientes con diagnóstico de EHGNA, ingestión de alcohol (dividida en cinco bebidas por ocasión semanal, mensual o menos), ejercicio (dos veces por semana, dos a cuatro veces por mes, o menos) y tabaco activo, ocasional o negado). Los resultados mostraron que la edad, índice cintura-cadera, colesterol HDL, ingestión de alcohol, y polimorfismo genético fueron factores independientes de progresión de la fibrosis y se advirtió también un incremento de 43% de episodios hepáticos por cada bebida adicional por día. Los autores concluyen que debe identificarse en fase temprana a estos pacientes para modificar de manera positiva la progresión de la fibrosis.⁴

Determinación de la fibrosis hepática

Los pacientes con esteatosis hepática se mueren por afecciones cardíacas y la identificación de los pacientes con fibrosis avanzada es importante para establecer el tratamiento antifibrótico. Los métodos actuales no invasivos son sanguíneos, la elastografía o bien la resonancia, y no todos los lugares tienen acceso a ellos. Ante esta situación existen fórmulas matemáticas que permiten reconocer a los

pacientes con riesgo de fibrosis avanzada y se hallan al alcance de todos. Popescu y su grupo evaluaron de modo prospectivo a 469 pacientes diabéticos, de los cuales 454 tenían esteatosis. La edad promedio fue de 61 años (55.1% de mujeres) y todos se evaluaron con marcadores séricos (AST, ALT, plaquetas), así como elastografía (Fibroscan). Se calcularon APRI, FIB4 y calificación de BARD. Se establecieron los intervalos de fibrosis con base en los kilopascas de la elastografía como sigue: F2-3, 7 a 10.3 Kpa; F4 > 10.3 Kpa; y esteatosis S1 de 232.5 db/m, S2 de 233 a 255 db/m y S3 > 255 db/m. Los resultados mostraron que la esteatosis grave prevaleció en el 69.5% de los pacientes. Del total de los pacientes, 27.3% tenía sobrepeso y 62.5% correspondía a obesos. Se excluyó a F4 con un APRI < 2 (98.5% de los pacientes), de los cuales 368 (82.1%) tenían < 10.3 Kpa con un VPN del 82.6% (correlación de 0.5, $p = 0.0001$). En relación con FIB4 se encontró que el 94% tenía < 2.6 con un VPN del 85% (correlación 0.23, $p = 0.0001$). Los pacientes con calificación de BARD < 2 mostraron un sólido VPN de 86.1% y el 97.5% tenía > 10.3 Kpa. Se concluyó que una calificación APRI < 2 y un FIB 4 < 2.6 pueden excluir fibrosis avanzada y que los puntajes de primera línea deben utilizarse para descartar pacientes con fibrosis avanzada.⁵

La limitante actual de los métodos no invasivos es la incapacidad de determinar la esteatohepatitis (EH), la cual tiene implicaciones en el pronóstico. Eriksen y su grupo mostraron los resultados de usar tomografía con emisión de positrones para identificar a los pacientes con EH y EHGNA al utilizar fluoro-2-desoxi-D galactosa. Se obtuvieron 25 biopsias de pacientes con esteatosis (13 EH y 12 EHGNA) y en ellos se realizó tomografía con emisión de positrones. El metabolismo de la galactosa se expresó en los valores estandarizados de captación (SUV). Para los pacientes con EH, el promedio fue de 13.5 (IC, 12.1 a 14.9), para EHGNA de 16 (IC, 14.9 a 17.1) y para controles de 16.9 (IC, 15.8 a 17.9; $p < 0.001$). Cada incremento en la grasa de 0.5 se relacionó con una disminución de 0.7 en las SUV. El promedio del volumen hepático libre de grasa fue mayor en los sujetos con EH vs. EHGNA vs. controles ($p = 0.15$). La capacidad de eliminación de la galactosa no se vio afectada en los pacientes con EHGNA, mientras que en los sujetos con EH se redujo a 1.71 mmol/min/ml (1.58 a 1.84) vs. 1.95 (1.82 a 2.09) en estea-

Tabla 1. Gastos que produce la DM y la esteatosis hepática

	Nuevos casos		Población prevalente	
	No EHGNA/EH	EH	EH	Todos
Costos totales	\$1 302 831 600,693	\$63 666 986 969	\$181 061 807 397	\$1 547 560 395 059
Costos por DM	\$1 283 803 681 082	\$48 984 471 501	\$127 143 233 665	\$1 459 931 386 248
% del total	98.5%	76.9%	70.2%	94.3%
Costos por esteatosis	\$19 027 919 611	\$14 682 515 468	\$53 918 573 732	\$87 629 008 811
% del total	1.46%	23.1%	29.8%	5.66%
THO		19170	79386	98556
Muertes por causa hepática		96133	261,089	357,222
Cirrosis complicada		138,160	330,918	469,078
HCC		37,775	93,262	131,037
Muerte CV		834,532	189,797	1,024,329

tos simple y 1.91 (1.67 a 2.14) de los sujetos de control ($p = 0.05$). Los autores concluyen que la tomografía por emisión de positrones con galactosa puede ser de utilidad para distinguir a los pacientes con EH de los que tienen EHGNA sin la necesidad de obtener una biopsia hepática.⁶

Tratamiento

Los avances en el tratamiento y comprensión de la fisiopatología de la esteatosis hepática han llevado a disponer en los próximos años de medicamentos con gran potencial antifibrótico y antiesteatótico. Uno de los fármacos más promisorios es el ácido obeticólico, el cual es un agonista del receptor farnenoide (FXR) con altas expectativas antifibróticas. Younossi y su grupo suministraron los resultados del estudio REGENERATE, un protocolo internacional, aleatorizado, doble ciego, de fase III, en el que se comparó al ácido obeticólico de 10 mg, 25 mg y placebo por 18 meses. El punto primario del estudio fue mejoría en la fibrosis de más de un punto (mediante biopsia) sin empeorar el EH, o resolución de EH sin empeorar la fibrosis (hasta 312 pacientes para el grupo de 10 mg, 308 en el grupo de 25 mg y 311 en el grupo placebo). La edad promedio en todos los grupos fue de 55 años, con predominio de sexo femenino, 90% de caucásicos, fibrosis de grado 3 > 55% y puntaje histológico de NAS > 6 en el 68%. En el análisis provisional, el grupo de 25 mg se relacionó con una mejoría de la fibrosis hasta de 23%, contra 17.6% del grupo de 10 mg y 11.9% del grupo placebo ($p = 0.0002$). La resolución de la esteatohepatitis fue de 12.2% (placebo), 16.3% (10 mg) y 23.1% (25 mg), con $p = 0.0004$. El grupo de 25 mg mostró mayor mejoría en el puntaje de NAS, mejoría en los hallazgos histológicos de balonamiento e inflamación. Asimismo, se mostraron hallazgos bioquímicos de interés como normalización a los 18 meses de tratamiento de enzimas hepáticas ALT (55%, grupo de 10 mg; 65.6%, grupo de 25 mg; y 37.3%, grupo placebo). Los efectos adversos graves se presentaron en 11, 14 y 11%, respectivamente, y se encontró un incremento del valor de LDL; fue necesario discontinuar al 9% de los pacientes del grupo de obeticólico de 25 mg el tratamiento por la presencia de prurito. Los autores concluyeron que el

ácido obeticólico de 25 mg mejora la fibrosis hepática en más de un estadio sin empeorar la EH, o bien muestra resolución de la EH sin progresión de la fibrosis, con mejoría a la par de las enzimas hepáticas.⁷

Financiamiento

No se recibió financiamiento de ningún tipo.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease. Meta-analytic assessment of prevalence, incidence and outcomes. *Hepatology* 2016; 64: 73-84.
2. Martínez LA, Larrieta E, Kershenobich D, et al. The expression of PNPLA3 polymorphism could be the key for severe liver disease in EHGNA in Hispanic population. *Ann Hepatol* 2017;16:909-915.
3. Younossi Z, Tampi R, Racilla A, et al. Economic and clinical burden of NASH in US patients with T2DM in the United States. [Abstract]. *J Hepatol* 2019;70: (1 Suppl): e312-e313.
4. Áberg F, Puuka P, Sahlman P, et al. In NAFLD. Alcohol drinking habits and genetics predict progression to advanced liver disease: follow up of population surveys. [Abstract]. *J Hepatol* 2019;70:(Suppl 1): e141.
5. Popescu A, Sporea I, Foncea C, et al. Non invasive fibrosis scores (APRI, FIB4 index, BARD): useful tools for evaluating fatty liver disease. [Abstract]. *J Hepatol* 2019;70:(1 Suppl): e200.
6. Eriksen PL, Thomsen KL, Larsen LP, et al. Regional liver function investigated by galactose positron emission tomography is reduced in patients with non alcoholic steatohepatitis. [Abstract]. *J Hepatol* 2019;70:(1 Suppl) : e303.
7. Younossi Z, Ratziu V, Loomba R, et al. Positive results from REGENERATE: a phase III International, randomized, placebo controlled study evaluating obeticolic acid treatment for NASH. [Abstract]. *J Hepatol* 2019; 70 (1 Suppl) : e5.



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



HÍGADO

Hepatitis virales

D. Kershenobich

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Recibido el 5 de junio de 2019; aceptado el 12 de junio de 2019

En la revisión de lo más sobresaliente en hepatología en la DDW 2019, Reau de la *Rush University* en Chicago, Illinois, presentó los trabajos más relevantes en relación con nuevos biomarcadores en la hepatitis B: el antígeno de hepatitis B relacionado con Core (HBcrAg) y el HBVRNA para el diagnóstico, vigilancia y pronóstico de pacientes con hepatitis crónica por hepatitis B.

El HBcrAg es el mejor marcador subrogado de cccDNA, predictor del carcinoma hepatocelular después de suspender los nucleósidos (tidos) y reactivación del virus de la hepatitis B después del tratamiento inmunosupresor. Estos nuevos biomarcadores ayudan a entender mejor la evolución natural de la hepatitis B. El virus de la hepatitis B (VHB) es el único virus hepatotrópico que existe en forma de DNA, infecta al hígado y tiene efectos necroinflamatorios, fibróticos y carcinogénicos. El marcador subrogado de tratamiento exitoso de la hepatitis B es la eliminación del antígeno de superficie (HBsAg), hecho conocido como cura funcional y que ha demostrado tener un menor riesgo de complicaciones hepáticas.

Los tratamientos antivirales disponibles en la actualidad incluyen el interferón pegilado y los análogos nucleósidos (tidos) que son efectivos para controlar o suprimir la replicación viral. Sin embargo, la cura completa definida por la

erradicación total del virus en el hígado no se logra debido a la persistencia de DNA circular covalentemente cerrado (cccDNA) que sirve como un template para la transcripción y la traducción a proteínas virales.

Dentro de las diversas proteínas sintetizadas, tres proteínas virales relacionadas comparten una secuencia idéntica de aminoácidos que constituyen el HBcAg. Estas proteínas incluyen además el antígeno Core (HBcAg), componente estructural de la cápside viral, el antígeno HBeAg, producto procesado de la proteína precore, y la proteína precore truncada de 22 KDa (p22Cr). El HBcrAg se puede detectar y cuantificar por método de quimioluminiscencia.

El HBcrAg ha demostrado ser superior al resto de marcadores virales en el sentido de que se correlaciona bien con el cccDNA y con los valores séricos de HBVDNA. En casos con HBVDNA (-) o pérdida del HBsAg, el HBcrAg aún puede detectarse. Las cifras séricas de HBcrAg están significativamente más elevadas en pacientes positivos a HBeAg en comparación con los negativos.

La disminución de los valores de HBcrAg se relaciona de manera significativa con buen pronóstico en los pacientes con hepatitis crónica por virus B. El HBcrAg puede predecir la seroconversión espontánea o inducida por tratamiento en respuesta a la suspensión de análogos de nucleósidos (tidos),

la potencial reactivación del virus de hepatitis B, la reinfección por virus B después de un trasplante hepático y el riesgo de progresión de un carcinoma hepatocelular. Este novedoso marcador HBcrAg se correlaciona bien con el HBV-DNA ($r = 0.69$ a 0.87 ; $p > 0.001$), los títulos de HBsAg ($r = 0.703$, $p < 0.001$), DNA intrahepático total ($r = 0.664$ a 0.70 ; $p > 0.001$) y cccDNA intrahepática ($r = 0.664$, $p > 0.001$).

En relación con la hepatitis C, Gomes y colaboradores de la Universidad de San Francisco presentaron un trabajo enfocado en investigar el retraso en el acceso a tratamiento en poblaciones vulnerables en EUA.² Evaluaron el tiempo transcurrido entre el diagnóstico y la primera visita clínica y además el tiempo para terminar el estudio completo de su evaluación hepática. Estudiaron a 600 pacientes con virus de hepatitis C (edad promedio, $53.9\% \pm 9.9$, 60.7% hombres). Hasta 57.7% fue referido a la visita clínica un año después del diagnóstico de hepatitis C y de esa cifra el 91.6% terminó la evaluación clínica completa. De éstos, 72.6% recibió tratamiento, 91.8% lo completó y 89% alcanzó respuesta virológica sostenida a las 12 semanas.

El tiempo promedio del diagnóstico para obtener atención médica fue de 146 días y el tiempo transcurrido para recibir el tratamiento de 221 días. Estos resultados fueron más acentuados en el género femenino. Estos hechos son factores que deben de solucionarse mediante la aplicación de nuevas estrategias que permitan alcanzar los objetivos de la OMS para el 2030.

M. Zobair y colaboradores presentaron un trabajo sobre la calidad de vida prolongada en pacientes que no habían mostrado mejoría en su calidad de vida al momento de alcanzar respuesta viral sostenida (RVS) después de 12 semanas con agentes antivirales directos.³

El estudio consistió en evaluar la calidad de vida cada 24 semanas hasta por 144 semanas mediante el cuestionario de evaluación 36v2 en ocho de sus dominios físicos y en todos sus componentes mentales. De 1,735 pacientes que tenía la evaluación de calidad de vida completa, 689 no habían mejorado al alcanzar la RVS12 (55.4 ± 8.8 años), 59% masculinos, 20% cirróticos, 11% coinfectados con HIV, 15% diabéticos, 33% con antecedente de depresión, 18% con trastornos de ansiedad o de pánico, 24% con trastornos del sueño y 18% con fatiga.

Aquellos que no mostraron mejoría en la calidad de vida eran mayores (55.4 vs. 53.7 años) y tenía mayor coinfección con HIV (10.6% vs. 7.4%) (ambos $p > 0.02$); al cabo de 90 días después de la RVS/24, estos mismos pacientes habían mejorado el $5/8$ de los dominios de calidad de vida ($p > 0.05$). Estas ganancias se mantuvieron hasta completar las 144 semanas de evaluación.

Los autores concluyen que los pacientes que no mejoraron su calidad de vida después de alcanzar RVS12 pueden mejorar posteriormente en algunos de los dominios de la calidad

de vida, situación que sugiere una normalización de procesos fisiológicos después de la erradicación viral.

Hussain y colaboradores llevaron a cabo una revisión sistemática de la bibliografía para analizar la evidencia del efecto de la esteatosis hepática en el riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular en pacientes con hepatitis B y hepatitis C.⁴ Con este propósito revisaron las publicaciones médicas en la base de Medline de 1948 a 2018.

El criterio de inclusión fueron los pacientes con carcinoma hepatocelular que tenía confirmación en biopsia de esteatosis hepática sin relación con consumo de alcohol. De 1,532 estudios separaron cinco, tres con hepatitis crónica por virus C y dos con hepatitis crónica por virus B con esteatosis hepática grasa no alcohólica (EHGNA) concomitante; dos estudios admitieron 321 pacientes con hepatitis crónica por virus B (70 con esteatosis no alcohólica y 207 también con esteatosis hepática no alcohólica). De ellos, 17, ocho con esteatosis alcohólica no hepática y nueve sin esteatosis hepática no alcohólica, y 11 (9 EHGNA y 2 sin EHGNA) desarrollaron carcinoma hepatocelular.

Resultados similares se observaron en la hepatitis C. La incidencia acumulativa de cáncer hepatocelular fue mayor en pacientes con EHGNA comparado con el subgrupo sin EHGNA (6% vs. 1.1% ; $p = 0.04$).

Financiamiento

No se recibió financiamiento de ningún tipo.

Conflicto de intereses

No existe ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Reau N. Hepatology update. Presentada en: DDW; 2019 mayo 18-21; San Diego, CA.
2. Gomes C, Ginzberg D, Liu B, Bhuket T, et al. Women with hepatitis c virus (HCV) experience significantly longer the life in access to treatment after HCV diagnosis: a community based safety net hospital experience. Sesión de Carteles presentada en: DDW; 2019 mayo 18-21; San Diego, CA. Sa1018.
3. Younossi ZM, Stepanova M. Some patients with chronic hepatitis c (CHC) may experience improvement of health related quality of life with longer follow up after sustained virologic response (SVR). Sesión de Carteles presentada en: DDW; 2019 mayo 18-21; San Diego, CA. Su1497.
4. Hussain MR, Ali FS, Soin S, Lin J. The impact of concomitant hepatic steatosis on the risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis b and hepatitis c-a systematic review. Sesión de Carteles presentada en: DDW; 2019 mayo 18-21; San Diego, CA. Sa1639.



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



HÍGADO

Cirrosis hepática y complicaciones

M. A. Lira-Pedrín

Servicio de Medicina Interna, Hospital y Centro Médico del Prado

Recibido el 3 de junio de 2019; aceptado el 5 de junio de 2019

Los pacientes con cirrosis hepática tienen el riesgo de sufrir múltiples complicaciones y por tanto una menor expectativa de vida.¹ Las varices esofágicas están presentes en la mitad de los casos de cirrosis y se correlacionan con la gravedad de la enfermedad hepática. La hemorragia variceal aguda es una complicación letal que, a pesar de los avances en el tratamiento, la frecuencia de mortalidad a las seis semanas es cuando menos del 20%. El tiempo óptimo para realizar la endoscopia en los pacientes con hemorragia variceal es controversial; las guías recientes recomiendan que debe efectuarse entre las 12 y 24 horas luego de la admisión. Laursen y colaboradores² realizaron un estudio prospectivo de pacientes admitidos en 34 centros de Europa y Canadá durante el periodo de octubre del 2011 a mayo del 2015 e investigaron la relación entre el tiempo de la endoscopia y la mortalidad en 42 días. Se incluyó a 1,373 pacientes con una edad media de 59 años de edad, se practicaron las endoscopias a diferentes horas y no hubo diferencia en la mortalidad entre las endoscopias realizadas entre 6 y 12 horas y 24 horas, por lo que estos datos sugieren que los pacientes con hemorragia variceal muestran una reducción de la mortalidad en pacientes con Child - Pugh A y B si la endoscopia se practica en las primeras 24 horas.

Alrededor de 10 a 20 % de los pacientes con hemorragia variceal no se controlan o ésta recurre a pesar del tratamiento endoscópico y farmacológico. Thabeth y colaboradores³ valoraron la colocación temprana de TIPS (*transjugular, transhepatic, portosystemic shunt*) en pacientes de riesgo alto y hallaron una reducción significativa de la falla al tratamiento. Yong y colaboradores⁴ realizaron un estudio controlado y aleatorio de la colocación temprana de TIPS en a) pacientes con cirrosis hepática avanzada que presentaban hemorragia variceal aguda y quienes tenían tratamiento con fármacos vasoactivos y tratamiento endoscópico (el procedimiento se llevó a cabo a las 72 horas después de la endoscopia inicial) y b) otros que continuaron con el tratamiento farmacológico hasta el quinto día, más propanolol y ligadura posteriores de varices a largo plazo. Se aleatorizó a 129 pacientes, 84 con colocación de TIPS y 45 con tratamiento endoscópico y farmacológico por un periodo de 6 años, y concluyeron que el grupo de colocación temprana de TIPS fue superior en la supervivencia libre de trasplante hepático al de tratamiento endoscópico y farmacológico.

Hamdeh y colaboradores⁵ realizaron una revisión sistemática y un metaanálisis a partir de Cochrane y Scopus hasta noviembre del 2018. Los resultados de siete estudios con un

Correspondencia de autor: Calle Buganbillas No. 50. Fraccionamiento del Prado, Tijuana, Baja California. C.P. 22350 Tel. 6646745442.
Correo electrónico: lirmarco@me.com (M. A. Lira-Pedrín)

total de 145,250, que compararon la colocación temprana de TIPS con el tratamiento convencional, demostró que TIPS era mejor para la reducción de la mortalidad y recidiva de la hemorragia a las seis semanas, pero no afectó a la ascitis y la encefalopatía hepática. La hemorragia de las varices gástricas es la alteración más compleja de tratar; estos pacientes tienen presión portal muy elevada y gran pérdida de volumen. Se han utilizado diferentes modalidades terapéuticas, una de las cuales es el pegamento de cianoacrilato que puede polimerizar con rapidez; la técnica es eficiente y segura, aunque puede tener complicaciones. Otra más es la técnica radiológica de TIPS, si bien este procedimiento muestra tres problemas: el tiempo, la encefalopatía hepática (EH) y el efecto sobre la función hepática y la BRTO (*balloon-occluded retrograde transvenous obliteration*), en la cual el catéter se inserta sobre la vena, se lleva a cabo embolización y, mediante una acción esclerosante, se remueven las varices. Paleti y colaboradores⁶ efectuaron una revisión sistemática y metaanálisis que comparó la eficacia y seguridad entre BRTO y TIPS en el tratamiento de las varices gástricas; los ocho estudios (741 pacientes, 498 con BRTO y 243 con TIPS) no demostraron diferencia en el éxito de la técnica, homeostasia y complicaciones, si bien el tratamiento con BRTO se relaciona con menor recidiva de hemorragia y EH, por lo que estos autores consideran que debe ser el método de prima elección para el tratamiento de las varices gástricas.

La hipertensión portal grave es el principal impulsor de la descompensación y empeoramiento clínico y se ha demostrado que la reducción del gradiente de presión venoso hepático se acompaña de un beneficio clínico. García Tsao y colaboradores⁷ evaluaron los resultados del fármaco emrisacán, un inhibidor de la pancaspasa, y confirman en este estudio que este fármaco reduce la presión portal a las 24 semanas en pacientes cirróticos compensados con cirrosis con una hipertensión portal grave, en particular en los pacientes que tienen presión más elevada al inicio.

La EH manifiesta se basa en el diagnóstico clínico. La rifaximina y la lactulosa son los agentes más documentados en mantener la remisión. Fram y colaboradores⁸ valoraron en un estudio controlado doble ciego la eficacia y seguridad de la rifaximina para reducir el riesgo de encefalopatía manifiesta, y demostraron que los pacientes cirróticos Child-Pugh A, B y C tenían menos episodio de encefalopatía manifiesta y número de hospitalizaciones en un periodo de seis meses.

Bajaj y colaboradores⁹ presentaron un estudio de fase 1, controlado y aleatorio que utilizó una cápsula oral derivada de un donador en pacientes con encefalopatía hepática recurrente (> 2 episodios) controlados con lactulosa y rifaximina. Los pacientes con trasplante fecal demostraron una disminución de hospitalizaciones, mejoría de la EncephalApp, pero no de PHES (*Psychometric hepatic encephalopathy Score*) y además revelaron que los cambios en la mucosa son favorables y en la composición microbiana de las heces.

En fecha reciente *Answer Trial* ha demostrado que la administración de albúmina a largo plazo en los pacientes cirróticos mejora la supervivencia a 18 meses. Caracenci y colaboradores¹⁰ incluyeron a 431 pacientes en la población con intención de tratar (ITT) en la que concluyeron que los individuos con ascitis no complicada tenían mejor supervivencia al administrar albúmina.

Se ha objetado la seguridad de los bloqueadores beta no selectivos en la cirrosis hepática y ascitis, pero su tratamiento se ha limitado; Tergast y colaboradores¹¹ evaluaron los diferentes límites potenciales de la terapéutica de los bloqueadores beta no selectivos en los pacientes con cirrosis y ascitis al estudiar a 624 pacientes con cirrosis descompensada y ascitis; estos investigadores demostraron peritonitis primaria espontánea y enfermedad hepática aguda sobre crónica sin límite para tratar con bloqueadores beta no selectivos, si bien la presión arterial media puede ser el indicador que determine el tratamiento con bloqueadores beta.

La cirugía bariátrica es una modalidad terapéutica para la reducción de peso; cuando se realiza debe seleccionarse al paciente adecuado, ya que éstos pueden tener daño hepático. Griffin y colaboradores¹² valoraron la relación de mortalidad en los pacientes cirróticos y demostraron que los pacientes sometidos a operación bariátrica con cirrosis compensada y descompensada eran similares en términos de supervivencia.

La peritonitis primaria espontánea (PPE) es la infección más común en los pacientes cirróticos, con una mortalidad intrahospitalaria de 25 a 30%.¹³ Faust y colaboradores evaluaron la eficacia de la profilaxis primaria de PPE, revisaron 13 estudios, con un total de 1,757 pacientes, y demostraron en los estudios controlados un incremento de la eficacia de la rifaximina en comparación con otros antibióticos y reducción del riesgo de muerte.

Financiamiento

No se recibió ningún tipo de financiamiento.

Conflicto de intereses

No autores no tienen ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Angeli P, Bernardi M. EASL clinical practice guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatology* 2018; 69: 406-460.
2. Laursen SB, Stanley A, Hernández-Gea V, et al. Optimal timing of endoscopy is associated with lower 42-day mortality in variceal bleeding. [Abstract] *J Hepatology* 2019; (1 Suppl). e16-e17.
3. Thabut D, Rudler M, Lebrec D. Early TIPS with covered stents in high-risk patients with cirrhosis presenting with variceal bleeding: Are we ready to dive into the deep end of the pool? *J Hepatology* 2011; 55: 1148-1149.
4. Yong Lv, Yang Z, He CH. Early TIPS with covered stent versus standard treatment for acute variceal bleeding among patients with advanced cirrhosis: a randomized controlled trial. [Abstract] *J Hepatology* 2019; 70: (1 Suppl) e18-e19.
5. Hamdeh S, Altayar O, Aziz M, et al. Early (pre-emptive) TIPS versus conventional treatment for prophylaxis of esophageal varices: systematic review and meta-analysis. [Abstract]. *Gastroenterology* 2019; 156: (6 Suppl 1) S-1333-S-1334.
6. Paleti S, Nutalapati V, Fathallah, et al. Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration (BRTO) versus transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) for treatment of gastric varices due to portal hypertension: a systematic review and meta-analysis. [Abstract]. *Gastroenterology* 2019, 156: (6 suppl 1) S-113.

7. García-Tsao G, Bosch J, Kayali Z, et al. Multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized trial of emricasan in subjects with NASH cirrhosis and severe portal hypertension. [Abstract]. *J Hepatology* 2019;70: (1 Suppl) e127.
8. Flamm SL, Bajaj JS, Heimanson Z, et al. Efficacy and safety of rifaximin treatment for reducing the risk of overt hepatic encephalopathy by baseline hepatic impairment. [Abstract]. *Gastroenterology* 2019; 156: (6 Suppl 1)S-113.
9. Bajaj JS, Salzman N, Acharya C, et al. Fecal microbiota capsular transplant is safe and effective in patients with recurrent hepatic encephalopathy. A randomized, blinded controlled trial. [Abstract]. *Gastroenterology* 2019;156: (6 suppl 1) S-1186.
10. Caraceni P, Riggio O, Angeli P, et al. Serum albumin concentration as guide for long-term albumin treatment in patients with cirrhosis and uncomplicated ascites: Lessons from the ANSWER study. [Abstract]. *J Hepatology* 2019; 70: (1 Suppl) e53.
11. Tergast, TL, Cornberg M, Manns MP, et al. Systemic arterial blood pressure determines the therapeutic window of non-selective betablockers in patients with decompensated liver cirrhosis. [Abstract]. *J Hepatology* 2019;70:(1 Suppl) e52.
12. Griffin C, Hall L, Hasse J, et al. Bariatric surgery is associated with increased mortality in compensated and decompensated cirrhosis: a population-based study. [Abstract]. *Hepatology* 2018; 68: (1 suppl) 218.
13. Faust NW, Yamada A, Komaki Y, et al. Prophylactic antibiotic therapy for spontaneous bacterial peritonitis: a systematic review and network meta-analysis. [Abstract]. *Gastroenterology* 2019; 156 (1 Suppl) S-1205.



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



HÍGADO

Insuficiencia hepática aguda sobre crónica

M. Castillo-Barradas,^{a*} D. M. Y. Flórez-Medellín^a

^aHospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza Dr. Antonio Fraga Mouret, IMSS

Recibido el 5 de junio de 2019; aceptado el 12 de junio de 2019

Introducción

Una de las principales causas de muerte en la mayoría de los pacientes con cirrosis hepática es el deterioro agudo de su situación clínica, favorecida por un acontecimiento desencadenante, un síndrome denominado insuficiencia hepática aguda sobre crónica (IHAC, *acute-on-chronic liver failure*, ACLF). El Consorcio Europeo EASL-CLIF (*European Association for the Study of the Liver-Chronic Failure Consortium*) definió la IHAC como un síndrome que se desarrolla en pacientes con cirrosis y se caracteriza por una descompensación aguda (DA), insuficiencia orgánica (hepática, renal, cerebral, coagulación, circulación o respiratoria) y una elevada mortalidad a corto plazo.¹

En el plano mundial, la línea de investigación de la IHAC se ha impulsado firmemente a través de la creación de consorcios de cooperación. Algunos de los trabajos presentados por estos grupos se han enfocado en la identificación de predictores y factores de riesgo de IHAC, o marcadores y escalas pronósticas, que permiten determinar la gravedad de este síndrome y por lo tanto la instauración de medidas de tratamiento; en consecuencia, sobre estas directrices se realiza la revisión de los trabajos presentados en el último año en el Congreso Americano de Hígado (AASL 2018), Congreso

Europeo de Hígado (EASL ILC 2019) y la Semana Americana de Enfermedades Digestivas (DDW 2019).

Predictores o factores de riesgo de IHAC

Priyanka y colaboradores estudiaron la necesidad y la frecuencia de las readmisiones hospitalarias (R/A) en pacientes con cirrosis como causa y factor relacionado con mortalidad en IHAC; se investigaron las causas, la vinculación con la mortalidad y los factores predictivos de R/A en IHAC. Participaron 30 centros del Consorcio Asia-Pacífico (*APASL ACLF research consortium*), se analizó a 1,241 pacientes, de los cuales 32.1% requirió por lo menos una R/A en los primeros 30 días, con una media de 2 readmisiones; la mortalidad fue de 23.6% y 31.7% a los 90 y 365 días, respectivamente. Los pacientes con R/A temprana (dos semanas [HR, 2.68; IC95%, 1.65-4.21] y un mes [HR, 4.08; IC95%, 2.45-6.8]) mostraron mayor riesgo de mortalidad ($p < 0.001$) en comparación con los readmitidos después de un mes. Las causas de R/A fueron encefalopatía hepática (EH) (52.8%), ascitis (45%), infección (34.7%), lesión renal aguda (LRA) (24.4%), fiebre (19.6%) y hemorragia variceal aguda (10.1%). El INR (OR, 1.34; $p < 0.001$), puntaje de Child-Turcotte-Pugh (CTP) (OR, 1.17; $p = 0.001$) y bilirrubina (OR, 1.03; $p < 0.001$)

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

fueron predictores del tiempo a la primera readmisión. En la cohorte R/A, la EH, R/A temprana (≤ 30 días), valores de bilirrubina y lactato predijeron la mortalidad a 90 días, con un valor de $p < 0.005$. Este estudio concluyó que existen predictores de R/A en IHAC (INR, bilirrubina y CTP); además, la R/A temprana se acompaña de una mayor mortalidad a un año. Estos hallazgos sugieren la institución de protocolos específicos de intervención posteriores al egreso.² De manera similar, el *North American Consortium for the Study of End-Stage Liver Disease* (NACSELD) presentó un estudio en la DDW 2019 en el que la readmisión a 30 días fue mayor en el grupo con IHAC respecto de no IHAC (60% vs. 54.3%, $p < 0.0001$); además, durante la R/A, el riesgo de mortalidad fue seis veces mayor en el grupo con IHAC y la edad (OR, 1.02; IC, 1.01-1.02) y el tiempo de estancia hospitalaria (OR, 1.006; IC, 1.003-1.009) se relacionaron con mayor riesgo de mortalidad.³

El NACSELD presentó un estudio cuyo objetivo fue caracterizar a pacientes hospitalizados cirróticos e identificar los factores predictivos del desarrollo de IHAC. Se evaluó a 125 pacientes con IHAC, los cuales fueron más jóvenes (55.5 ± 8.3 vs. 57.4 ± 10.9 años; $p = 0.045$), con más complicaciones de la cirrosis, hospitalizaciones más recientes (dentro de los seis meses) y un mayor número de infecciones al ingreso; por lo tanto, una mayor proporción de pacientes tenía síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) en comparación con el grupo sin IHAC. La mortalidad fue mayor en IHAC (intra-hospitalaria de 42% vs. 3% y a los 30 días de 50% vs. 7%; $p < 0.0001$). Los predictores independientes del desarrollo de IHAC ≥ 48 h después de la admisión incluyeron el MELD de ingreso de 26.9 (OR, 1.14; IC, 1.11-1.16), presencia de SIRS (OR, 1.96; IC, 1.96-3.01) y hospitalización en ≤ 6 meses (OR, 2.80; IC, 1.59-4.96). Concluyen entonces que los pacientes cirróticos ingresados con una puntuación MELD más alta, infección, signos de inflamación y una hospitalización reciente son más propensos a desarrollar IHAC. Este subgrupo de pacientes requiere una vigilancia intensiva para el rápido reconocimiento y tratamiento de IHAC.⁴

Marcadores y escalas pronósticas

El consorcio APASL ha desarrollado una escala "AARC ACLF" para determinar el pronóstico del paciente con IHAC. En este estudio se revalidó la escala en una cohorte de individuos con IHAC y se evaluó el dinamismo de la escala AARC ACLF. Se analizó a un total de 2,324 pacientes inscritos en el Consorcio de Investigación APASL-ACLF (AARC) con un seguimiento de 90 días. Se calculó el puntaje AARC ACLF (intervalo, 5-15) determinado por cinco variables (bilirrubina, creatinina, lactato sérico, EH e INR) y los pacientes se dividieron en tres grados: grado A (puntaje 5-7), grado B (8-10) y grado C (11-15). También se comparó con otras puntuaciones de gravedad como CTP, MELD y CLIF SOFA. La mortalidad en la primera semana en los grados A, B y C fue de 0%, 11% y 45%, respectivamente. Se encontró que la escala AARC ACLF era superior a las escalas MELD y CLIF SOFA en la predicción de mortalidad con un AUROC de 0.70. Una puntuación ≥ 11 en AARC ACLF durante cualquier momento en la primera semana fue un predictor de mortalidad. Además, el riesgo de mortalidad también podría calcularse dinámicamente ya que, con cada aumento de unidad en la escala de AARC ACLF

por arriba de 10, el riesgo de mortalidad se incrementa en un 20%, mientras que cada incremento de unidad de la puntuación dentro de los primeros siete días eleva la mortalidad a 28 días en un 5.2%.⁵

En IHAC, el desarrollo de LRA afecta negativamente la sobrevida (SV); al respecto, un grupo indio evaluó de forma prospectiva la correlación de la urea sérica con la SV en pacientes con IHAC. Se incluyó a 154 pacientes con IHAC, de los cuales 110 (71.4%) tuvieron LRA (criterios AKIN). En el análisis multivariado, la urea sérica de admisión (no creatinina sérica) es un predictor independiente de mortalidad en IHAC a los 28 días ($p = 0.007$; AHR, 1.009; IC95%, 1.003-1.016) como a los 90 días ($p = 0.004$; AHR, 1.010; IC95%, 1.003-1.016). Con un punto de corte de urea sérica de 41 mg/dl, se encontraron diferencias significativas en la duración de la hospitalización (4 vs. 7 días; $p < 0.001$) y SV a los 28 días ($p < 0.001$) como a los 90 días ($p < 0.001$) en IHAC con y sin LRA. Por lo tanto, la creatinina sérica puede reemplazarse por urea sérica, como un predictor de mortalidad en pacientes con IHAC.⁶

El MELD y MELD-Na se diseñaron para priorizar el trasplante de hígado. Sin embargo, no está claro si MELD-Na en paciente con IHAC puede guiar la estratificación en lista de espera de trasplante. Hernaez y colaboradores realizaron un estudio cuyo objetivo fue comparar la mortalidad a 90 días en pacientes con IHAC con la mortalidad esperada según el MELD-Na calculado; 19 082 (26.4%) pacientes cumplieron con los criterios de IHAC al ingreso. La mediana de MELD-Na al ingreso fue de 26 para IHAC (MELD-Na: 24 en IHCA grado 1, 27 para IHCA grado 2 y 32 en IHCA grado 3) en comparación con 15 puntos para pacientes sin IHAC. La mortalidad a 90 días fue de 30.8%, 41.6% y 68.8% en IHAC-1, 2 y 3, respectivamente. En comparación con la tasa de mortalidad esperada según el MELD-Na calculado, la presencia y el grado de IHAC calculada por el CLIF-SOFA se relacionaron con mayor riesgo de mortalidad. En pacientes con IHAC con MELD-Na < 31 , la combinación con CLIF-SOFA mejoró en grado significativo la predicción de la mortalidad a 90 días en comparación con MELD-Na solo (c-index, IC95%: MELD-Na y CLIF-SOFA: 0.69, 0.68-0.70 vs. MELD-Na: 0.54, 0.54-0.56). Con ello se concluyó que MELD-Na no reflejó el riesgo de mortalidad a 90 días en pacientes con IHAC. No obstante, la incorporación de CLIF-SOFA puede mejorar la predicción de mortalidad en pacientes con bajo MELD-Na.⁷

Conclusiones

Los pacientes cirróticos ingresados con una puntuación MELD más alta, infección, signos de inflamación y una hospitalización reciente son más propensos a desarrollar IHAC.

Algunos predictores de mortalidad en pacientes con IHAC son el ingreso hospitalario temprano, tiempo de estancia hospitalaria, ≥ 11 puntos en el AARC ACLF durante cualquier momento en la primera semana, cifra de urea sérica mayor de 41 mg/dl al ingreso y CLIF-SOFA + MELD-Na elevado.

Financiamiento:

Los autores no recibieron ningún tipo de financiamiento.

Conflicto de intereses:

Los autores no tienen ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Moreau R, Jalan R, Gines P, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome developing in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013; 144:1426-37.
2. Jain P, Choudhury AK, Al Mahtab M, et al. Hospital readmission among patients with acute on chronic liver failure (ACLF): rate, reason, risk factor and impact on mortality [abstract]. *Hepatology* 2018; 68 (Suppl 1). 1331A
3. Dennis BB, Yeoh A, Nwaiwu O, et al. The impact of acute on chronic liver failure in patients with cirrhosis on 30-day readmissions and risk of mortality during future hospitalizations. Sesión de Carteles presentada en: DDW; 2019 mayo 18-21; San Diego, CA. Su1479.
4. Wong F, Reddy RK, Tandon P, et al. Predictive factors for the development of acute-on-chronic liver failure in a North American cohort of hospitalized cirrhotic patients with decompensation. Sesión oral presentada en: DDW; 2019 mayo 18-21; San Diego, CA. 573.
5. Kumar K, Kumar Choudhury A, Al Mahtab M, et al. AARC score: a dynamic model to predict outcome in acute on chronic liver failure patients [abstract]. *J Hepatology* 2019; 70 (1 Suppl): e177.
6. Singh SP, Khatua CR, Mishra D, et al. Admission serum urea is a better predictor of mortality than serum creatinine in patients with acute on chronic liver failure (ACLF). Sesión de Carteles presentada en: DDW; 2019 mayo 18-21; San Diego, CA. Su1533.
7. Hernaez R, Liu Y, Kramer JR, et al. Acute-on-chronic liver failure requires nonstandard exception points for liver transplantation listing. Sesión oral presentada en: DDW; 2019 mayo 18-21; San Diego, CA. 574.



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



HÍGADO

Hepatocarcinoma

L. E. Cisneros-Garza

Hospital San José Tec Salud Monterrey, N.L.

Recibido el 26 de mayo de 2019; aceptado el 19 de junio de 2019

Durante la reunión de la Semana de Enfermedades Digestivas (DDW) que se llevó a cabo del viernes 17 al martes 21 de mayo de 2019 se presentaron los siguientes trabajos en relación con el tema del hepatocarcinoma.

En cuanto a la hepatocarcinogénesis, se recaló la importancia de la detección en estadios tempranos para que sea una enfermedad curativa, ya que la detección en fases avanzadas se acompaña de alta mortalidad. Se presentó el trabajo de biomarcadores específicos para la detección temprana del carcinoma hepatocelular.¹

Desde el punto de vista molecular, el carcinoma hepatocelular (CHC) se relaciona con alteración de las vías de señalización como las proteínas protooncogénicas (Wnt), el factor transformador de crecimiento beta (TGF- β) y la proteína supresora tumoral p-53; existen miembros de la superfamilia del factor transformador de crecimiento beta (TGF- β) que regulan la inflamación hepática y pueden tener actividades de genes supresores y promotores que han demostrado tener un papel importante en modelos animales y humanos. Con base en esto, la hipótesis del estudio fue demostrar que las vías aberrantes del factor transformador de crecimiento beta (TGF- β) pueden vincularse con detección temprana y estratificación de grupos de riesgo para el desarrollo de carcinoma hepatocelular. Se identificaron alteraciones genómicas en los

genes de la vía del factor transformador de crecimiento beta (TGF- β), las proteínas Smad que son comunes en el 40% de los pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC); en particular, las vías de señalización interactiva de las proteínas Smad3 y β 2SP y los marcadores del proceso de reparación del ácido desoxirribonucleico (DNA) podrían considerarse marcadores potenciales útiles de la pérdida del gen supresor tumoral de la señal del TGF- β , lo cual podría ser un indicador temprano del CHC.

Se realizaron tres diferentes metaanálisis de la plataforma STARGEO (*search tag analyze resource for gene expression omnibus*) para tres diferentes causas del CHC, virus de hepatitis C (VHC), virus de hepatitis B (VHB) y alcohol. Se observó que las vías principales eran el receptor X farnesiloide/receptor retinoide X (FXR/RXR), el receptor hepático X (LXR/RXR) de señalización, los lipopolisacáridos (LPS/IL1) inhibidores de la activación del receptor retinoide X (RXR) y la degradación de la melatonina. Sin embargo, según sea el origen de la enfermedad hepática, los oncogenes causales varían, por ejemplo del CHC secundario a virus de hepatitis C (VHC), los oncogenes como la melatonina, calcitrol y DUXAP10 (*delayed ultrafast x-ray auger probing*).

Algunos genes producen blancos inmunitarios como la familia de los péptidos de MAGE en el caso del CHC relacionado

Correspondencia de autor: Ave. Ignacio Morones Prieto No 3000, Col. Los Doctores, Monterrey NL, C.P. 64710. Tel. 81430424.
Correo electrónico: laura_cisneros@yahoo.com (L. E. Cisneros Garza)

con alcohol.² En cuanto al diagnóstico del CHC, se refirió el uso de compuestos volátiles orgánicos (VOC, *volatile organic compounds*) como biomarcadores. Éstos se han usado en el diagnóstico de diferentes tipos de cánceres. Para determinar su utilidad se tomaron los VOC de 15 pacientes con CHC y 15 pacientes cirróticos sin CHC que sirvieron como controles. El uso de VOC de las muestras se analizó en duplicado con cromatografía en gas y espectrometría de masas; la concentración de cada compuesto identificado se comparó entre los dos grupos. Se realizaron curvas ROC para determinar el poder diferenciador entre ambos grupos de pacientes. La mediana fue mayor en pacientes con CHC que en el grupo control de los pacientes cirróticos (6 vs. 5, $p = 0.02$). Se demostró la posibilidad de usar VOC exhalados como biomarcadores para el diagnóstico de CHC en el paciente cirrótico.³

En cuanto al escrutinio, existe una serie de biomarcadores que pueden unirse y ofrecen la posibilidad de establecer un diagnóstico temprano del CHC. La calificación de GALAD incluye uso de fetoproteína (AFP) α , fetoproteína α -leptina 3 (AFP-L3) y la des-gamma-carboxiprotombina (DCP), que se emplean de forma extensa y se han validado para escrutinio en Japón y Europa, y se trató de validar en una población norteamericana de 2014 a 2018 en un programa de escrutinio mediante parámetros ya establecidos, como AFP > 20 ng/mL, AFP-L3 > 10%, DCP > 2ng/ml. De un total de 676 pacientes, 45 desarrollaron CHC. El análisis incluyó a 39 pacientes con CHC e información completa de biomarcadores antes del desarrollo de CHC y 562 controles con imágenes negativas durante el escrutinio. La sensibilidad de los tres biomarcadores combinados fue más alta respecto de usar cualquiera de los marcadores solo. Los resultados señalan una mayor sensibilidad para la detección de CHC mediante los tres marcadores sobre la fetoproteína α sola. Esto sugiere que deben mejorarse los niveles de corte de los tres marcadores para evitar falsos positivos.

Asimismo, un estudio de la Universidad de Luisiana de vida real demostró que, aun si el escrutinio se realiza cada seis meses con ultrasonido, como lo recomiendan las guías, en 239 casos consecutivos de CHC de 2010 a 2018 sólo en 119 pacientes (50%) el CHC se detectó por ultrasonido, sobre todo cuando el tumor tenía una media de 4.4 cm pero lesiones > 2.7 cm y existieron en pacientes obesos con índice de masa corporal (IMC) alto fallas en el escrutinio.⁴

La mayor parte de los casos de los pacientes con CHC se presenta en hígados cirróticos, pero cada vez más en pacientes con hígados no cirróticos, por lo que se realizó un estudio retrospectivo de una población de Islandia de 1998 a 2017; en total, 152 pacientes con CHC, 93 pacientes con cirrosis (65%) y 43 sin cirrosis; los pacientes con CHC sin cirrosis tenían lesiones mucho más grandes de acuerdo con el análisis multivariado, lo que tuvo significancia estadística, con menor proporción de complicaciones como trombosis de la vena porta y mejores pacientes elegibles para resección.⁵

Se presentó un trabajo acerca de la utilidad del ácido acetilsalicílico para reducir el riesgo de carcinoma hepatocelular realizado en Boston, un estudio con una cohorte de 18,368 pacientes de 2005 a 2015, con dosis bajas de ácido acetilsalicílico < 162 mg y una media de seguimiento de 8.5 años; en 608 casos se detectó CHC. La incidencia acumulativa entre los que usaron ácido acetilsalicílico fue menor que entre quienes no la consumieron (245 casos/100 000 personas comparados con los que no la usaron, 380 al año). Se

demostró que en una población del oeste de EUA, el consumo de ácido acetilsalicílico a largo plazo redujo de forma significativa la incidencia del CHC, tanto temprano como avanzado dependiente de la dosis. Se requiere mayor investigación para sustentar el efecto quimiopreventivo del ácido acetilsalicílico.⁶

En relación con el CHC, hubo dos sesiones de actualización con un enfoque especial hacia el tratamiento en fases avanzadas, en el que se han logrado avances importantes. Una de las sesiones de Parikh de la Universidad de Michigan y otra de Kulik de la Escuela de Medicina de la Universidad de Northwestern Frinberg señalan un aumento de la incidencia y la mortalidad del CHC en EUA; los informes de *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) indican que pasó de la novena causa de muerte en 2000 a la sexta en 2016.

Se recomienda tratar en estadios tempranos con radiofrecuencia en lesiones > 3 cm y con microondas en lesiones > 5 cm, usar la quimioembolización en estadios intermedios que, si bien no es un tratamiento curativo, es una forma transicional hacia algún tratamiento multimodal curativo.

En estadios avanzados del hepatocarcinoma ha habido un avance en relación con los medicamentos de primera línea. Destacan dos fármacos: sorafenib y lenvatinib. El sorafenib, aceptado desde el 2007, demostró en el estudio SHARP una sobrevida media de 10.7 meses en el grupo de sorafenib contra placebo de 7.9 meses con efectos secundarios como diarrea, pérdida de peso, síndrome de mano-pie e hiperfosfatemia.⁷ Se considera también como opción terapéutica de primera línea al lenvatinib a partir del 6 de agosto 2018 por el estudio de no inferioridad que mostró sobrevida equivalente a la del sorafenib. El lenvatinib es un inhibidor de múltiples receptores de la tirosinacinas: receptor del factor vascular de crecimiento endotelial 1, 2 y 3 (VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3), receptor de factor de crecimiento de fibroblastos 1, 2, 3 y 4 (FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4), receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) y vías de señalización (KIT, MET); se considera como primera línea de tratamiento para el hepatocarcinoma irresecable. Cuando se comparó con el sorafenib, el estudio REFLECT registró una sobrevida global de 13.6 meses contra 12.3 meses con progresión libre de enfermedad de 7.4 meses contra 3.7, y el tiempo de progresión tumoral de 8.9 meses contra 3.7 meses. Como efectos secundarios deben mencionarse la hipertensión arterial en 42%, diarrea en 39%, pérdida de apetito en 34% y pérdida de peso en 31%.^{8,9}

Durante la sesión de pósteres se presentó el uso de lenvatinib en el CHC avanzado resistente a la quimioembolización (TACE). En Kagoshima se realizó un estudio en el que 75 pacientes consecutivos con CHC se trataron entre marzo y septiembre de 2018; 17 de ellos se encontraban en la clasificación del hepatocarcinoma del Hospital Clinic de Barcelona (BCLC) B o C y fueron resistentes a la quimioembolización (TACE); recibieron lenvatinib a 8 mg/día si su peso era < 60Kg y a 12 mg/día si era > 60 kg, con el objetivo de ORR y tasa de respuesta y el segundo objetivo el control de la enfermedad (DCR) evaluado con los criterios modificados de RECIST (mRECIST) versión 1.1. Hasta 35% de los pacientes tuvo respuesta parcial⁶ y seis mostraron enfermedad estable (35%). Se consideró que podría ser una opción terapéutica para pacientes con CHC avanzado resistentes a TACE.¹⁰

Como segunda línea de tratamiento figuran el regorafenib (2017), nimolimumab (2017), pembrolizumab (2018), cabozantinib (2019) y ramucirumab (2019). El regorafenib es muy similar al sorafenib en estructura. En el estudio RESORCE logró demostrar una sobrevida de 10.6 meses contra 7.8 meses del placebo, HR de 0.63 (0.50-0.79), $p = 0.0001$, con efectos secundarios de hipertensión, síndrome de mano-pie, fatiga y diarrea.¹¹

El cabozantinib es un blanco molecular del factor vascular de crecimiento endotelial (VEGF) y del inhibidor de la tirosinasa (MET) con efectos secundarios como fatiga, diarrea y síndrome de mano-pie; se probó en el estudio CELESTIAL contra placebo y se incluyó a 760 pacientes con una SG de 10.2 contra placebo de 8.0 meses, HR de 0.76 (0.63-0.92), $p = 0.0049$.¹²

El ramucirumab (anticuerpo monoclonal vs. VEGFR2) es una segunda línea de tratamiento cuando la AFP > 400 mg; se probó en el estudio REACH con una sobrevida global (SG) de 8.15 contra 5.36 meses, HR de 0.78, $p = 0.144$ en VHB, SG de 9.23 contra 8.80, HR de 0.95, $p = 0.788$; como efectos secundarios se informaron hipertensión arterial e hiponatremia.

El hígado es un órgano inmunológico cuyos componentes inmunitarios son las células parenquimatosas (o hepatocitos), que constituyen alrededor del 80% de las células hepáticas, y las células no parenquimatosas, que corresponden al 20% de las células y entre las que se encuentran las células esteladas, o células de Ito, que actúan como inmunocentinelas, las células de Kupffer o macrófagos hepáticos y los linfocitos intravasculares (células NKT).¹³

El cáncer emplea mecanismos para evadir la respuesta inmunitaria: desregulación de MHC-1, inmunosupresión en el microambiente e inducción de tolerancia de las células T. La inmunoterapia se basa en el reconocimiento de las células malignas por el sistema inmunitario. Al existir múltiples blancos específicos se crean diversos mecanismos de evasión inmunitaria.¹⁴

El nimolimumab se analizó en el estudio Checkmate 040 en 48 pacientes con dosis de escalada de 0.1, 0.3, 1, 3 y 10 mg/kg contra dosis de expansión de 3 mg/kg en 214 pacientes, y se logró una respuesta objetiva de 20% en dosis de expansión (IC95%, 15-26) y de 15% en dosis de escalada ascendente. La respuesta objetiva durable no mostró el potencial del nimolimumab para el tratamiento del carcinoma hepatocelular avanzado.¹⁵

El pembrolizumab recibió aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA) en noviembre de 2018 por un estudio de fase 2, de un solo brazo, en 104 pacientes intolerantes al sorafenib (20%) o en progreso al sorafenib (80%). No obstante, cuando se realizó el estudio comparativo de pembrolizumab contra el mejor tratamiento médico de apoyo no se halló significancia estadística con la sobrevida global, por lo que se retiró del mercado el 19 de febrero de 2019.¹⁶

Los tratamientos combinados pueden ser el futuro: combinación de tratamientos locorregionales, resección, radiofrecuencia o quimioembolización con inhibidores *checkpoint* inmunitarios, o con inhibidores de la tirosinasa, o la combinación de blancos genómicos con inmunoterapia.

En conclusión, el avance en el conocimiento de la biología molecular de la carcinogénesis y la progresión tumoral del CHC ha ampliado el horizonte y se ha incrementado el campo de la investigación en los últimos años.

El tratamiento del CHC ha evolucionado; el futuro parecería depender del uso de estudios clínicos controlados para optimizar la combinación de tratamientos sinérgicos, que podría potenciar el efecto y mejorar la sobrevida de los pacientes con hepatocarcinoma. Existen muchas nuevas opciones en estadio avanzado, pero no queda claro cómo se usarán, en qué momento deben iniciarse y cambiar a cada uno de ellos, cuál es el primero y cuál el último. Habrá mayor claridad en el futuro próximo.

Financiamiento

No se recibió financiamiento alguno.

Conflicto de intereses

El autor es conferencista de Abbvie, Bristol y Bayer.

Referencias

1. Rao S, Shetty K, Deng Ch, et al. Pathway specific functional biomarkers for the early detection of liver cancer. Sesión de Carteles presentada en DDW; 2019 mayo 19-21; San Diego, CA. Mo1435.
2. Aljabban J, Khorfan K, Gurakar M, et al, Comparative meta-analysis of hepatocellular carcinoma of multiple etiologies. Sesión de Carteles presentada en DDW; 2019 mayo 19-21; San Diego, CA. Mo1438.
3. Chaiteeraki R, Intrararuchikul Th, Tansawat R, et al, Volatile organic compounds (VOC) as biomarkers for diagnosis of hepatocellular carcinoma. CHC. Sesión de Carteles presentada en DDW; 2019 mayo 19-21; San Diego, CA. Mo1444.
4. Kohli K, Alexander J.S, Boktor M, et al. Surveillance of hepatocellular carcinoma (CHC) with ultrasound (US): a real world experience. Sesión de Carteles presentada en DDW; 2019 mayo 19-21; San Diego, CA. Mo1453.
5. Sigurdsson B, Arnardottir M, Sigurdardottir R, et al. Incidence, etiology and outcome of patients with hepatocellular cancer in Iceland 1998-2017: a population based study. Sesión de Carteles presentada en DDW; 2019 mayo 19-21; San Diego, CA. Mo1450.
6. Simon TG, Duberg AS, Aleman S, et al. Aspirin use is associated with reduced risk for incident hepatocellular carcinoma in patients with chronic viral hepatitis: results from a nationwide population. Sesión de Carteles presentada en DDW; 2019 mayo 19-21; San Diego, CA. 496 DOI: [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(19\)39981-0](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(19)39981-0)
7. Lovet JM, Ricci S, Mazafero V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Eng J Med* 2008; 359:378-90
8. Hiraoka A, Kumada T, Kariyama K, et al. Therapeutic potential of levatinib for unresectable hepatocellular carcinoma in clinical practice: multicenter analysis. *Hepatol Res* 2018. doi:10.1111.hepr.13243.
9. Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomized phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018;391:1163-73.
10. Komorizono Y, Nakashima K, Shibatou T, et al. Levatinib for patients with advanced hepatocellular carcinoma refractory to transcatheter chemoembolization. Sesión de Carteles presentada en DDW; 2019 mayo 19-21; San Diego, CA. Mo1454.
11. Bruix J, Qin S, Merle P, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomized, double blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389:56-66

12. Abou-Alfa GK, Borgman-Hagey AE, Kelley RK. Cabozantinib in hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2018; 379:1384-85.
13. Zhu AX, Finn RS, Gaslle PR, et al. Ramucirumab in advanced hepatocellular carcinoma in REACH-2: the true value of a-fetoi-protein. *Lancet Oncol* 2019;20; e191. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30165-2.
14. Flynn MJ, Sayed AA, Sharma R, et al. Challenges and opportunities in the clinical development of Immune checkpoint Inhibitors for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2019; 69:2258-70.
15. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase ½ dose escalation and expansion trial. *Lancet* 2017; 389:2492-502
16. 1Zhu AX, Finn RS, Edeline J, et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomized open -label phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19:940-52.



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



HÍGADO

Trasplante hepático. Avances en el manejo médico

E. Márquez-Guillén

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Recibido el 4 de junio de 2019; aceptado el 12 de junio de 2019

Múltiples trabajos enfocados en el área médica del trasplante hepático se presentaron en los diversos congresos internacionales. Sobresalen tópicos como fragilidad en el paciente cirrótico y su implicación pronóstica, así como el cambio epidemiológico en las indicaciones del trasplante hepático (TH) observado tras la introducción de los antivirales de acción directa (AAD) en el tratamiento del virus de la hepatitis C (VHC), pero con un aumento notable de individuos trasplantados por cirrosis debido a esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). De los estudios presentados, algunos de ellos cambiarán la práctica clínica; se reseñan a continuación.

1. En los últimos años se ha introducido el concepto de “fragilidad física”, el cual se define como un síndrome biológico distintivo, caracterizado por una disminución de la reserva fisiológica y una mayor vulnerabilidad. Esta fragilidad se puede evaluar mediante diversas herramientas objetivas. Los pacientes con cirrosis en lista de espera se hallan en riesgo de desarrollar fragilidad, la cual puede empeorar por ascitis y encefalopatía hepática; sin embargo, no se conoce la relación entre fragilidad, ascitis y encefalopatía hepática y de qué forma estos factores modifican la mortalidad. Lai y colaboradores mostraron un estudio importante al respecto,¹ en el que investigaron la relación entre la presencia

de fragilidad (medida mediante el índice de fragilidad hepática), ascitis, encefalopatía hepática y mortalidad. Se incluyó a 1,044 pacientes en lista de espera, 25% de ellos catalogados como frágiles. La fragilidad se observó con más frecuencia en pacientes que tenían ascitis o encefalopatía hepática. El resultado más sobresaliente es que la fragilidad se vincula con mortalidad en lista de espera, independientemente de la presencia de estas complicaciones. Este estudio demuestra la importancia de evaluar la presencia de fragilidad (mediante un método objetivo) en pacientes con cirrosis.

2. En años recientes existe un incremento del número de pacientes con EHNA que requieren TH y es ya una de las principales indicaciones para trasplante. Al momento no es claro si este cambio epidemiológico tiene un efecto en los resultados posterior al TH. Por ello, Nagai y colaboradores realizaron un análisis del Registro de Trasplante de EUA (UNOS), en el que compararon la supervivencia a un año posterior a TH, entre pacientes con EHNA, enfermedad relacionada con virus de la hepatitis C (VHC) y enfermedad hepática vinculada con alcohol. Se incluyó a pacientes del 2008 al 2017, periodo de tiempo que se dividió en cuatro etapas. El principal resultado obtenido fue que en la última etapa del estudio (2016-2017), el riesgo de mortalidad dentro del primer

Correspondencia de autor: Vasco de Quiroga No.15, Col. Belisario Domínguez, Sección XVI, Tlalpan. Ciudad de México. C.P. 14080. Tel. 5540514811. *Correo electrónico:* ernesto47mx@hotmail.com (E. Márquez-Guillén)

año posterior a TH fue mayor entre pacientes con EHNA en comparación con enfermedad por VHC ($p = 0.004$) o enfermedad hepática alcohólica ($p < 0.001$). El riesgo de mortalidad se incrementa con la edad y los pacientes con EHNA tienen el mayor riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular o cerebrovascular.² Estos resultados tienen implicaciones importantes en la selección de pacientes y en determinar riesgos en pacientes programados para TH.

3. Hasta el 10% de los pacientes enlistados para TH tiene como enfermedad de base colangitis biliar primaria (CBP). Los resultados posteriores al TH en general son buenos; no obstante, la recurrencia de la CBP es frecuente y se ha informado en un 17 a 46% posterior al TH. Montaña-Loza y colaboradores mostraron un estudio de cohorte retrospectiva, multicéntrico e internacional en el que se evaluaron los factores de riesgo relacionados con recurrencia de la CBP; se incluyó a 785 pacientes. La CBP recurrió en el 22% a los cinco años y 36% a los 10 años luego del TH. Se encontraron cuatro factores relacionados con la recurrencia: edad al diagnóstico de la CBP (<50 años), edad al TH (<60 años), uso de tacrolimus y marcadores bioquímicos de colestasis grave a los seis meses del TH, mientras que el uso de la ciclosporina redujo el riesgo de recurrencia. De manera adicional se demostró el efecto de la recurrencia de la CBP, la cual se relacionó de forma significativa con pérdida del injerto y mortalidad.³ En este contexto, el mismo grupo de estudio internacional presentó otro trabajo en el que se evaluó si la introducción del ácido ursodesoxicólico (AUDC) posterior al TH previene la recurrencia de CBP. En un análisis retrospectivo, de 941 pacientes, a 211 de ellos (22%) se les inició AUDC en las primeras dos semanas posterior al TH. En el análisis multivariado, el uso preventivo de AUDC y ciclosporina fueron los únicos dos factores relacionados de forma independiente con supervivencia sin pérdida del injerto o recurrencia de la CBP.⁴ Los hallazgos de estos dos estudios parecen favorecer el tratamiento preventivo con AUDC e inmunosupresión con ciclosporina en pacientes trasplantados por CBP.

4. El tratamiento con AAD ha cambiado la frecuencia y mejorado los resultados de pacientes trasplantados por virus de hepatitis C. Al ser fármacos altamente eficaces, diversos grupos de trasplante han utilizado órganos de donadores con VHC activo a receptores positivos y negativos para VHC. Cotter y colaboradores publicaron un estudio que evaluó los resultados clínicos obtenidos. Para ello obtuvieron datos del Registro de Receptores de Trasplante de EUA. El principal resultado del estudio fue que a dos años posteriores al trasplante no existió diferencia en cuanto a la supervivencia (excelente) del injerto entre grupos que recibieron órgano de un donador con VHC activo respecto del negativo, incluido el grupo de receptores negativos a VHC.⁵ Se requieren estudios de mayor plazo para que se efectúe como una práctica habitual, además de ciertos aspectos a tomar en cuenta, incluido el acceso al tratamiento, sin perder de vista variables que afectan los resultados del injerto, como la edad y la esteatosis hepática, entre otros.

5. El término “ingeniería de tejido hepático” resume uno de los últimos objetivos de la biotecnología moderna: la posibilidad de reproducir las funciones del hígado, ya sea

total o parcialmente, con la intención de tratar padecimientos hepáticos agudos o crónicos y, en última instancia, crear un órgano completamente funcional para trasplantarse o usarse como un dispositivo extracorpóreo. Al-Akkad y colaboradores informaron el primer caso de “descelularización” completa de un hígado (explantado obtenido de un paciente pediátrico sometido a TH) mediante un método estandarizado, con preservación de las proteínas de la matriz extracelular y la microarquitectura. Este esqueleto se repobló mediante una infusión retrógrada (por cava inferior) de una línea de hepatocitos humanos (células HepG2). El hígado se mantuvo bajo perfusión continua. Transcurridas 72 horas se fijó con formaldehído y se seccionó para su análisis. Al examen microscópico, las células HepG2 habían infiltrado todos los segmentos hepáticos, sin incluir el segmento 1. El funcionamiento se evaluó mediante la concentración de albúmina en el medio de circulación: 0 ng/ml en el día 0, 200 ng/ml en el día 1 y 1 500 ng/ml en el día 3.⁶ Éste es un avance clave en el desarrollo de un hígado humano mediante la bioingeniería para un futuro en el área de trasplante hepático y dispositivos extracorpóreos.

Financiamiento

Asociación Mexicana de Hepatología.

Conflicto de interés

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

Referencias

1. Lai JC, Rahimi RS, Verna EC, et al. Frailty associated with wait-list mortality independent of ascites and hepatic encephalopathy in a multicenter study. *Gastroenterology* 2019; 156: 1675-82.
2. Nagai S, Collins K, Chau LC, et al. Increased risk of death in first year after liver transplantation among patients with nonalcoholic steatohepatitis vs liver disease of other etiologies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019. pii: S1542-3565(19)30423-9. doi: 10.1016/j.cgh.2019.04.033.
3. Montano-Loza AJ, Hansen BE, Corpechot C, et al. Factors associated with recurrence of primary biliary cholangitis after liver transplantation and effects on graft and patient survival. *Gastroenterology* 2019; 156: 96-107.
4. Corpechot C, Chazouillères O, Montano-Loza A, et al. Preventive administration of ursodeoxycholic acid after liver transplantation for primary biliary cholangitis prevents disease recurrence and prolongs graft survival [abstract]. *J Hepatol* 2019; 70: e81-e132. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0618-8278\(19\)30146-X](https://doi.org/10.1016/S0618-8278(19)30146-X)
5. Cotter TG, Paul S, Sandıkçı B, et al. Increasing utilization and excellent initial outcomes following liver transplant of hepatitis C Virus (HCV)-viremic donors into HCV-negative recipients: outcomes following liver transplant of HCV-viremic donors. *Hepatology* 2019; 69: 2381-95.
6. Al-Akkad W, Felli E, Buchholz BM, et al. Whole human liver decellularisation recellularisation for future liver transplantation and extracorporeal device application [abstract]. *J Hepatol* 2019; 70: e133-e140.



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



HÍGADO

Hepatitis alcohólica

M. S. González-Huezo

Centro Médico Issemym, Metepec, Estado de México

Recibido el 4 de junio de 2019; aceptado el 19 de junio de 2019

A continuación se revisan los trabajos relevantes presentados en congresos internacionales durante el último año sobre el tema de la hepatitis alcohólica (HA), relacionados con la utilidad de escalas pronósticas, propuestas de subclasificación y tratamiento.

Escalas pronósticas

Santos y colaboradores de Portugal¹ compararon seis escalas pronósticas en 49 pacientes con HA confirmada mediante biopsia. Las escalas incluyeron la FDM (función discriminante de Maddrey), MELD (*Model for end stage liver disease*), MELD-Na, ABIC (edad, bilirrubina, INR y creatinina), GAHS (*Glasgow alcoholic hepatitis score*) y el AHHS (*Alcoholic hepatitis histological score*). La mortalidad global a 28 días fue de 22.4%. La escala histológica fue la mejor evaluada, con un AUROC (*area under receiver operating characteristic*) de 0.871 ($p < 0.001$), seguido de ABIC (AUROC, 0.808; $p = 0.002$), GAHS (AUROC, 0.749; $p < 0.013$), MELD (AUROC, 0.712; $p < 0.029$) y finalmente la FDM (AUROC, 0.57; $p 0.44$). Con un punto de corte de 6.5, el AHHS tuvo sensibilidad de 82% y especificidad de 81%. Se resalta la importancia de la evaluación histológica con fines

pronósticos precisos. Un grupo asiático, parte del Consorcio de Asia-Pacífico-ACLF (*Acute on chronic liver failure*), AARC-ACLF,² evaluó a 708 individuos con HA y comparó el desempeño de ACLF, FDM, ABIC, GAHS, Child-Turcotte-Pugh (CTP), MELD y MELD-Na para predecir la supervivencia a 30 y 90 días. La escala de AARC-ACLF se subcategorizó en tres grados: I, 5-7; II, 8-10; III, 11-15 puntos. La mortalidad global a 30 y 90 días fue de 40.4% y 51.3%. Los resultados del área bajo la curva (AUC) para las diferentes escalas fueron similares a 30 y 90 días. El desempeño de AARC-ACLF fue el mejor (AUC, 0.752) y similar a MELD y MELD-Na (0.705 y 0.703, respectivamente); y superior a FDM, ABIC, GAHS, y CTP (0.630, 0.658, 0.577, 0.641, respectivamente). De manera interesante, la subestratificación de la escala AARC-ACLF permitió establecer diferencias significativas en la supervivencia a 30 y 90 días (30 días, grados I, II y III: 82.4%, 70.4% y 35.3%, $p < 0.001$; 90 días: 76.9%, 56% y 26.4%, $p < 0.001$). Los autores concluyeron que AARC-ACLF es simple y útil como predictor de mortalidad.

Un tercer estudio se realizó en China e incluyó a 170 pacientes con HA grave;³ lo interesante de este estudio es que se estratificó a los pacientes en tres grupos: HA grave sin cirrosis (HAS-A, $n = 27$, 15.9%); HA grave con cirrosis compensada (HAS-B, $n = 52$, 30.6%); y HA grave con cirrosis

Correspondencia de autor: Baja Velocidad 384, Col. San Jerónimo Chicahualco, Metepec, Estado de México. C.P. 52140
Tel. 52722275630. Correo electrónico: saraigh69@yahoo.com (M. S. González-Huezo)

descompensada (HAS-C, $n = 91$, 53.5%). Se evaluó la mortalidad a 28 días y se compararon FDM, MELD, ABIC, GAHS y CLIF-SOFA (*Chronic liver failure-sequential organ failure assesment*) a las 48 horas del ingreso. Como era de esperarse, la probabilidad de supervivencia fue significativamente diferente para los tres subgrupos de acuerdo con la hepatopatía subyacente: HAS-A, 88.9%; HAS-B 80.8% vs. HAS-C 51.6%; ($p < 0.001$). CLIF-SOFA y ABIC fueron los mejores predictores de mortalidad a 28 días (AUROC de 0.796 y 0.745 respectivamente, $p = 0.22$), seguidas de MELD de 0.584 ($p < 0.0001$), GAHS de 0.644 ($p = 0.0035$) y FDM de 0.681 ($p = 0.032$). Concluyeron que la hepatopatía de base ($p = 0.002$) y CLIF-SOFA ($p = 0.008$) fueron los mejores predictores de mortalidad a 28 días.

Por último, dos estudios evaluaron un parámetro clínico independiente para predecir mortalidad; el grupo InTeam Consortium⁴ evaluó de modo prospectivo la presión arterial media (PAM) al ingreso en 267 pacientes con HA. El MELD promedio para el grupo fue de 23, la PAM de 86 mmHg y la supervivencia libre de trasplante de 71.9%. Para un umbral de 80 mmHg, el cociente de riesgo relacionado con mortalidad fue de 2.8 (1.72-4.83, $p < 0.001$). Mediante análisis univariado y multivariado, la PAM se vinculó de forma significativa con insuficiencia renal aguda y mortalidad incrementada. Por otra parte, un grupo de Michigan⁵ evaluó de manera retrospectiva el efecto del índice de masa corporal (IMC) en la mortalidad de pacientes con HA grave sin cirrosis. La FDM promedio para el grupo fue de 68 y subclasificaron en bajo peso (IMC < 19.9 , $n = 11$), peso normal (IMC, 20-24.9, $n = 35$), sobrepeso (IMC, 25-29.9, $n = 37$) y obesidad (IMC > 30 , $n = 52$). La supervivencia global al mes y tres meses fue de 68.1% y 61.5%. Los pacientes con bajo peso no mostraron ninguna complicación que afectara su supervivencia, mientras que los sujetos con peso normal, sobrepeso y obesidad presentaron infección, insuficiencia renal aguda, encefalopatía hepática y necesidad de nutrición enteral. En obesos, la infección, insuficiencia renal y encefalopatía produjeron mayor mortalidad de manera significativa.

Tratamiento

Con el fundamento de incidir en la cascada inflamatoria generada durante la HA, Mathurin y colaboradores⁶ evaluaron la utilidad del selonsertib (inhibidor de cinasas señalizadoras de apoptosis) con prednisolona en un estudio de fase II en 102 individuos con HA grave confirmados mediante biopsia. 48 recibieron selonsertib + prednisolona y 51 prednisolona. Ambos grupos fueron similares, así como la respuesta mediante Lille a los siete días (77.1% vs. 86.3% respectivamente, $p = 0.30$), y la mortalidad al mes (4.3% vs. 4%). A la octava semana, la mortalidad para la combinación fue de 20.5% contra 6.1% para el grupo de prednisolona ($p = 0.061$). La adición de selonsertib a prednisolona no otorgó ningún beneficio en HA grave; esto recuerda la experiencia con anti-FNT (antifactor de necrosis tumoral). Un grupo español evaluó de manera retrospectiva el descenso rápido (siete días de prednisolona a 40 mg seguidos por descenso de 10 mg semanal hasta suspender en comparación con el descenso convencional) de esteroides en 27 individuos con HA grave⁷ y la compararon con una cohorte externa. Todos con respuesta a Lille y frecuencia similar de

infecciones al ingreso y durante la hospitalización. Observaron que la probabilidad de muerte a 30 y 90 días fue similar, no así a un año (7.4% vs. 33%, $p = 0.02$) en favor del descenso rápido. Por último, un estudio realizado en Filadelfia evaluó de manera prospectiva un tratamiento “mejorado” en seis pacientes con HA grave (FDM basal, 100; MELD, 31 en promedio) que fallaron a tratamiento previo con corticosteroides ($n = 4$) o que recurrieron y eran respondedores a esteroide ($n = 2$). Se les administró prednisolona a dosis convencional (40 mg), más 300 mg de ácido ursodesoxicólico cada 12 h, más vitamina E (400 UI cada 12 h por 28 días), más N-acetilcisteína IV a dosis de descenso por cinco días. Los seis pacientes respondieron a este esquema “mejorado” de acuerdo a Lille al séptimo día. Todos estaban vivos al mes y a los tres meses, aunque en dos este esquema sirvió como puente para trasplante. Concluyeron que vale la pena evaluar este esquema de manera prospectiva y multicéntrica para confirmar estos resultados.

Conclusiones

No hay una escala pronóstica útil universal y reproducible en HA. Quizás se deben incorporar nuevas variables no consideradas con anterioridad, como presencia o ausencia de hepatopatía subyacente y obesidad; y validar de manera externa en otros grupos poblacionales la utilidad de la escala ACLF. En cuanto al tratamiento médico, evaluar de manera prospectiva en mayor población la utilidad de esteroide en combinación con antioxidantes podría determinar su utilidad real al considerar que la vitamina E, el ácido ursodesoxicólico y la N-acetilcisteína tienen un excelente perfil de seguridad.

Financiamiento

No se recibió financiamiento para este trabajo.

Conflicto de intereses

El autor no tiene conflicto de intereses.

Referencias

1. Santos AL, Andrade P, Silva M, et al. Prognostic scores and predictive mortality factors in alcoholic hepatitis: Is time to change the paradigm? Sesión de Carteles presentados en: DDW; 2019 mayo 18-21; San Diego, CA. Sa1507
2. Song DS, Kim DJ, Jia JD, et al. The prognostic stratification using acute-on-chronic liver failure scoring systems for predicting short-term mortality in patients with alcoholic hepatitis [abstract]. *Journal of Hepatology* 2019;70 (1 Suppl): e285
3. Zhu P, Han T. Comparison of clinical features and prognosis in different types of severe alcoholic hepatitis: Is it time to classify? [abstract]. *Journal of Hepatology* 2019;70 (1 Suppl): e279.
4. Ventura-Cotz M, Fernández-Carrillo C, Argemi J, et al. Mean arterial pressure at admission predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis independently of MELD. *Hepatology* 2018;68 (sup1): 793A.
5. Kaur R, Naffouj S, Mishra K, et al. Assessing the survival outcome relationship between severe alcoholic hepatitis and body mass index. Sesión de Carteles presentados en: DDW; 2019 mayo 18-21; San Diego, CA. Thu1536.

6. Mathurin P, Durlin JF, Bzowej N, et al. Selonsertib in combination with prednisolone for the treatment of severe alcoholic hepatitis: a phase 2 randomized controlled trial [abstract]. *Hepatology* 2018;68 (suppl 1): 8A
7. Cuyas B, Oblitas E, Batlle M, et al. Comparison of fast corticosteroid tapering with standard corticosteroid schedule in severe alcoholic hepatitis. [abstract]. *Journal of Hepatology* 2019;70 (1 Suppl): e275.
8. Patel D, Riera A, Munoz SJ. Novel “enhanced corticosteroid” therapy for patients with recurrent/refractory severe acute alcoholic hepatitis who had a prior course of conventional corticosteroid monotherapy. Sesión de Carteles distinguidos presentados en: DDW; 2019 mayo 18-21; San Diego, CA. Sa1501