



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



HEPATOLOGÍA

Hepatitis virales

M. Castillo-Barradas,* M. C. Bernardino-Del Río

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

Recibido el 8 de junio de 2022; aceptado el 17 de junio de 2022

Se presentan a continuación los trabajos más relevantes sobre hepatitis virales presentados en el Congreso de la Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades del Hígado (AASLD 2021), Congreso Internacional de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (ILC EASL 2021) y la Semana de Enfermedades Digestivas (DDW 2022).

Hepatitis A

Sawani et al. con el objetivo de calcular la tasa de mortalidad e identificar los factores de riesgo relacionados con muerte por hepatitis A, realizaron un estudio retrospectivo a partir de la base de datos nacional de Estados Unidos de pacientes hospitalizados con hepatitis A. Identificaron 7 604 registros con infección por hepatitis A entre 2010 y 2014. Los hombres representaron el 51.5% de la población del estudio, con una mortalidad en ellos del 63.2% ($p < 0.001$). La mortalidad fue del 2.9%, la mediana de edad en la infección letal fue de 65 años, en comparación con 57 años en las infecciones no letales ($p < 0.001$); los pacientes con VIH (OR, 2.26; IC95%, 1.26-4.06; $p = 0.0065$) y cirrosis alcohólica (OR, 1.99; IC95%, 1.25-3.18; $p = 0.038$) tuvieron mayores probabilidades de muerte.¹

Hepatitis B

Younossi et al. compararon datos demográficos, presentación clínica, gravedad de la enfermedad, calidad de vida física y funcional en pacientes con hepatitis crónicas (HC) B y C. Se incluyó a 4,558 pacientes con hepatitis viral crónica de 17 países: 1,493 con HCB y 3 065 con HCC. Los pacientes con HCB eran más jóvenes (edad media, 48 vs. 54 años), mayormente hombres (56% vs. 49%), caucásicos (48% vs. 29%), empleados (57% vs. 44%), con antecedentes de ansiedad (27% vs. 20%), fatiga (31% vs. 26%) y cáncer (5% vs. 3%) (todos $p < 0.01$). Los enfermos con HCB tenían fibrosis o cirrosis menos avanzada (12% vs. 20%), obesidad (18% vs. 24%), diabetes (10% vs. 16%), depresión (13% vs. 18%) y dolor abdominal (15% vs. 21%); también tenían valores más bajos de AST, ALT, FIB-4 y menor rigidez hepática por Fibroscan (media, 7.3 vs. 9.7 kPa) y mayor recuento de plaquetas (todos $p < 0.01$). La HCB se vinculó de forma independiente con puntuaciones más elevadas del bienestar físico y funcional. En general, los pacientes con HCB tienen una enfermedad hepática menos grave.²

Jun Hao Tan et al. realizaron un metaanálisis para proporcionar cálculos sólidos del riesgo comparativo de carcinoma

*Correspondencia de autor: Calle Nicolás San Juan 349, int. 10, Col. Del Valle Norte, C.P. 03103, Ciudad de México. Tel. 55 5511 9599. Correo electrónico: mcbarradas@hotmail.com (M. Castillo-Barradas)

hepatocelular (CHC) en pacientes tratados con tenofovir o entecavir. Se analizaron datos de 14 estudios con un total de 24,269 pacientes (10,534 con tenofovir y 13,735 con entecavir). En el análisis general, el tenofovir se relacionó con una menor incidencia de CHC respecto del entecavir a los tres años (HR, 0.87; IC95%, 0.77-0.99; $p = 0.03$) o a los cinco años (HR, 0.85; IC95%, 0.76-0.94; $p = 0.002$). La incidencia a uno, tres y cinco años de CHC para tenofovir fue del 3%, 7% y 8%, frente a 4%, 8% y 11% para el entecavir. No hubo diferencias significativas en el análisis de subgrupos para las cohortes clínicas que pudieron proporcionar un mejor equilibrio de las características basales. Estos hallazgos requieren una interpretación cautelosa y una validación adicional en un estudio aleatorizado.³

Qing-Lei Zeng et al. condujeron un estudio prospectivo multicéntrico con 60 mujeres embarazadas para tratamiento con alafenamida de tenofovir (TAF), 47 con HBeAg (+); los recién nacidos (RN) recibieron inmunoprofilaxis estándar y se siguió a todas las madres y RN hasta siete meses posparto. La TAF fue bien tolerada por las madres durante una duración media del tratamiento de 82.2 (± 20) semanas. En los RN no se observaron defectos congénitos o malformaciones, ninguno de ellos infectado con el VHB a los siete meses de seguimiento, y se concluyó que la TAF administrada durante el embarazo es segura y eficaz para las madres y los RN.⁴ Los mismos autores demostraron en estudios previos que la TAF administrada desde las semanas 24 a 35 de gestación hasta el parto en mujeres con hepatitis B crónica con DNA > 200 000 UI/ml, así como su administración antes del embarazo o en fases tempranas de éste, es segura y puede prevenir la transmisión maternofetal hasta tasas del 0%.⁵

Yao-Chun Hsu et al. analizaron en 10 192 pacientes con hepatitis B crónica la probabilidad de brotes graves al suspender tratamiento con entecavir o tenofovir; estas recaídas o brotes graves se presentaron en el 6.58% de los pacientes y fueron factores de riesgo la edad avanzada, el sexo masculino, la cirrosis hepática y el antecedente de descompensación hepática. Por consiguiente, los brotes graves de hepatitis no fueron infrecuentes y sí potencialmente letales después de la interrupción del tratamiento antiviral oral en pacientes con hepatitis B crónica.⁶

Yan Liang et al. compararon los cambios en la rigidez hepática (LSM) y el parámetro de atenuación controlada (CAP) de los pacientes con hepatitis B crónica que recibieron TAF durante al menos 12 meses. La elastografía transitoria se realizó al inicio y 12 meses después del inicio de tratamiento; de acuerdo con los resultados se concluyó que la TAF durante 12 meses puede correlacionarse con una mejoría de la fibrosis hepática pero no con la esteatosis hepática, lo que puede explicar en parte la normalización de la ALT.⁷

Hepatitis C

Prakash et al. informaron en su estudio realizado en 81 pacientes con cirrosis hepática por VHC, tratados con antivirales de acción directa y con respuesta viral sostenida (RVS), una disminución del tamaño del bazo (> 1.5 cm) en pacientes con cirrosis por VHC después de la RVS (3.7 \pm 1.5 años después de la RVS) y además su vinculación con un mayor incremento del recuento de plaquetas, menos descompensaciones y una menor mortalidad en comparación con los pacientes cuyo tamaño del bazo no disminuye. Estos resultados

sugieren que la vigilancia seriada del tamaño del bazo puede ser útil para la estratificación del riesgo en pacientes con cirrosis por VHC después de la RVS.⁸

Eckhardt et al. llevaron a cabo un protocolo clínico piloto aleatorizado para tratar y curar en menos tiempo (HCV-Seek Test & Rapid Treatment [HCV-ST&RT]) a jóvenes que se inyectan drogas. Entre estos últimos se lograron índices de curación significativamente más altos al usar el modelo de tratamiento rápido con atención del VHC simplificado, en comparación con la remisión facilitada; esto parece ser una estrategia promisoriosa para tratar a esta población de difícil acceso.⁹

Hepatitis D

De Ledinghen et al. incluyeron a 122 pacientes con coinfección crónica (VHB/VHD), con cirrosis o fibrosis moderada y cifras elevadas de ALT para recibir 2 mg de bulevirtida (BLV)/día SC, sola o en combinación con 180 μ g de PEG-IFN- α una vez por semana durante 12 meses. Tanto en pacientes con monoterapia como en aquéllos con combinación de PEG-IFN α , la disminución media del RNA del VHD fue significativa. Además, el RNA del VHD fue indetectable en 23% de los pacientes (11/48) al sexto mes.¹⁰

Zöllner et al. en Alemania incluyeron a ocho paciente con coinfección por VHB/VHD. Todos los pacientes estaban bajo tratamiento con análogos nucleotídicos, pero ninguno con PEG-IFN- α . Se administraron 2 mg/día de bulevirtida por 16 semanas y se observó un perfil de seguridad favorable, así como una marcada respuesta bioquímica y virológica en la mayoría de los pacientes.¹¹

Conclusiones

- Son factores de mortalidad en la hepatitis A: género masculino, > 60 años, cirrosis e infección por VIH.
- En embarazadas con VHB crónica, el uso de TAF es seguro y puede prevenir la transmisión maternofetal.
- Los pacientes con VHC y respuesta viral sostenida (RVS) en quienes se redujo el tamaño del bazo tienen menos descompensaciones, así como mortalidad y mejores cifras plaquetarias.
- La administración de bulevirtida en pacientes con coinfección VHB/VHD es segura y demuestra una marcada respuesta bioquímica y serológica.

Financiamiento

No se recibió financiamiento alguno.

Conflicto de intereses

Los autores no tienen ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Sawani A, Oyesanmi O, Thakore S, et al. Risk factors of fatal hepatitis A infection: a nationwide inpatient database study. Sesión de carteles e-poster presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; Sa326.
2. Younossi Z Ming-Ling Y, El Kassas M et al. Clinical presentation and patient-reported outcomes in patients with chronic viral

- hepatitis: data from the global liver registry™. Sesión de carteles e-poster presentada en: DDW 2022 mayo 21-24; Sa313.
3. Jun Hao Tan D, Han Ng C, Wen Lin Tay P, et al. Preventing hepatocellular carcinoma with tenofovir vs entecavir: an individual patient data meta-analysis of propensity score matched studies. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. 868.
 4. Zeng Q, Yu Z, Li G, et al. Tenofovir alafenamide used throughout pregnancy in chinese active chronic hepatitis B mothers: a multicenter prospective study [abstract]. *Hepatology* 2021;74(Suppl 1):14A.
 5. Zeng QL, Li G, Feng YH, et al. Safety of tenofovir alafenamide administered before or in early phase of pregnancy in women with active chronic hepatitis B and the effectiveness in preventing perinatal hepatitis B virus infection: a multicenter prospective study [abstract]. *Journal of Hepatology* 2021;75:S740.
 6. Hsu YC, Lin YH, Lee TY, et al. Severe hepatitis flare and related mortality after discontinuation of oral antiviral treatment in patients with chronic hepatitis B: a population-based study [abstract]. *Hepatology* 2021;74(Suppl 1):18A.
 7. Yan L, Wong V, Cheuk-Fung T, et al. Changes of liver fibrosis and steatosis in patients with chronic hepatitis B receiving tenofovir alafenamide [abstract]. *Hepatology* 2021;74(Suppl 1):471A.
 8. Prakash S, Kinder K, Brown K. Reduction in spleen size following sustained virologic response predicts decreased decompensation and lower mortality in patients with HCV cirrhosis. Sesión de carteles e-poster presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; Sa10340
 9. Eckhardt B, Kapadia S, Pai M, et al. Rapid hepatitis C treatment initiation in young people who inject drugs: final results from the HCV-see, test & rapid treatment (HCV-st&rt) randomized pilot clinical trial [abstract]. *Hepatology* 2021;74(Suppl 1):66A.
 10. De Ledinghen V, Guyader D, Metivier S, et al. Safety and efficacy of 2mg bulevirtide in patients with chronic HBV/HDV co-infection. First real-world results (French early access program) [abstract]. *Hepatology* 2021;74(Suppl 1):16A.
 11. Zöllner C, Lutz K, Demir M, et al. First real-life experiences with 2 mg bulevirtide for the treatment of hepatitis Delta-data from a tertiary reference center in Germany [abstract]. *Journal of Hepatology* 2021;75:S745.



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



HEPATOLOGÍA

DILI y HILI

J. A. Velarde-Ruiz Velasco

Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Jal. México

Recibido el 9 de junio de 2022; aceptado el 28 de junio de 2022

La lesión hepática inducida por fármacos (DILI) de tipo idiosincrático es la hepatotoxicidad que afecta sólo a individuos susceptibles con reacciones no dependiente de la dosis y con diversas latencias, presentaciones y evoluciones. La HILI es la lesión hepática relacionada con el consumo de herbolaria.

Agentes causales típicos y emergentes de DILI

En fecha reciente se ha identificado una tendencia creciente del uso de complementos para perder peso, lo cual ha aumentado los casos de DILI. En la pasada edición de la DDW 2022 se presentó el primer caso de DILI en una mujer, en relación con el consumo de un complemento dietético a base de ácido linoleico conjugado, colágeno y ácido hialurónico. Los valores de aspartato aminotransferasa (AST) y alanina transaminasa (ALT) aumentaron aproximadamente 45 y 33 veces, de manera respectiva.¹ Por otro lado, en busca de causas emergentes de DILI, Kiparizoska et al. realizaron una revisión de todos los medicamentos nuevos aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) entre 2017 y 2021 para identificar hepatotoxicidad. Se utilizaron los sitios web de la FDA, Livertox y PubMed para identificar los medicamentos vinculados con DILI. De todos los fármacos nuevos, 133 (53%) tenían DILI potencial. Más del 90% de los nuevos medicamentos oncológicos tenían informe de DILI, seguidos de más

del 70% para los tratamientos de hematología y enfermedades infecciosas. Los inhibidores de cinasas como belumosudilo, tivozanib, infigratinib y tepotinib son fármacos referidos a menudo con DILI.² Otro de los complementos alimenticios que han registrado un mayor consumo es la cúrcuma, un compuesto utilizado para múltiples fines medicinales populares (diarrea, artritis, COVID-19). Al respecto se notificó en un trabajo el aumento del número de casos informados en el registro *Drug Induced Liver Injury Network* (DILIN). El informe fue prospectivo de 2003 a 2020 y se documentaron causalidad, determinación de cúrcuma mediante cromatografía y estudio genético con HLA. De 1 697 casos de DILI, 9 (0.5%) se atribuyeron a cúrcuma, la cual se usó durante un promedio de 102 días antes de la aparición de la lesión. La ALT media inicial fue de 1 179 U/L (intervalo, 328-2 245), fosfatasa alcalina (ALP) de 211 U/L (41-441), bilirrubina total de 5.9 mg/dl (1.2-10.8). La lesión hepática fue hepatocelular en ocho pacientes. La biopsia hepática en cinco pacientes mostró infiltrados inflamatorios mixtos portales y lobulillares con linfocitos y eosinófilos típicos de la lesión hepática inducida por fármacos. Cinco pacientes se hospitalizaron y uno murió de insuficiencia hepática aguda. El análisis químico confirmó la presencia de cúrcuma en los siete productos analizados; tres también contenían piperina (pimienta negra) y ninguno té verde. De siete pacientes con tipificación HLA disponible, cuatro portaban HLA-B*35:01,

Correspondencia de autor: Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Calle Mariano Bárcenas 1164, Col. Miraflores, C. P. 44260. Guadalajara, Jal. México. Tel. 33 1222 8507. Correo electrónico: velardemd@yahoo.com.mx (J. A. Velarde-Ruiz Velasco)

un alelo HLA de clase I previamente referido en la hepatotoxicidad tanto del té verde como de *Polygonum multiflorum*.³ El uso de los inhibidores combinados del punto de control inmunitario (ICPI) ha crecido con rapidez en el tratamiento de tumores sólidos y con ello el riesgo de hepatotoxicidad. Karna et al. realizaron una revisión sistemática en la que se incluyeron estudios clínicos de fases 2 y 3 y que investigaron la seguridad y eficacia de ICPI combinado en tumores sólidos. De 3,696 citas, 29 protocolos informaron efectos adversos en 3,695 pacientes; 28 brazos de estudio con nivolumab más ipilimumab; cinco en durvalumab más tremelimumab y tres de pembrolizumab más ipilimumab. El melanoma (31%) fue la indicación más común de ICPI combinado, seguido de los cánceres de pulmón, hepatocelular y genitourinario. Este estudio proporcionó datos agrupados de transaminitis e hiperbilirrubinemia en pacientes tratados con ICPI combinado y demostró una incidencia alta de todos los grados y una elevación de AST/ALT.⁴

Presentación clínica de DILI

Timmermann et al. presentaron un caso raro de síndrome DRESS con hepatitis aguda grave por vancomicina, un hombre de 55 años que se hallaba en tratamiento ambulatorio con vancomicina IV por infección de prótesis de hombro. La vancomicina se inició tres semanas antes de la presentación al servicio de urgencias. La clínica mostró fiebre, falta de apetito con disminución de la ingestión oral y erupción cutánea generalizada. Se registró daño hepático agudo con AST de 8 685 UI/L, ALT de 5 450 UI/L, bilirrubina total de 4.1 mg/dl, fosfatasa alcalina de 154 UI/L, gammaglutamil transferasa de 226 UI/L e INR de 2.4. La biopsia hepática confirmó DILI y la de piel síndrome DRESS. INR y LFT mejoraron rápidamente con el inicio de los esteroides.⁵ Otra presentación clínica de la DILI son los episodios inmunomediados como la hepatitis y esto se relaciona muchas veces con ICPI. Un informe retrospectivo de Cobb et al. señaló que de 1,615 pacientes tratados con ICPI, 180 tuvieron hepatitis inmunomediada de grados 3/4 después de la revisión de los expedientes. La mediana de edad fue de 65 años. Los tres principales tipos de cáncer relacionados fueron pulmón (16%), carcinoma hepatocelular (12%) y colon (11%). Los ICI más utilizados fueron pembrolizumab, nivolumab e ipilimumab. Los síntomas incluyeron fatiga en el 52%, náusea/vómito en el 32% e ictericia en el 16%.⁶

DILI y situaciones especiales

DILI en la enfermedad hepática preexistente. El efecto de la DILI en pacientes con enfermedad hepática crónica (EHC) es un tema controvertido porque la mayor parte de los informes es retrospectiva y poco clara. Se presentó un trabajo del registro de Tailandia en pacientes con EHC. De 200 individuos del registro DILI, 41 tenían EHC. Los productos de medicina alternativa y herbolaria se identificaron como la clase más común de agentes DILI (58.5%), seguidos de los antimicrobianos. El patrón colestásico predominó en HILI (31%). La mortalidad notificada de DILI en la EHC fue del 6%, muy similar a la de los sujetos sin EHC.⁷ Otro trabajo mostró la contribución de la enfermedad por hígado graso no alcohólico (NAFLD) en pacientes con enfermedad de Crohn (EC) en el aumento de DILI en relación con tiopurinas. En esta

afección describieron que de 311 pacientes con EC estudiados, en siete se reconocieron incidentes de DILI, 93 con enzimas hepáticas elevadas en el seguimiento. El análisis multivariable demostró que el NAFLD era un predictor independiente de DILI o enzimas hepáticas elevadas en pacientes con EC que iniciaban tratamiento con tiopurinas (HR, 2.8; IC95%, 1.5-5.3; $p = 0.002$), además de que tenían peor supervivencia sin complicaciones.⁸

DILI y embarazo. Venturini et al. publicó casos de DILI durante el embarazo o dentro del periodo posparto de seis meses en el registro DILIN en el lapso de 2004 a 2021. En la búsqueda inicial se identificaron 19 casos relacionados con el embarazo. A 14 de estos casos se les asignó una puntuación de causalidad de DILI definitivo, muy probable o probable y los cinco casos restantes de posible o improbable. El inicio de la DILI ocurrió durante el embarazo en 7 (50%). Trece (93%) casos presentaron lesión hepatocelular. La metildopa fue la causa principal de DILI vinculada con el embarazo. En este estudio no fue posible determinar si la DILI contribuyó a los abortos espontáneos informados.⁹

DILI y COVID-19. El tocilizumab es un fármaco que se ha utilizado en el tratamiento de COVID-19 y se ha relacionado con una leve elevación de aminotransferasa. Kalligeros et al. analizaron a pacientes adultos hospitalizados con COVID-19 confirmada por PCR de enero de 2021 a noviembre de 2021. La lesión hepática se midió por elevación de ALT, AST o bilirrubina total. En 1 409 pacientes hospitalizados consecutivos se identificó a 87 que recibieron tocilizumab. La incidencia de elevación de AST de cualquier grado fue mayor en el grupo de tocilizumab respecto de otro fármaco distinto del tocilizumab (24.1% vs. 13%; $p = 0.015$). En el análisis multivariado, los pacientes que recibieron tocilizumab tenían más probabilidades de mostrar cifras elevadas de ALT o bilirrubina frente a los que no recibieron el fármaco.¹⁰

Financiamiento

No se recibió financiamiento.

Conflicto de intereses

No existe conflicto de intereses en este trabajo.

Referencias

1. Converse E, Stroia A, Gondal AB, et al. Conjugated linoleic acid (CLA), collagen, and hyaluronic acid based weight loss supplement induces hepatotoxicity: a case report [abstract Tu1283]. DDW 2022 [resúmenes aceptados disponibles en página de internet]. Mayo 2022 [citado el 9 de junio de 2022]. Disponible en: <https://eposters.ddw.org/ddw/2022/ddw-2022/355447/>
2. Kiparizoska S, Kimchy A, Johnson-Laghi K, et al. The trend of novel FDA drugs and the occurrence of drug induced liver injury [abstract Tu1284]. DDW 2022 [resúmenes aceptados disponibles en página de internet]. Mayo 2022 [citado el 9 de junio de 2022]. Disponible en: <https://eposters.ddw.org/ddw/2022/ddw-2022/355448/>
3. Haleboua-De Marzio D, Navarro V, Hoofnagle J, et al. Liver injury associated with turmeric - a growing problem: nine cases from the drug-induced liver injury network [DILIN] [abstract EP1206]. DDW 2022 [resúmenes aceptados disponibles en página de internet]. Mayo 2022 [citado el 9 de junio de 2022]. Disponible en: <https://eposters.ddw.org/ddw/2022/ddw-2022/352897/>

4. Karna R, Deliwala SS, Ramgopal B, et al. Combined checkpoint inhibitors (anti-PD-1/PD-L1 plus anti-CTLA4) induced hepatotoxicity: a systematic review and meta-analysis [abstract Mo1113]. DDW 2022 [resúmenes aceptados disponibles en página de internet]. Mayo 2022 [citado el 9 de junio de 2022]. Disponible en: <https://eposters.ddw.org/ddw/2022/ddw-2022/353181/>
5. Timmermann CJ, John N, Auzenne T, et al. Vancomycin induced DRESS syndrome with acute severe hepatitis [abstract Tu1285]. DDW 2022 [resúmenes aceptados disponibles en página de internet]. Mayo 2022 [citado el 9 de junio de 2022]. Disponible en: <https://eposters.ddw.org/ddw/2022/ddw-2022/355449/>
6. Cobb E, Cezar C, Rao S, et al. Severe immune mediated hepatitis: management and outcomes [abstract Tu1282]. DDW 2022 [resúmenes aceptados disponibles en página de internet]. Mayo 2022 [citado el 9 de junio de 2022]. Disponible en: <https://eposters.ddw.org/ddw/2022/ddw-2022/355446/>
7. Chirapongsathorn S, Sukeepaisarnjaroen W, Treeprasertsuk S, et al. Characteristics of drug-induced liver injury in chronic liver disease: results from the THAI association for the study of the liver (THASL) DILI registry [abstract Tu1287]. DDW 2022 [resúmenes aceptados disponibles en página de internet]. Mayo 2022 [citado el 9 de junio de 2022]. Disponible en: <https://eposters.ddw.org/ddw/2022/ddw-2022/355429/>
8. George A, Glover MT, Alayo QA, et al. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) increases drug-induced liver injury or elevated liver enzymes from thiopurine initiation in patients with Crohn's disease [abstract Tu1289]. DDW 2022 [resúmenes aceptados disponibles en página de internet]. Mayo 2022 [citado el 9 de junio de 2022]. Disponible en: <https://eposters.ddw.org/ddw/2022/ddw-2022/355451/>
9. Venturini NJ, Barnhart H, Kleiner D, et al. Pregnancy-associated drug-induced liver injury: a case series from the drug-induced liver injury network [abstract Tu1288]. DDW 2022 [resúmenes aceptados disponibles en página de internet]. Mayo 2022 [citado el 9 de junio de 2022]. Disponible en: <https://eposters.ddw.org/ddw/2022/ddw-2022/355452/>
10. Kalligeros M, Shehadeh F, Kothadia S, et al. Liver injury in hospitalized covid-19 patients treated with tocilizumab [abstract Tu1265]. DDW 2022 [resúmenes aceptados disponibles en página de internet]. Mayo 2022 [citado el 9 de junio de 2022]. Disponible en: <https://eposters.ddw.org/ddw/2022/ddw-2022/355429/>



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



HEPATOLOGÍA

MAFLD y nuevas terapias

R. Moreno-Alcántar

Hospital de Especialidades, CMN SXXI, IMSS, Ciudad de México

Recibido el 8 de junio de 2022; aceptado el 17 de junio de 2022

Introducción

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), o enfermedad del hígado graso relacionado con disfunción metabólica (MAFLD), según una nueva nomenclatura propuesta por un consenso de expertos,¹ es una enfermedad hepática común con un efecto significativo en la salud pública.

Se reconoce que la mayoría de los pacientes presenta esteatosis simple; sin embargo, un subconjunto de enfermos desarrolla inflamación (esteatohepatitis por NAFLD), una forma con el potencial de progresión a fibrosis avanzada, cirrosis y carcinoma hepatocelular.²

La fisiopatología es compleja y tiene una relación con la obesidad-síndrome metabólico y diabetes. El pilar del tratamiento son las modificaciones del estilo de vida; en este sentido, Liu et al.³ realizaron un estudio para identificar publicaciones que notificaran la pérdida de peso entre adultos con NAFLD que reciben atención de hepatología sistemática o intervenciones conductuales para la pérdida de peso. La atención habitual de hepatología no se vinculó con ninguna pérdida de peso significativa. La mayoría de las intervenciones presenciales y telefónicas demostró una pérdida de peso modesta (entre 3% y 5%) o clínicamente significativa ($\geq 5\%$). Se concluyó que las intervenciones exitosas de pérdida de peso para estos pacientes deben incluir cuatro elementos:

fundamentación en un marco teórico o construcción conductual, asesoramiento frecuente, promoción del autocontrol y retroalimentación individualizada, además de énfasis en objetivos específicos de actividad física. A este respecto, el estudio de Gibson et al.⁴ refuerza este punto al revisar retrospectivamente el control de la pérdida de peso en una cohorte de pacientes con NAFLD tratados en un entorno ambulatorio dentro de un sistema de atención médica académico de un solo centro en el cual las intervenciones para la pérdida de peso se agruparon en tres niveles: 1, basado en el consultorio; 2, basado en referencias (es decir, dietista, clínica de pérdida de peso); y 3, intervenciones avanzadas (esto es, medicamentos para perder peso o remisión a cirugía bariátrica). De los 412 pacientes incluidos, el 56% recibió sólo asesoramiento en el consultorio (nivel 1), el 20% se derivó a un dietista o una clínica de pérdida de peso (nivel 2) y el 19% comenzó con un medicamento para perder peso o se derivó a cirugía bariátrica.

Dado que los cambios del estilo de vida son el pilar del tratamiento, pero éstos no muestran muy buenos resultados debido a su laboriosa aplicación, la farmacoterapia se ha convertido en una necesidad en muchos casos y debe estar dirigida a la mejoría del estrés metabólico, la acumulación de grasa hepática y la inflamación/fibrosis.

*Correspondencia de autor: Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, C. P. 06720, Ciudad de México. Tel. 55 5627 6900, ext. 21565. Correo electrónico: rosalba.morenoal@imss.gob.mx (R. Moreno-Alcántar)

Desde hace tiempo, los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona han permanecido en el interés del tratamiento enfocado en suprimir la conversión de la célula hepática estrellada en miofibroblastos hepáticos, con la consecuente disminución de los mediadores inflamatorios. El estudio de Trujillo et al.⁵ tuvo el objetivo de evaluar los efectos de los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona y sus complicaciones adjuntas. Para ello realizaron un análisis retrospectivo (1999-2021) en la base de datos IBM Explorys y encontraron que estos inhibidores produjeron un mayor riesgo de NAFLD, probablemente porque la hipertensión arterial es un factor de riesgo para el desarrollo de NAFLD. Sin embargo, tuvo un componente protector en los pacientes con NAFLD con un menor riesgo de cirrosis, complicaciones de la cirrosis y necesidad de trasplante hepático. Estos datos son consistentes con la teoría de que atenúan la progresión de la fibrosis; los autores concluyeron que se necesitan estudios prospectivos para validar estos resultados.

Por otra parte, en un estudio de fase 2b, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo se exploró el lanifibranor,⁶ que es un agonista pan-PPAR (receptor activado por proliferador de peroxisomas) que modula vías metabólicas, inflamatorias y fibrogénicas clave en la patogenia de la esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

En este protocolo, los pacientes con NASH recibieron 1 200 mg u 800 mg de lanifibranor o placebo una vez al día durante 24 semanas. El criterio principal de valoración fue una disminución de al menos 2 puntos en la puntuación SAF-A (la actividad parte del sistema de puntuación Steatosis, Activity, Fibrosis [SAF] que incorpora puntuaciones para inflamación) sin empeoramiento de la fibrosis. Los puntos finales secundarios incluyeron la resolución de la NASH y la regresión de la fibrosis. Se aleatorizó a 247 pacientes, de los cuales 103 (42%) tenían diabetes mellitus tipo 2 y 188 (76%) fibrosis significativa (moderada) o avanzada.

Los resultados favorecieron las dosis de 1 200 mg y 800 mg de lanifibranor sobre el placebo para la resolución de la NAFLD sin agravamiento de la fibrosis (49% y 39%, respectivamente, vs. 22%), mejoría en el estadio de fibrosis de al menos 1 sin empeoramiento de la NAFLD (48% y 34%, respectivamente, vs. 29%), y resolución de la NASH más mejora de

la etapa de fibrosis de al menos 1 (35% y 25%, respectivamente, vs. 9%). La tasa de abandono por efectos adversos fue inferior al 5%; la diarrea, náusea, edema periférico, anemia y aumento de peso ocurrieron con mayor frecuencia con lanifibranor respecto del placebo. Estos hallazgos respaldan una evaluación adicional del lanifibranor en estudios de fase 3.

Financiamiento

El presente trabajo y la asistencia a la DDW 2022 virtual fueron patrocinados por la Asociación Mexicana de Gastroenterología.

Conflicto de intereses

El autor no tiene conflicto de intereses.

Referencias

1. Eslam M, Sanyal AJ, George J; International Consensus Panel. MAFLD: a consensus driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology* 2020;158:1999-2014.
2. Sanyal AJ, Van Natta ML, Clark J, et al. Prospective study of outcomes in adults with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2021;385:1559-69.
3. Liu KS, Schmitt S, Kanwal F, et al. Behavioral weight loss interventions for patients with NAFLD: a systematic scoping review to increase their understanding and use in research and practice. Sesión de carteles e-poster presentada en: DDW virtual; 2022 mayo 24; Tu1325.
4. Gibson E, Kucharski K, Wu Ch, et al. Low utilization of effective weight loss interventions in patients with NAFLD. Sesión de carteles e-poster presentada en: DDW virtual; 2022 mayo 24; Tu1327.
5. Trujillo S, Saleh S, Walsh E, et al. Are RAS inhibitors the solution for NAFLD? Sesión de carteles e-poster presentada en: DDW virtual; 2022 mayo 24; Tu1326.
6. Francque SM, Bedossa P, Ratziu V, NATIVE Study Group et al. Randomized, controlled trial of the Pan-PPAR agonist lanifibranor in NASH. *N Engl J Med* 2021;385:1547-58.



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



HEPATOLOGÍA

Complicaciones de cirrosis

E. Cerda-Reyes,^{a*} G. E. Castro-Narro^b

^aHospital Central Militar, Ciudad de México

^bInstituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México

Recibido el 9 de junio de 2022; aceptado el 28 de junio de 2022

En la presentación de pósteres distinguidos se presentaron dos trabajos relacionados con la cirrosis y sus complicaciones. La medición del gradiente de presión venosa hepática (cm) como predictor del desarrollo de carcinoma hepatocelular en pacientes con cirrosis hepática fue un estudio retrospectivo en el que se incluyó a pacientes con medición de gradiente venoso hepático sin evidencia de carcinoma hepatocelular (CHC) con tomografía axial computarizada (TC). Éste fue un estudio con 3,687 pacientes con gradiente venoso de presión venosa hepática, de los cuales 699 (18.9%) tenían tomografía por emisión de positrones (PET-TC) y 364 (52.1%) CHC en seguimiento; de éstos, el 83% correspondió a individuos masculinos y se concluyó que el desarrollo de hipertensión portal se correlaciona con el desarrollo de CHC. El gradiente venoso portal mayor de 14.5 mmHg con una elastografía hepática > 29.5 kPa puede ayudar a estratificar a pacientes quienes necesitan más vigilancia y medidas de control, incluida la administración de betabloqueadores no selectivos.¹

Se presentó un estudio sobre la relación del ácido acetilsalicílico con cirrosis hepática y mortalidad intrahospitalaria, un protocolo retrospectivo con pacientes ≥ 65 años que no tomaban tratamiento anticoagulante, y se valoró el riesgo de hemorragia y tromboembolismo en comparación grupos que tomaban y no ácido acetilsalicílico con análisis de

Propensity score de comorbilidades y se observó que el ácido acetilsalicílico reduce el riesgo de trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar (OR, 0.75; IC95%, 0.56-0.92; $p = 0.052$), mortalidad intrahospitalaria (OR, 0.54; IC95%, 0.46-0.63; $p < 0.001$), episodios de descompensación (OR, 0.72; IC95%, 0.67-0.78; $p < 0.001$) sin incremento del riesgo de hemorragia gastrointestinal (OR, 0.54; IC95%, 0.80-1.04; $p = 0.177$), hemorragia del tracto genitourinario (OR, 1.08; IC95%, 0.74-1.56; $p = 0.705$), hemorragia cerebral (OR, 0.73; IC95%, 0.44-1.20; $p = 0.259$) y otros sitios de hemorragia (OR, 0.72; IC95%, 0.4; 5.4-0.95; $p = 0.019$). Se concluyó que los pacientes con cirrosis y que consumen ácido acetilsalicílico tienen una reducción del riesgo de tromboembolismo sin incremento de hemorragia y que la ingestión de ácido acetilsalicílico reduce de la incidencia de muerte intrahospitalaria y aparición de descompensaciones.²

En la sesión de e-posters se presentaron los siguientes trabajos: Importancia clínica del recuento de neutrófilos en líquido ascítico en pacientes cirróticos sin peritonitis bacteriana espontánea (PBE). En este estudio, el objetivo fue identificar los factores de riesgo para el desarrollo de PBE y la mortalidad en pacientes con líquido ascítico con neutrófilos < 250 células/mm³. Se trató de un protocolo retrospectivo de 426 pacientes con cirrosis hepática sometidos a la primera paracentesis estándar de atención en dos

*Correspondencia de autor: Hospital Central Militar. Periférico Blvd Manuel Ávila Camacho s/n, Militar, Miguel Hidalgo, C. P. 11200, Ciudad de México. Tel. 55 3733 9373. Correo electrónico: arieirace@yahoo.com.mx (E. Cerda-Reyes)

grandes centros de atención terciaria entre 2016 y 2020. No se incluyó a aquellos que tenían antecedentes de PBE, ascitis no cirrótica o individuos transferidos a otro centro médico para la continuación de la atención. Los pacientes recibieron seguimiento por el desarrollo de PBE y muerte, que se suspendió en caso de trasplante de hígado, colocación de una derivación portosistémica intrahepática transyugular (TIPS) o alta hospitalaria/muerte. El método de Kaplan-Meier calculó las tasas de eventos y la regresión de Cox determinó los cocientes de riesgos instantáneos (HR) para el riesgo de muerte y el desarrollo de PBE. Como resultados, se incluyó a un total de 426 pacientes (73% hombres y 27% mujeres) con una mediana de edad de 57.8 (intervalo, 20.2-86.5). La etiología de la cirrosis constaba de 280 casos (65.7%) relacionados con alcohol, 89 (20.9%) con VHC, 45 (10.6%) con enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA) y 76 (17.9%) con otras causas. En el análisis univariado, el porcentaje de PMN se vinculó significativamente con un mayor riesgo de muerte (HR, 1.016; $p = 0.000$; y HR, 1.000; $p = 0.000$, respectivamente) y desarrollo de PBE (HR, 1.026; $p = 0.000$; y HR, 1.005; $p = 0.011$, respectivamente). Por cada aumento de 25 unidades en neutrófilos se observó un aumento del riesgo de muerte en un 0.5% ($p = 0.000$) y el desarrollo de PBE en un 13.6% ($p = 0.011$). Las cantidades de neutrófilos establecieron una división en cuatro categorías: < 30 , 30-59, 60-114 y ≥ 115 . La tasa de desarrollo de PBE y muerte aumentó en pacientes con neutrófilos ≥ 115 en comparación con neutrófilos < 115 durante 24 meses ($p = 0.021$ y $p = 0.000$, respectivamente). Se concluyó que el número de PMN se relaciona con el riesgo de muerte y el desarrollo futuro de PBE, incluso en aquéllos con líquido ascítico y PMN < 250 células/mm³ en el momento de la primera paracentesis. De manera específica, este estudio sugiere un valor ligeramente más bajo de neutrófilos > 115 células/mm³ como un umbral diagnóstico potencial para predecir el riesgo de desarrollo de PBE con tasas de mortalidad comparables a las de la población de PBE establecida. Estos resultados pueden ayudar a sugerir nuevos parámetros para el diagnóstico, tratamiento y profilaxis de la PBE en pacientes con cirrosis.³

Las dosis más altas de reemplazo de albúmina durante la lesión renal aguda se vinculan con la supervivencia libre de trasplante en pacientes cirróticos hospitalizados. Éste es un estudio de cohorte retrospectivo de un solo centro de pacientes cirróticos hospitalizados con una lesión renal aguda (LRA) entre 9/2019 y 9/2020. La albúmina total administrada en las 24 h y las 72 h fueron las variables predictoras coprimarias. El criterio principal de valoración fue la supervivencia libre de trasplante a los 60 días. Los resultados se estratificaron por MELD ≥ 25 al ingreso. Se incluyó a 38 pacientes con cirrosis (60% mujeres, 53% relacionado con el alcohol, 74% con MELD ≥ 25). Veinte (53%) fallecieron, cuatro (10%) fueron trasplantados y 14 (37%) estaban vivos sin trasplante a los 60 días del ingreso. Los pacientes que alcanzaron la supervivencia libre de trasplante a los 60 días recibieron significativamente más albúmina dentro de las primeras 24h ($p = 0.029$) y 72 h ($p = 0.029$) de tratamiento. Además, la concentración de albúmina circulante en el tercer día fue un predictor potente de la supervivencia sin trasplante ($p = 0.013$). Estos hallazgos fueron significativos todavía cuando se estratificaron por MELD ≥ 25 , o cuando se analizaron los datos con uso de gramos de albúmina por kilogramo de peso corporal. Estos datos sugieren una relación

dosis-respuesta entre la administración de albúmina dentro de las primeras 72 h y la supervivencia libre de trasplante en pacientes cirróticos hospitalizados por una LRA. En particular, los pacientes que lograron una supervivencia libre de trasplante recibieron albúmina en dosis más altas en las 72 h (media de 243 g) que las recomendadas en la actualidad en las pautas de la sociedad en el mismo periodo de tiempo (1 g/kg hasta 100 g el día 1 y 20 a 40 g por día).⁴

Otro protocolo presentado fue el de Predicción de la histología hepática y los parámetros clínicos de la enfermedad hepática utilizando la medición del gradiente de presión portosistémica guiada por ultrasonido endoscópico: resultados de una experiencia multicéntrica en endohepatología en Estados Unidos. Éste es un protocolo multicéntrico de pacientes sometidos a ultrasonido endoscópico-gradiente de presión portal (USE-GPP) en el estudio de pacientes con enfermedad hepática conocida o sospechada, desde enero del 2020 hasta el presente. Se revisaron la historia clínica electrónica para conocer los datos demográficos del paciente, la gravedad de la enfermedad hepática, los marcadores no invasivos de la enfermedad hepática, incluidos los puntajes APRI, FIB4 y MELD, la elastografía transitoria (ET) y la biopsia hepática. Se compararon gradientes USE-GPP de > 5 y > 10 mmHg con marcadores no invasivos, ET e histología hepática. Se realizaron modelos logísticos univariados y regresión lineal. Se incluyó a 159 pacientes (53.5% de mujeres, edad promedio de 56) de seis instituciones. Hasta 88/159 (55.3%) fueron de clase A de Child-Pugh. Se logró el éxito técnico en 156 pacientes (98.1%) con dos (1.2%) efectos adversos relacionados con el procedimiento (sangrado posterior a la biopsia hepática). La media de GPP fue de 5.73 (intervalo, 0-26 mmHg) y 67 (43%) pacientes tenían un gradiente de GPP > 5 mmHg. Se midieron los GPP medios más altos en pacientes con características clínicas de hipertensión portal, incluidas várices esofágicas (11 mmHg vs. 2.75 mmHg, $p < 0.01$), gastropatía hipertensiva portal (10.5 mmHg vs. 4.3 mmHg, $p < 0.01$) y trombocitopenia (8.27 mmHg vs. 3.99 mmHg; $p \leq 0.01$). La histología concurrente estuvo disponible en 78 pacientes (49%). Los pacientes con GPP > 5 (en comparación con < 5 mmHg) tenían seis veces más probabilidades de tener fibrosis avanzada en la histología (estadio 3 o 4; OR, 6.043; IC95%, 1.797-22.582). El GPP se correlacionó bien con las puntuaciones utilizadas con frecuencia para la enfermedad hepática, incluidos FIB-4 ($R = 0.484$; $p < 0.01$), APRI ($R = 0.30$; $p = 0.0003$) y MELD ($R = 0.28$; $p = 0.006$). El GPP no se correlacionó con ET ($R = 0.005$; $p = 0.54$). De los 39 pacientes que tenían GPP, ET y biopsia hepática concomitantes, en 19 pacientes (48.7%) la GPP < 5 mmHg caracterizó con precisión a los pacientes con fibrosis en estadios 0, 1 o 2, mientras que la ET fue falsopositiva. Cinco pacientes (6.4%) sin marcadores clínicos de enfermedad hepática tenían GPP > 5 mmHg e histología avanzada en la biopsia. Se concluyó que el USE-GPP es técnicamente factible y seguro entre endoscopistas capacitados para la evaluación de pacientes con enfermedad hepática. El USE-GPP demuestra una sólida correlación con los parámetros clínicos de hipertensión portal y la evidencia histológica de fibrosis avanzada. Además, puede ser un indicador más sensible de enfermedad hepática avanzada que las pruebas no invasivas actuales.⁵

La rifaximina con lactulosa es más eficaz que la lactulosa sola para la reducción del riesgo de recurrencia de la

encefalopatía hepática manifiesta (EHM) es un análisis de subgrupos de acuerdo con la cirrosis viral o alcohólica. Este trabajo agrupó los datos de un estudio de fase 3, doble ciego, y uno de fase 4 abierto en adultos con cirrosis y antecedentes de encefalopatía hepática manifiesta durante los seis meses anteriores, pero hoy día en remisión de EHM (puntuación de Conn ≤ 1). En el estudio de fase 3 se administró rifaximina (550 mg dos veces al día) con lactulosa opcional (ajustada a 2 o 3 deposiciones blandas/día); el brazo del estudio de fase 4 incluido en este análisis fue rifaximina + lactulosa. La eficacia y la seguridad se evaluaron en la población con intención de tratar (pacientes que recibieron ≥ 1 dosis del medicamento del estudio). Los pacientes se agruparon según fuera la causa de la cirrosis: hepatitis viral sola o alcohol solo. La eficacia incluyó el tiempo hasta el inicio de un episodio de EHM (puntuación de Conn ≥ 2) y el tiempo hasta la primera hospitalización relacionada con encefalopatía hepática (EH).

Se obtuvieron los siguientes resultados: se incluyó a 139 pacientes en el subgrupo de etiología viral (rifaximina + lactulosa [n = 81]; lactulosa sola [n = 58]); las puntuaciones medias (desviación estándar [DE]) del modelo para la enfermedad hepática en etapa terminal (MELD) fueron de 12.5 ± 3.4 y 13.3 ± 3.8 , respectivamente. Se incluyó a un total de 81 pacientes en el subgrupo de causa alcohólica (rifaximina + lactulosa [n = 44]; lactulosa sola [n = 37]); las puntuaciones MELD medias (DE) fueron de 13.0 ± 4.0 y 12.2 ± 4.1 , respectivamente. En el subgrupo de etiología de hepatitis viral, menos pacientes que recibieron rifaximina + lactulosa tuvieron un episodio de EHM en comparación con la lactulosa sola durante un periodo de seis meses (18.5% vs. 53.4%; $p < 0.0001$), con rifaximina + lactulosa que redujo el riesgo de EHM respecto de la lactulosa sola en un 72% (índice de riesgo [HR], 0.28; IC95%, 0.15-0.52). Además, en este subgrupo, la rifaximina + lactulosa redujo el riesgo de hospitalización relacionada con la EH en un 62% en comparación con la lactulosa sola (HR, 0.38; IC95%, 0.17-0.89; $p = 0.02$). En el subgrupo de etiología alcohólica, menos pacientes que recibieron rifaximina + lactulosa tuvieron un episodio de EHM en comparación con lactulosa sola durante un periodo de seis meses (13.6% vs. 40.5%; $p = 0.01$), con rifaximina + lactulosa que redujo el riesgo de EHM frente a la lactulosa sola en un 69% (cociente de riesgos instantáneos [HR], 0.31; IC95%, 0.12-0.79). En este subgrupo no hubo diferencias significativas entre los grupos en el tiempo hasta la

primera hospitalización relacionada con la EH (HR, 0.34; IC95%, 0.09-1.38; $p = 0.11$). La rifaximina + lactulosa fue bien tolerada en ambos subgrupos y se concluyó que la combinación de rifaximina + lactulosa fue más eficaz que la lactulosa sola para reducir el riesgo de recurrencia de EHM en pacientes con cirrosis de etiología viral o alcohólica y antecedentes de EHM.⁶

Financiamiento

No se contó con financiamiento.

Conflicto de intereses

Los autores no tienen conflicto de intereses.

Referencias

1. Teyethia HV, Bharadwaj A, Kumar G, et al. Baseline hepatic venous pressure gradient (HVPG) predicts subsequent development of hepatocellular carcinoma patients with liver cirrhosis the higher we start the worse we end! Sesión de carteles distinguidos presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. Sa1461.
2. Sato S, Schembhi M, Rozensheteyn F, et al. Association of aspirin with liver cirrhosis and in-hospital mortality. Sesión de carteles distinguidos presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. Sa1451.
3. Dawit I, Lee V, Lehoang D, et al. Clinical significance of ascitic fluid neutrophil count in cirrhosis patients without spontaneous bacterial peritonitis (SBP). Sesión de carteles presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. Sa1442.
4. Scherer AN, Luther J, Mchenry SA, et al. Higher doses of albumin replacement during acute kidney injury is associated with transplant-free survival in hospitalized cirrhotic patients. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. Sa1445.
5. Monachese M, Kolb JM, Chang KJ, et al. Prediction of liver histology and clinical parameters of liver disease using EUS guided portosystemic pressure gradient measurement: results from a us multi-center endohepatology experience. Sesión de trabajos libres orales presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. 85.
6. Bajaj JS, Sanyal AJ, Sundaram V, et al. Rifaximin plus lactulose is more efficacious than lactulose alone for risk reduction of overt hepatic encephalopathy recurrence: a subgroup analysis by viral or alcohol cirrhosis etiology. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. Sa1457.



HEPATOLOGÍA

Lo mejor de trasplante hepático clínico

G. E. Castro-Narro,* V. A. Cortés-Mollinedo

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

Recibido el 6 de junio de 2022; aceptado el 28 de junio de 2022

El impacto de la diabetes mellitus (DM) preoperatoria en el pronóstico postrasplante hepático de pacientes con esteatohepatitis no alcohólica (NASH): estudio de la base de datos de trasplante hepático de EE. UU. (UNOS)

Objetivo: Evaluar la DM como factor de riesgo en pacientes trasplantados hepáticos.

Método: Se trató de una cohorte retrospectiva de 2005 a 2019 con pacientes con NASH sometidos a trasplante hepático ortotópico (THO) y se excluyó a los individuos < 18 años y donantes vivos o con trasplante dual. Se crearon dos grupos: con y sin DM pre-THO. Se realizó análisis de regresión de Cox para mortalidad.

Resultados: Se incluyó a 14,575 receptores (6,324 DM). La mediana de seguimiento fue de tres años. Los DM fueron mayores (59-54 años) con mayor índice de masa corporal (31-30 kg/m²), menor probabilidad de diagnóstico simultáneo: hepatitis B (4%-5.47%) y enfermedad hepática alcohólica (27%-34%). Parámetros bioquímicos: > creatinina (1.65-1.54 mg/dl), < INR (1.93-2.18), bilirrubina total (8.3-10.9 mg/dl) < MELD (22.9-24.9). La DM se relacionó con mayor mortalidad cardíaca (1.21; IC95%, 1.02-1.42), renal (1.39; IC95%, 1.03-1.88), y menor por rechazo (0.46; IC95%, 0.24-0.87).

Conclusiones: La presencia de DM pre-THO se acompañó de mortalidad por todas las causas, cardiovascular y renal, lo

cual justifica mejorar parámetros metabólicos y sensibilidad a la insulina antes del THO.¹

El nivel y tiempo de la elevación de la fosfatasa alcalina (FA) se asocia a mayor riesgo de muerte, THO y descompensación hepática en pacientes con colangitis biliar primaria (CBP)

Objetivo: Determinar si los valores y el tiempo de FA elevada predicen descompensación hepática, THO o muerte.

Métodos: Se incluyó una cohorte retrospectiva (7/2016-12/2020). Se analizó una supervivencia según fueran el valor y el tiempo que la FA permaneciera elevada. La elevación fue 1.0x, 1.2x, 1.5x y 1.67x del límite superior de normalidad (LSN) = 120 U/L.

Resultados: Se incluyó a 2,379 pacientes (85% mujeres), con edad media de 63 años, 11% con cirrosis, 7% con NASH. El seguimiento fue de 2.4 años (1.2-4.2), 73% con ácido ursodesoxicólico. Se midió la FA siete veces en el seguimiento, 53% superó el LSN 1.0x y 19% 1.67x.

Conclusiones: El riesgo de desenlaces negativos (DN) fue proporcional a una mayor FA por más tiempo. Un nivel de 1x por dos años (25%) de DN registró 1.2x (27%), 1.5x (50%) y 1.67x (51%). Se debe valorar iniciar el tratamiento de CBP de segunda línea oportunamente para disminuir la DN.²

*Correspondencia de autor: Vasco de Quiroga 15, Col. Belisario Domínguez, sección 16, Delegación Tlalpan, C. P. 14080, Ciudad de México. Tel. 55 5405 3670. Correo electrónico: gracastron@hotmail.com (G. E. Castro-Narro)

Impacto de factores socioeconómicos en el desenlace post-THO de pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC)

Objetivos: Caracterizar las relaciones entre factores socioeconómicos y desenlaces post-THO en pacientes con CHC.

Métodos: Cohorte retrospectiva seguida de enero de 2005 y diciembre de 2020. Se incluyó a receptores con CHC de donantes fallecidos. El análisis de supervivencia se realizó mediante curvas de Kaplan-Meier y regresión multivariada proporcional de Cox para razones de riesgo.

Resultados: Se incluyó a 23,641 pacientes (77% hombres), 17,204 (56%) con seguro privado y 10,267 (33.5%) con ingresos económicos, 65.7% caucásicos, 9.3% afroamericanos, 7.3% asiáticos y 17.8% otras. El seguro privado, en comparación con el público, presentó una mayor supervivencia post-THO (1 año: 91.4%-90.2%; 5 años: 76%-71.8%; 10 años: 60.7%-55.2%). Los mayores ingresos, respecto de ninguno, mostraron una mayor supervivencia (1 año: 92.5%-90.1%; 5 años: 77.7%-72.4%; 10 años: 63.6%-55.9%).

Conclusiones: Los factores socioeconómicos influyen en los desenlaces post-THO en pacientes con CHC; aquellos con seguro privado e ingresos tuvieron mayor supervivencia a uno, cinco y 10 años.³

Mayor mortalidad en lista de espera (LE) entre los pacientes con enfermedades hepáticas autoinmunes bajo el sistema de asignación MELDA-NA

Objetivos: Determinar las diferencias en mortalidad en LE para pacientes con enfermedades hepáticas autoinmunitarias en la era MELDA-NA en comparación con otras etiologías.

Métodos: Cohorte retrospectiva de 2016 a 2019 de pacientes en LE para THO; se excluyó a los individuos < 18 años, donantes vivos, trasplantes de múltiples órganos, insuficiencia hepática aguda, THO previo y puntos de excepción. Se investigó mortalidad en LE (muerte o retiro de LE por deterioro clínico).

Resultados: 36,537 pacientes: 1,301 (4%) con hepatitis autoinmunitaria (HAI); 1,203 (3%) con CBP; 1,658 (5%) con colangitis esclerosante primaria; 983 (3%) con virus de hepatitis C (VHC); 12,890 (35%) con alcohol y 9,470 (26%) con NASH. Los pacientes con HAI tuvieron un mayor riesgo de retirarse de LE por muerte o deterioro clínico (1.37; IC95%, 1.08-1.72).

Conclusiones: Las políticas de excepción de MELD reducen la mortalidad en LE entre otras etiologías. Puede ser útil reevaluar asignar puntos de excepción MELD para las causas autoinmunitarias.⁴

Evaluación longitudinal de la respuesta serológica después de tres dosis de la vacuna contra SARS-CoV-2 ARNm en receptores de THO

Objetivos: Evaluar la respuesta serológica longitudinal de la segunda a la tercera dosis de la vacuna RNAm SARS-CoV-2 en receptores de THO.

Métodos: Cohorte prospectiva de pacientes post-THO que recibieron las vacunas Pfizer o Moderna en dos dosis con un intervalo de tres a cuatro semanas y una tercera dosis después de la aprobación de los *Centers for Disease Control and Prevention* en agosto de 2021. Se realizaron títulos de IgG de espiga semicuantitativa e IgG de nucleocápside entre 30 y 75 días después de la segunda dosis. Se revisaron los títulos 14 días después de la tercera dosis.

Resultados: Entre los 48 receptores incluidos, la seropositividad para el spike Ab aumentó de 48% después de la segunda

dosis a 81% después de la tercera (69% tenía título Ab de gran elevación). Los receptores que permanecieron seronegativos después de tres dosis tuvieron concentraciones mínimas medias de tacrolimus significativamente más altas (7.6 a 5.9).

Conclusión: Es eficaz una tercera dosis de la vacuna de RNAm SARS-CoV-2 en los receptores de THO.⁵

Respuesta serológica a las vacunas contra el SARS-COV2 en pacientes con THO

Objetivos: Evaluar la respuesta humoral a las vacunas COVID-19 en receptores de THO.

Métodos: Cohorte prospectiva (02-09 del 2021). Se incluyó a 187 participantes (133 THO, 54 controles). Participaron aquellos con esquema de vacunación completo y se tomaron muestras después de 15 días de las dosis completas.

Resultados: Respuesta humoral THO: 89.2% con Pfizer-BioNTech, 60% con Oxford-AstraZeneca, 76.9% con Sinovac, 55.6% con Cansino, 68.2% con Sputnik-V y 100% con Moderna. En los controles, Cansino mostró una respuesta de 75%; las demás 100%.

Conclusión: La respuesta serológica a las vacunas contra COVID-19 en post-THO es menor que en controles sanos (549-3 450 UA/mL).⁶

Impacto de la infección por SARS-CoV-2 en los receptores de THO. Reporte de una cohorte mexicana

Objetivos: Describir los desenlaces en receptores de THO con COVID-19.

Métodos: Se incluyó a receptores de THO > 18 años con COVID-19 confirmados por RT-PCR (marzo de 2020-noviembre de 2021) y se obtuvieron datos demográficos, comorbilidades, indicación, disponibilidad de camas en terapia Intensiva (TI) y mortalidad.

Resultados: Se incluyó a 112 receptores (51% mujeres) y las causas predominantes fueron autoinmunitaria (32%), VHC (30%), NASH (21%), cirrosis por alcohol (4%) y otras (13%). Estaba vacunado hasta 50.8%. Los pacientes vacunados en comparación con los no vacunados presentaron menor indicación de TI y enfermedad grave (6-18); en mortalidad no hubo diferencias, aunque la mortalidad global (6.2%) fue inferior a la registrada en otras cohortes de post-THO.

Conclusiones: Se encontró reducción significativa en casos graves entre pacientes vacunados; se debe alentar y garantizar vacunación en post-THO.⁷

Eficacia de los agonistas de los receptores GLP-1 (GLP-1RA) e inhibidores SGLT-2 (SGLT-2i) para el tratamiento de la diabetes tipo 2 en receptores de trasplante hepático

Objetivos: Investigar la eficacia y la seguridad de GLP-1RA y SGLT-2i en post-THO con DM.

Métodos: Estudio retrospectivo de receptores de THO (1990-2021). Se incluyó a trasplantados adultos con diabetes preexistente o diabetes *de novo* con GLP-1RA o SGLT-2i durante al menos tres meses. Los parámetros metabólicos y clínicos se documentaron a los tres, seis, 12, 18 y 24 meses posteriores al inicio de los medicamentos. También se registraron efectos adversos.

Resultados: se incluyeron 122 THO en total con una media de 10 años de trasplante (0-28 años). Se iniciaron con un GLP-1RA de 32, 78 con SGLT-2i y 12 con ambos. Los valores de Hb1Ac, tasa de filtración glomerular y concentraciones de tacrolimus se mantuvieron similares a tres, seis, 12, 18 y

24 meses entre los tres grupos. No se encontró aumento significativo de los resultados adversos entre los tres grupos. El tratamiento combinado presentó disminución de AST y ALT a los seis meses en los pacientes con hígado graso y también presentaron pérdida de peso en comparación con la monoterapia.

Conclusiones

GLP-1RA y SGLT-2i son seguros de usar en receptores de THO. El tratamiento combinado puede ser más eficaz que el tratamiento con un solo agente para dirigirse al NASH en receptores de THO con DM. Se requieren más estudios para evaluar la seguridad y la eficacia a largo plazo de estos agentes en pacientes con THO.⁸

Financiamiento

Los autores no recibieron financiamiento.

Conflicto de intereses

Ponentes de Gilead, Eisai, Medix, Grifols y GSK.

Referencias

1. Lee DU, Jung D, Lee KJ, et al. The clinical implication of preoperative diabetes on the post-Liver transplant prognosis of patients with nonalcoholic steatohepatitis: Study of US liver transplant database [abstract]. DDW 2022 [resúmenes aceptados disponibles en página de internet]. Mayo 2022 [citado el 31 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://eposters.ddw.org/ddw/2022/ddw-2022/352908/>
2. Ritter TE, Hanson C, Fernandes C, et al. Duration and degree of alkaline phosphatase elevation is associated with significantly increased risk of death, liver transplant and hepatic decompensation in patients with primary biliary cholangitis [abstract]. DDW 2022 [resúmenes aceptados disponibles en página de internet]. Mayo 2022 [citado el 31 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://eposters.ddw.org/ddw/2022/ddw-2022/354822/>
3. Huang DC, Yu R, Algahtani SA, et al. The lasting impact of socioeconomic factors on post-liver transplant outcomes in patients with hepatocellular carcinoma [abstract]. DDW 2022 [resúmenes aceptados disponibles en página de internet]. Mayo 2022 [citado el 31 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://eposters.ddw.org/ddw/2022/ddw-2022/353771/>
4. Goyes D, Barba R, Medina-Morales E, et al. Higher waitlist mortality among patients with autoimmune liver diseases under the MELD-Na allocation system [abstract]. DDW 2022 [resúmenes aceptados disponibles en página de internet]. Mayo 2022 [citado el 31 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://eposters.ddw.org/ddw/2022/ddw-2022/354824/>
5. Gandle C, Abrams D, Cholankeril R, et al. Longitudinal assessment of serological response after three doses of SARS-COV-2 mRNA vaccine in liver transplant recipient [abstract]. DDW 2022 [resúmenes aceptados disponibles en página de internet]. Mayo 2022 [citado el 31 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://eposters.ddw.org/ddw/2022/ddw-2022/355432/>
6. Toapanta-Yanchapaxi L, Chiquete E, Àvila-Rojo E, et al. Serological response to SARS-COV-2 vaccines in liver transplant patients [abstract]. DDW 2022 [resúmenes aceptados disponibles en página de internet]. Mayo 2022 [citado el 31 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://eposters.ddw.org/ddw/2022/ddw-2022/355434/>
7. Azamar-Llamas D, Arenas-Martínez J, García-Cedillo M, et al. Impact of ARS-Cov-2 Infection on recipients of Liver Trasplant. Report of a Mexican Cohort [abstract]. DDW 2022 [resúmenes aceptados disponibles en página de internet]. Mayo 2021 [citado el 31 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://eposters.ddw.org/ddw/2022/ddw-2022/353426/>
8. Azhie A, Gupta S, Misra S, et al. Efficacy of GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes in liver transplant recipients [abstract]. DDW 2022 [resúmenes aceptados disponibles en página de internet]. Mayo 2021 [citado el 31 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://eposters.ddw.org/ddw/2022/ddw-2022/353424/>



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



HEPATOLOGÍA

Hepatología pediátrica

J. Flores-Calderón

Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México

Recibido el 27 de mayo de 2022; aceptado el 21 de junio de 2022

Se revisaron los trabajos presentados en la DDW 2022, el Congreso Mundial de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN/NASPGHAN) 2021 y el Congreso de la Sociedad Americana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica del 2021, relacionados con enfermedades hepáticas en pediatría; se seleccionaron los de mayor utilidad clínica.

En la actualidad es importante conocer el efecto del SARS-CoV-2 en niños con enfermedad hepática crónica (EHC). En un estudio multicéntrico en el que se incluyeron 73 casos (edad media de 9 años), con síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus con EHC, se encontró que los síntomas principales en el 50% de los casos fueron fiebre y fatiga, seguidos de síntomas respiratorios; en un 7% hubo insuficiencia hepática aguda. Requirió hospitalización el 65% (cuidados intensivos en 26%, con ventilación asistida en 12%). Durante la evolución sufrieron descompensación hepática < 12% e insuficiencia hepática aguda sobre crónica en 4.1%. A diferencia de los niños sin comorbilidades, dos terceras partes de los niños con EHC y SARS-CoV-2 requieren hospitalización; fallece el 4%.¹

En la edad pediátrica, una entidad poco caracterizada es la falla hepática aguda sobre crónica (FHAC), que debe considerarse cuando existe un deterioro agudo de la función hepática, en pacientes con una EHC preexistente, por lo

regular relacionada con un episodio precipitante y con una alta mortalidad.² Con el fin de caracterizar a la FHAC se condujo un estudio retrospectivo en el que se analizaron casos de niños con EHC, incluidos aquellos con falla intestinal vinculada con enfermedad hepática (FIVEH) que satisficieron los criterios de la Fundación Europea para el Estudio de la Falla Crónica Hepática. Se incluyeron 24 casos con EHC de diferentes orígenes en un periodo de 20 años; se compararon los datos entre los fallecidos y los vivos. Se calculó la calificación CLIF-C-ACLF³ (puntuación para predecir la mortalidad a corto plazo) al ingreso y al momento del trasplante hepático (TH) o muerte. Los episodios precipitantes fueron: sepsis por gramnegativos en 11 casos (46%), sepsis por grampositivos en 8 (33%), estos últimos fallecidos todos, hemorragia digestiva en 4 (17%) y sangrado posterior a biopsia hepática en 1 (4%). Al comparar los datos clínicos, bioquímicos y terapéuticos entre los sobrevivientes y los fallecidos se identificaron encefalopatía hepática en 17% contra 50% ($p = 0.34$), valores séricos de creatinina de 1.13 mg/dl contra 2.48 mg/dl ($p = 0.06$), uso de vasopresores en 17% contra 95% ($p = 0.008$), ventilación asistida en 50% contra 94% ($p = 0.04$), respectivamente. Todos los que sobrevivieron se sometieron a trasplante hepático y 3 de 18 fallecieron. Al comparar la puntuación promedio CLIF-C-ACLF al ingreso no hubo diferencias entre ambos

Correspondencia de autor: Miguel Laurent 1360, Col. Letrán Valle, C. P. 03650, Ciudad de México. Tel. 55 3935 3140. Correo electrónico: judithflores1@hotmail.com (J. Flores-Calderón)

grupos, pero al momento del TH o muerte se encontró en los que fallecieron un puntaje mayor, 43 contra 37 ($p = 0.1$). La mortalidad fue del 75%, con un mayor puntaje CLIF-C- ACLF en un tiempo < 30 días, en relación con los que sobrevivieron. En este estudio se concluyó que los niños más vulnerables son aquellos con FIVEH en los que el factor precipitante fue la infección con una alta mortalidad.⁴

En niños con EHC, uno de los factores importantes para el pronóstico es determinar el grado de fibrosis. La biopsia hepática es la norma de referencia; sin embargo, no está exenta de complicaciones y por ello se han buscado marcadores de fibrosis hepática no invasivos. Con el objeto de determinar la capacidad de las pruebas APRI y la elastografía (SWE) para detectar fibrosis en una cohorte pediátrica se estudió a niños con EHC de diferentes causas. Se analizaron 191 biopsias hepáticas de 173 niños con edad promedio de 7.4 años (0.5-269 meses). Se obtuvieron 191 determinaciones de APRI y 74 elastografías. El grado de fibrosis se evaluó mediante el estadio de Ishak (0-6) y se compararon con los resultados de APRI $[(AST/plaquetas (10^9/L)] \times 100$ y con la elastografía (SWE) (kPc). No tuvieron fibrosis 47 (24.6%) y el grado de fibrosis fue: estadio 1 en 27 (14.1%), estadio 2 en 13 (6.8%), estadio 3 en 7 (3.7%), estadio 4 en 7 (3.7%), estadio 5 en 12 (6.3%) y estadio 6 en 78 (40.8%) de los casos. Al comparar el estadio de fibrosis con Ishak ≥ 3 con APRI (valor de corte, 0.57) se identificó una AUROC de 0.79 y con Ishak ≥ 4 una AUROC de 0.81. Al comparar los valores de Ishak ≥ 3 y Ishak ≥ 4 con la elastografía (valor de corte, 7.95 kPa), la AUROC fue de 0.83 para ambos. Estos resultados mostraron que la evaluación de fibrosis con APRI o por elastografía (SWE) puede utilizarse en niños con diferentes EHC y con ello decidir una biopsia o indicarla para vigilar la progresión durante el seguimiento.⁵ La endoscopia es un método que confirma la presencia de várices esofágicas (VE), pero es un estudio invasivo y por ello se han estudiado predictores clínicos para la detección de VE. Se presentó un trabajo con el fin de determinar datos clínicos y de laboratorio predictores de VE. Se incluyó a 76 niños (edad media, 9.6 ± 3.5 años) con EHC en 60% y con HTP extrahepática en 40% casos. La endoscopia reconoció en 77.6% de los casos várices esofágicas GI y GII. Los predictores y resultados para determinar la presencia de várices no invasivas fueron la relación plaquetas/*score Z* de bazo (PLT/SZB) (AUROC, 0.88; IC95%, 0.81-0.96), relación de cuenta de plaquetas/tamaño del bazo (PLT/TB) (AUROC, 0.86; IC95%, 0.77-0.94), tamaño del bazo (AUROC, 0.83; IC95%, 0.73-0.94), SZ del tamaño del bazo (AUROC, 0.82; IC95%, 0.76-0.93) y cuenta plaquetaria (AUROC, 0.79; IC95%, 0.67-0.90). El análisis de regresión logística para predecir la presencia de várices mostró que una cuenta de plaquetas $< 117\ 000$ tiene 16 veces más posibilidad de tener VE; así como la relación $PLT/SZB < 38$ (OR, 15.5; $P = 0.006$), y la relación $PLT/TB < 1$ (OR, 18.3; $p = 0.016$). Una cuenta baja de plaquetas, el *score Z* del tamaño de bazo y la relación entre ambos pueden predecir la presencia de várices y ayudar a seleccionar los casos para endoscopia.⁶

La colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP) se presenta por mutaciones en los genes del sistema del transporte canalicular de los hepatocitos, lo que da lugar a alteraciones en el flujo biliar y valores séricos elevados de ácidos biliares (AB); la consecuencia es colestasis crónica, daño progresivo hepático y desnutrición. Una manifestación importante es el prurito que puede ser intratable.⁷ En la actualidad, el

odevixibat, un inhibidor del transporte de ácidos biliares a nivel ileal, se ha probado para controlar el prurito en niños. En la DDW 2022 se presentaron los resultados de los estudios clínicos PEDFIC 1 (48 semanas de tratamiento) y PEDFIC 2 (con un corte a las 37 semanas, 1-108 semanas), que incluyó a un total de 77 niños con CIFP. En el estudio PEDFIC 1 recibieron placebo 19 casos que posteriormente se inscribieron en el estudio PEDFIC 2 para recibir tratamiento y 49 odevixibat; de estos últimos, se asignaron al segundo estudio 34 pacientes más 16 nuevos casos. Todos recibieron odevixibat (120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$). Entre la evaluación basal y el final del seguimiento se observó una disminución de los niveles de AB (250 $\hat{1}/4\text{mol}/\text{L}$ vs. 213 $\hat{1}/4\text{mol}/\text{L}$) en todos los pacientes tratados, mejoría en el prurito con una calificación de 2.9 contra 1.4 (escala PRUCISION; intervalo, 0-4), aumento en la talla (*score Z* de talla, 1.9 vs. -0.8) e incremento del peso (*score Z* de peso, -1.1 vs. 0.0); en alrededor del 50% mejoró el patrón de sueño. En niños con CIFP, el tratamiento con odevixibat más allá de 48 semanas es bien tolerado con efectos significativos sobre el valor de los AB séricos, la intensidad del prurito, del crecimiento y los parámetros de sueño.⁸

Conclusiones

- En niños con EHC, la infección por SARS-CoV-2 ocasiona descompensación hepática y requiere hospitalización un 65% y cuidados intensivos menos del 20%, con una mortalidad de 4%.
- La FHAC es una entidad poco frecuente en niños, con alta mortalidad dentro del primer mes iniciados los síntomas; el principal factor desencadenante es la sepsis.
- En niños con EHC, los marcadores no invasivos (APRI y SWE) son útiles para la evaluación de fibrosis hepática avanzada y se correlacionan con los hallazgos en la biopsia hepática.
- La cuenta plaquetaria, el tamaño del bazo y la relación entre ambos son métodos no invasivos útiles para predecir la presencia de VE.
- El odevixibat ha mostrado ser útil para el control del prurito en niños con CIFP.

Financiamiento

No se recibió financiamiento relacionado con este escrito.

Conflicto de intereses

El autor no tiene conflicto de intereses en este trabajo.

Referencias

1. Kehar M, Ebel N, Ng V, et al. The impact of SARS-CoV2 infection in children with liver disease: an international observational registry study. [abstract]. J Pediatr Gastroenterol Nutri 2021;73(1 Suppl):S50-1.
2. Islek A, Tunggor G. Acute-on-chronic liver failure in children. [abstract]. World J Hepatol 2021;13(10 Suppl.):1289-98.
3. Jalan R, Saliba F, Pavesi M, et al. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on chronic liver failure. [abstract]. J Hepatol 2014;61(5 Suppl.):1038-47.
4. Singh H, Kelgeri Ch, Passingham Ch, et al. Acute on chronic liver failure, an infrequent paediatric entity: a 20-year retros-

- pective review of a tertiary liver center. [abstract]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2021;72(1 Suppl):S871-2.
5. Beime J, Gonschorek M, Alt S, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis in children using AST-to-platelet ratio index and shear-wave elastography. [abstract]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2021;72(1 Suppl):S 930.
 6. Akter H, Bazlul-Karim ASM, Mazumder MW, et al, H-eP-008 Clinical and laboratory predictors of oesophageal varices in paediatric patients with portal hypertension. [abstract]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2021;72(1 Suppl):S 903-4.
 7. Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. [abstract]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012;36(Suppl 1):S26-35.
 8. Thompson RJ, D'Antiga L, Gonzales E, et al. Odevixibat therapy improves clinically meaningful endpoints in children with progressive familial intrahepatic cholestasis: data from the PEDFIC 1 and PEDFIC 2 trials. Sesión de carteles e-poster presentada en: DDW virtual; 2022 mayo 21-23; EP1231.