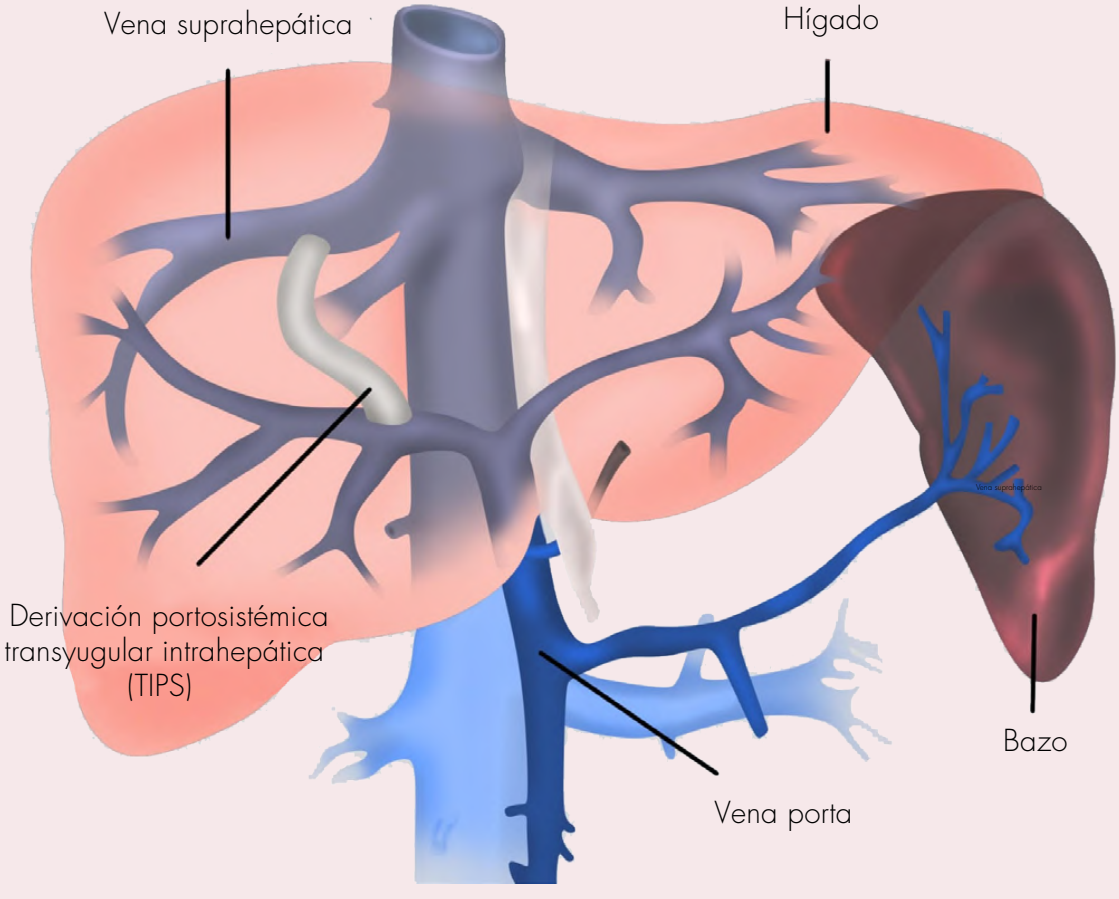
Volumen 5 · Número 1 · Ene-Abr 2024
ISSN 2711-2330 · ISSN-e 2711-2322

HEPATOLOGÍA

Revista de la Asociación Colombiana de Hepatología



HEPATOLOGÍA
Revista de la Asociación Colombiana de Hepatología

Volumen 5 · Número 1 · Ene-Abr 2024
ISSN 2711-2330 · ISSN-e 2711-2322

Tabla de contenido | *Contents*

Editorial | *Editorial*

La piel como reflejo de trastornos hepáticos subyacentes | *The skin as a reflection of underlying liver disorders* 11
Juan Carlos Restrepo-Gutiérrez

Artículos de revisión | *Review articles*

Manifestaciones dermatológicas de la cirrosis hepática: revisión de la literatura | *Dermatological manifestations of liver cirrhosis: review of the literature* 13
Jhon Edwar García-Rueda, Laura Jaramillo-Santacoloma, Karen Yohana García-Rueda, Angélica María Bermúdez-Flórez, Jorge Alejandro Pamplona-Tobón

Manifestaciones cutáneas comunes de las principales enfermedades hepáticas | *Common cutaneous manifestations of major liver diseases* 25
Yesica María Gallo-Puerta, Laura Valentina Gómez-Galvis

TIPS en pacientes cirróticos con trombosis venosa portal: una revisión de la literatura | *TIPS in cirrhotic patients with portal vein thrombosis: A review of the literature* 34
Mateo Valencia-Carrasquilla, Valentina Aristizábal-Montoya, Felipe Guerrero-Pérez, Eliana Palacio-Sánchez, Octavio Muñoz-Maya

Albúmina en cirrosis: perspectiva inflamatoria | *Albumin in cirrhosis: inflammatory perspective* 48
Lina Paola Tovar-Díaz

Artículos originales | *Original articles*

Efecto del confinamiento por COVID-19 en la prevalencia de enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica | *Effect of COVID-19 lockdown on the prevalence of metabolic dysfunction associated steatotic liver disease* — 62
Iván Mauricio Villamil-Morales

Aplicabilidad del índice de fragilidad hepática en pacientes cirróticos evaluados para trasplante | *Applicability of the liver frailty index in cirrhotic patients evaluated for transplantation* — 75
Matías García-Caraballo, María Gimena Hughes-López, Tatiana Ipar-De Giorgi, Mercedes Ksiazenicki-Ruiz, Gonzalo Lafourcade-Luna, Adriana Belém Osores-Masanttes, Martín Elizondo-Barceló, Rodrigo Sosa-Rodríguez, Marcelo Valverde-Gómez, Solange Gerona-Sangiovanni

Cohorte descriptiva de pacientes adultos con hipertensión portal en una institución de tercer nivel en Colombia | *Descriptive cohort of adult patients with portal hypertension at a tertiary care institution in Colombia* — 87
Christian Melgar-Burbano, María Paz González-Ovalle, Ana María Muñoz-Restrepo, Lina María Leiva-Panqueva, David Camilo Izquierdo-Córdoba, Jennifer Nathalia Navia-Fernández, Liam Maximiliano Pinto-Aguilera

Caracterización clínico-epidemiológica de pacientes con enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica previa al trasplante en un hospital de cuarto nivel | *Clinical-epidemiological characterization of patients with steatotic liver disease associated with metabolic dysfunction prior to transplantation in a fourth level hospital* — 97
Víctor De la Espriella-Palmett, Esteban Pérez-Giraldo, Eliana Palacio-Sánchez, Edgar Fernando Ayala-Sierra

HEPATOLOGÍA
Revista de la Asociación Colombiana de Hepatología

Volumen 5 · Número 1 · Ene-Abr 2024

Editor

Juan Carlos Restrepo Gutiérrez, MD, Esp, MSc, PhD
Medicina Interna, Hepatología Clínica y Trasplante
Universidad de Antioquia, Hospital Pablo Tobón Uribe
Medellín, Colombia

Comité Editorial

Andrés Cárdenas Vásquez, MD, Esp
Medicina Interna, Gastroenterología, Hepatología Clínica y Trasplante
Universitat de Barcelona, Hospital Clínic
Barcelona, España

Antoni Rimola Castellá, MD, Esp
Hepatología Clínica y Trasplante
Universitat de Barcelona, Hospital Clínic
Barcelona, España

Carmen Yanette Suárez Quintero, MD, Esp
Gastroenterología, Hepatología Clínica y Trasplante
Hospital San Ignacio
Bogotá, Colombia

Diego Fernando Jiménez Rivera, MD, Esp
Medicina Interna, Gastroenterología, Hepatología Clínica y Trasplante
Universidad ICESI, Fundación Valle del Lili
Cali, Colombia

Ezequiel Ridruejo, MD, Esp
Medicina Interna, Hepatología
Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas Norberto Quirno (CEMIC)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Gabriel Sebastián Díaz Ramírez, MD, Esp
Medicina Interna, Hepatología Clínica y Trasplante
Universidad del Valle, Fundación Valle del Lili
Cali, Colombia

Geovanny Hernández Cely, MD, Esp, MSc
Medicina Interna, Gastroenterología, Hepatología
Fundación Cardioinfantil
Bogotá, Colombia

Hugo Cheinquer, MD, Esp, PhD
Medicina Interna, Gastroenterología, Hepatología
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Porto Alegre, Brasil

Ismael Yepes Barreto, MD, Esp, PhD
Gastroenterología, Hepatología Clínica y Trasplante
Centro Médico Gastropack
Cartagena, Colombia

Javier Hernández Blanco, MD, Esp, MSc
Medicina Interna, Gastroenterología, Hepatología, Epidemiología
Clínica de Enfermedades Digestivas, Universidad de Magdalena
Santa Marta, Colombia

Jesús M. Bañales, PhD, FAASLD
Bioquímica, Hepatología
Investigador Ikerbasque, IIS Biodonostia
San Sebastián, España
Catedrático de Bioquímica
Universidad de Navarra. Pamplona, España

Jorge Donado Gómez, MD, Esp, MSc
Medicina Interna, Epidemiología
Hospital Pablo Tobón Uribe
Medellín, Colombia

Juan José Suárez Martínez, MD, Esp
Medicina Interna, Hepatología Clínica
Hospital Metropolitano, Axxis Hospital
Quito, Ecuador

Leonardo Gomes da Fonseca, MD, Esp, MSc, PhD
Oncología Clínica
Instituto do Câncer do Estado, Hospital das Clínicas, Universidade de Sao Paulo
Sao Paulo, Brazil

Luis Guillermo Toro Rendón, MD, Esp
Medicina Interna, Hepatología Clínica y Trasplante
Hospital San Vicente Fundación
Medellín, Colombia

Manuel Mendizabal, MD, Esp, PhD
Medicina Interna, Hepatología Clínica y Trasplante Hepático
Hospital Universitario Austral, Hospital Central de San Isidro, Sanatorio Mater Dei
Buenos Aires, Argentina

María Carlota Londoño Hurtado, MD, Esp, PhD
Hepatología Clínica y Trasplante
Hospital Clínic
Barcelona, España

María Cristina Navas Navas, MSc, PhD
Microbiología, Virología
Universidad de Antioquia
Medellín, Colombia

María Reig, MD, Esp, MSc, PhD
Medicina Interna, Hepatología, Inmuno-Oncología
Unidad de Oncología Hepática, Hospital Clínic
Barcelona, España

Martín Garzón Olarte, MD, Esp
Medicina Interna, Gastroenterología, Hepatología Clínica y Trasplante
Fundación Cardioinfantil
Bogotá, Colombia

Mauricio Orrego Beltrán, MD, Esp
Medicina Interna, Gastroenterología, Hepatología Clínica y Trasplante
Clínica Las Vegas
Medellín, Colombia

Miguel Ángel Navasa Anadón, MD, Esp
Hepatología Clínica y Trasplante
Hospital Clínic
Barcelona, España

Mónica García Buitrago, MD, Esp
Patología Clínica
University of Miami Miller School of Medicine
Miami, Florida, Estados Unidos de América

Mónica Lorena Tapias Mantilla, MD, Esp
Medicina Interna, Hepatología Clínica y Trasplante
Fundación Santafé de Bogotá
Bogotá, Colombia

Oscar Alfredo Beltrán Galvis, MD, Esp
Medicina Interna, Gastroenterología, Hepatología Clínica y Trasplante
Fundación Cardioinfantil
Bogotá, Colombia

Ramón Bataller Alberola, MD, Esp, PhD
Gastroenterología, Hepatología
Hospital Clínic
Barcelona, España

Rolando José Ortega Quiroz, MD, Esp, MSc
Medicina Interna, Gastroenterología, Hepatología
Clínica General del Norte
Barranquilla, Colombia

Santiago Patiño Giraldo, MD, Esp, MSc
Medicina Interna, Educación Superior en Salud
Universidad de Antioquia
Medellín, Colombia

HEPATOLOGÍA

Revista de la Asociación Colombiana de Hepatología

Volumen 5 · Número 1 · Ene-Abr 2024
ISSN 2711-2330 · ISSN-e 2711-2322

Hepatología es una revista cuatrimestral, publicada en los meses de enero, mayo y septiembre, indexada en LATINDEX, LILACS, BIBLAT, AMELICA y PERIÓDICA. **Hepatología** es la publicación oficial de la Asociación Colombiana de Hepatología, como herramienta de la difusión de la Hepatología en Colombia, cuyos objetivos son la divulgación de material médico y científico en el área de Hepatología Clínica. Está dirigida a estudiantes de medicina, médicos generales, especialistas clínicos y quirúrgicos, y demás profesionales relacionados con la salud.

Juan Carlos Restrepo Gutiérrez, MD, MSc, PhD | Editor-Director
Jennifer Vizcaíno Carruyo, MD, Esp | Coordinación Editorial
Alejandra Cañas Mora | Diseño Gráfico

Asociación Colombiana de Hepatología
www.higadocolombia.org
soporte@higadocolombia.org
Bogotá, Colombia

En la portada

La derivación portosistémica transyugular intrahepática (TIPS) consiste en unir una de las venas suprahepáticas y una rama portal, con el fin de derivar un porcentaje de flujo sanguíneo, y de esta manera descomprimir el sistema venoso portal.

www.revistahepatologia.com
editor@revistahepatologia.com

Asociación Colombiana de Hepatología

El contenido de la revista **Hepatología** está protegido por derechos de autor bajo la licencia internacional *Creative Commons* Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0.

Indicaciones a los autores

Hepatología es una revista de carácter médico y científico en el área de la Hepatología Clínica, con periodicidad cuatrimestral, publicada en los meses de enero, mayo y septiembre, de acceso abierto. Está dirigida a estudiantes de medicina, médicos generales, especialistas clínicos y quirúrgicos, y demás profesionales de la salud. **Hepatología** es la publicación oficial de la Asociación Colombiana de Hepatología, como herramienta de la difusión de la Hepatología en Colombia.

La revista **Hepatología** cuenta con un Comité Editorial compuesto por investigadores nacionales e internacionales, y por especialistas de trayectoria reconocida. Está estructurada acorde con las necesidades de la población médica y científica, y recibe manuscritos en los siguientes formatos: Editorial, Artículos originales, Artículos de revisión, Artículos de reflexión, Casos clínicos y Cartas al Editor, entre otros.

Política editorial de la revista

Hepatología se acoge a las pautas establecidas por el *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE), el *Committee on Publication Ethics* (COPE) y el *Equator Network* (*Enhancing the Quality and Transparency of Health Records*) para garantizar la calidad y la integridad de los manuscritos. Acepta manuscritos inéditos que no hayan sido sometidos a publicación, total o parcial, de forma simultánea en otra revista nacional o extranjera. En todos los casos, los autores deberán cumplir con las prácticas de ética de publicación en cuanto a autoría, duplicación de resultados previamente publicados, plagio, manipulación de resultados, conflicto de intereses y políticas éticas para la investigación en humanos. Los manuscritos que presenten similitud sustancial con otros ya publicados, serán eliminados del proceso editorial. La publicación de los manuscritos no genera ningún costo para los autores.

Autoría

La política de reconocimiento de autoría de **Hepatología** se basa en los criterios indicados por el ICMJE para conferir crédito de un trabajo a una persona, a la vez que se le atribuye responsabilidad por la publicación del mismo. Para esto, se debe enviar a la revista una declaración firmada, donde se haga constar que cada uno de los autores cumple con los criterios de autoría y se hace responsable del contenido a publicar. No se acepta la inclusión o el retiro de autores después de iniciado el proceso editorial del artículo.

Los manuscritos publicados en **Hepatología** se pueden utilizar bajo la licencia de *Creative Commons*, específicamente la de Reconocimiento-No Comercial-Sin Obra Derivada (BY-NC-ND).

Declaración de privacidad

La información personal recolectada de los autores se utilizará exclusivamente para los fines editoriales y no estará disponible para ninguna otra persona o institución.

Aspectos éticos de estudios en humanos y confidencialidad

Para los artículos de investigación médica en seres humanos y casos clínicos, los autores deberán contar con el consentimiento informado de los pacientes, por escrito, para su participación en el estudio y para la publicación, reproducción y divulgación de los resultados obtenidos. De igual manera, deberán tener la aprobación por parte del Comité de Ética de la institución donde realizaron el estudio, de acuerdo a lo establecido en la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de la República de Colombia y bajo los principios éticos de la Declaración de Helsinki y del COPE. Asimismo, deberán contar con el permiso para acceder a los datos de las historias clínicas.

Los autores son responsables de garantizar la privacidad de los pacientes incluidos en los trabajos de investigación o reporte de casos, mediante la protección de su identidad tanto en el texto como

en las imágenes. No deberán utilizar en los manuscritos nombres, iniciales, números de historias clínicas o cualquier otro dato que pudiera identificar al paciente.

Conflicto de interés

Hepatología adopta el formato de declaración de potenciales conflictos de intereses del ICMJE (http://www.icmje.org/conflicts-of-interest/), con algunas modificaciones, el cual se le hará llegar al autor de correspondencia, una vez se haya aprobado el manuscrito, para que sea diligenciado y firmado por cada uno de los autores. Los artículos solo serán publicados cuando se hayan recibido los formatos de todos los autores.

Se considera que existe conflicto de interés cuando el autor tuvo o tiene relaciones económicas, profesionales o personales, al momento de escribir o remitir el manuscrito, con personas o instituciones que hayan podido influir inadecuadamente en la objetividad o validez del estudio, o en el análisis e interpretaciones plasmadas en el texto, las cuales deberán ser declaradas en el manuscrito que será publicado.

Permisos

Los autores son responsables de obtener los permisos para reproducir parcialmente texto, tablas o figuras de otras publicaciones o, en su defecto, de brindar la información básica para tramitar el permiso a través de la Editora.

Preparación y organización de los manuscritos

Hepatología se acoge a las Recomendaciones para la Conducta, Reporte, Edición y Publicación de Trabajos Académicos en Revistas Médicas (actualizado en mayo 2022), establecidas por el ICMJE para garantizar la elaboración de manuscritos de calidad, integridad y con principios éticos. Para mayor información, se pueden consultar en la página web http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf.

Para la presentación de los manuscritos se deberá aplicar la siguiente estructura: página de presentación del manuscrito, resumen, palabras clave, texto, agradecimientos, referencias, tablas, figuras y leyendas.

Página de presentación

Debe incluir el título del artículo en español y en inglés. El título debe ser conciso, informativo y sin abreviaturas. También se debe incluir el nombre completo de cada autor con los dos apellidos con guion. La afiliación institucional debe estar integrada por la profesión, el grado académico más alto, el cargo actual, la institución, la ciudad y el país, y se debe relacionar con el autor correspondiente con números en superíndice. El autor de correspondencia, quien estará en comunicación constante con el Editor, debe incluir la dirección de correo electrónico la dirección de correspondencia y un número telefónico. Además, se debe agregar un párrafo donde se declare si existe o no conflicto de interés.

Resumen y palabras clave

El manuscrito debe incluir un resumen estructurado en español y en inglés, que sintetice los puntos principales y el objetivo de este. Cada resumen puede tener una extensión máxima de 250 palabras y no debe incluir referencias ni siglas. Para los artículos originales o las revisiones sistemáticas, el resumen se debe estructurar bajo los siguientes subtítulos: Introducción, Metodología, Resultados y Discusión. En los artículos de revisión narrativa se debe incluir un resumen con los antecedentes del tema, los hallazgos recientes y el objetivo de la revisión.

Se deben incluir entre cuatro y ocho palabras clave, tanto en inglés como en español. Para este fin, se sugiere la consulta de los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) del Índice de Literatura

Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS), disponibles en la página web http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm, donde se encuentra el término en español y su traducción al inglés. También se pueden consultar los términos MeSH para las palabras en inglés en https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh.

Contenido

La estructura de los manuscritos para **Hepatología** dependerá del tipo de artículo, así:

Artículos de revisión

Los artículos de revisión se caracterizan por una búsqueda bibliográfica cuidadosa. Pueden incluir secciones como introducción, epidemiología, patogénesis, clínica, diagnóstico y conclusiones. Se sugiere el uso de algoritmos que permitan aclarar procedimientos diagnósticos, y el uso de tablas y figuras que agilicen la lectura y comprensión del texto.

Artículos originales

Se deben presentar en el formato introducción, metodología, resultados y discusión.

Los artículos de revisión sistemática con o sin metaanálisis deben incluir la estrategia de búsqueda bibliográfica, incluyendo los términos utilizados, los períodos incluidos y los criterios de selección de los artículos.

Introducción: se resume la base de la observación y el objetivo de la investigación.

Metodología: se define el tipo de estudio, la descripción de la población en estudio, los criterios de inclusión y de exclusión y si hubo muestreo, los métodos de recolección de la información, el análisis estadístico y los aspectos éticos de la investigación. Además, se indican los materiales y equipos usados (con el nombre del fabricante).

Resultados: se presentan los hallazgos, incluyendo tablas y figuras, así como su valor estadístico. Se debe evitar repetir en el texto lo que aparezca en las tablas y figuras.

Discusión: se resaltan los hallazgos más importantes del estudio en contraste con los resultados de otras investigaciones previamente publicadas sobre el tema. Además, se deben incluir las implicaciones de los hallazgos, los aportes del estudio y sus limitantes, así como nuevas hipótesis o recomendaciones para estudios futuros.

Artículos de reflexión

Son escritos en los que los autores presentan su posición sobre un tema específico, cuya argumentación se realiza con base en los resultados de la experiencia propia o de la literatura actual.

Casos clínicos

Se debe incluir una introducción y la justificación del reporte del caso. En la descripción del caso se debe aclarar de forma secuencial, la evolución clínica y los resultados de las pruebas diagnósticas. Con base en lo anterior, se debe dar una conclusión diagnóstica y se presenta una discusión al respecto, a la luz de la literatura médica.

Editorial

Son manuscritos breves sobre temas de interés nacional o internacional, o relacionados con los artículos publicados en el respectivo número de **Hepatología**. Se realiza a solicitud del Editor o del Comité Editorial.

Cartas al Editor

Incluye la correspondencia recibida de los lectores, como los comentarios, aclaraciones y aportes relacionados con el material publicado en la revista. Además, se da respuesta a las preguntas que se planteen al Comité Editorial o al Editor.

Agradecimientos

Se citan aquellas personas, instituciones o empresas que colaboraron con el trabajo. Asimismo, en los artículos originales se debe incluir la fuente de financiación y otros apoyos recibidos para su realización.

Referencias

Las referencias bibliográficas se deben ceñir a las normas internacionales establecidas por el Grupo de Vancouver (https://libguides.ucd.ie/vancouverstyle/vancouvertutorial). Las referencias deben estar al final del artículo y se ordenan numéricamente de acuerdo con el orden de aparición, digitadas en el texto en números arábigos y dentro de corchetes. Si las tablas o los pies de figuras contienen referencias, estas se deben numerar de forma que sean secuenciales con su aparición en el texto. Si se emplean programas electrónicos de referencias, se sugiere adjuntar el archivo.

Para el uso de las referencias se recomienda consultar el listado completo de citaciones que se encuentra disponible en http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html. A continuación, se presentan unos ejemplos.

Artículos de revistas científicas

Salinas-Nova MA, Rojas-Meneses A, Restrepo-Gutiérrez JC. Liver transplant in Colombia. Liver Transpl 2019;25:658-663. https://doi.org/10.1002/lt.25427.

Artículos electrónicos

Fourati S, Feld JJ, Chevaliez S, Luhmann N. Approaches for simplified HCV diagnostic algorithms. J Int AIDS Soc 2018;21:e25058. https://doi.org/10.1002/jia2.25058.

Libros

Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG. The pharmacological basis of therapeutics. 10th ed. Nueva York: McGraw-Hill. 2001. p. 1825. ISBN:0071354697.

Capítulos de libros

Knight JA, Kjeldsberg CR. Cerebroespinal, sinovial, and serous body fluids. In: McPherson RA, Pincus MR, eds. Henry´s clinical diagnosis and management by laboratory methods. 21st ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007. p. 426-454.

Páginas Web

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Testing recommendations for hepatitis C virus infection. Atlanta, Georgia: CDC; 2020. Acceso 28 de febrero de 2020. Disponible en https://www.cdc.gov/hepatitis/hcv/guidelinesc.htm.

Tablas y figuras

Las tablas y cuadros deben llevar el nombre de "Tabla". Deben incluir información nueva y no repetir lo expresado en el texto.

Las fotos, imágenes, gráficas y flujogramas deben llevar el nombre de "Figura". Los archivos originales de las fotos y de las figuras se deben enviar de forma independiente en formato digital de imagen con alta resolución (TIFF o JPG). Se aceptan tanto en color como en blanco y negro. En caso de utilizar material no publicado o publicado en otros medios, pero perteneciente a otros autores, este se debe acompañar por la autorización del dueño de los derechos de autor y los créditos respectivos. Para la inclusión de fotografías de pacientes se debe evitar que sean identificables y se requiere el consentimiento. En las preparaciones microscópicas se debe mencionar el tipo de coloración y el aumento del objetivo utilizado. Cuando se usen símbolos, flechas, números o letras dentro de la imagen, deben explicarse claramente en el pie de figura, luego de la descripción de la imagen.

Las tablas deben citarse en el texto como tabla 1, tabla 2, etc. De igual forma se deben citar las figuras.

Proceso editorial

La remisión del manuscrito se puede hacer a través del sitio web www.revistahepatologia.com en el enlace Envíos. El autor se debe registrar para ingresar directamente a la plataforma OJS (del inglés, *Open Journal Systems*) y seguir los pasos requeridos; en nuestro sitio web hay tutoriales disponibles. El uso de esta plataforma permite seguir el estado del manuscrito durante todo el proceso editorial. El remitente debe conservar una copia del manuscrito, ya que la Editora no asume la responsabilidad por la no recepción o la pérdida del mismo durante el proceso de evaluación y edición.

El Editor confirmará al autor de correspondencia la recepción del manuscrito y lo analizará para plagio y duplicación a través del programa iThenticate®. El material para consideración será evaluado por el Comité Editorial para su aprobación provisional de acuerdo con la relevancia y calidad. Se enviarán los formatos de hoja de vida académica, cesión de derechos y declaración de responsabilidad, los cuales deben ser diligenciados por cada autor. Los manuscritos que continúan el proceso editorial serán evaluados por al menos dos pares externos, bajo la modalidad doble ciego. Hepatología garantiza que este proceso sea confidencial.

Una vez el Editor haya recibido los comentarios de los evaluadores, remitirá una comunicación al autor de correspondencia para que se realicen los cambios sugeridos, en un plazo de dos semanas, si es el caso. Finalmente, cuando el manuscrito es aceptado en forma definitiva, la Editora enviará una versión de prueba del artículo en formato PDF para su revisión final y devolución en un término máximo de 48 horas. De no recibir comentarios en el plazo fijado, la Editora no se hace responsable de cualquier error tipográfico, ortográfico o de forma que sea publicado. De igual manera, se guarda el derecho de admitir o no las correcciones efectuadas por el autor al material de prueba de impresión.

Hepatología se reserva el derecho de aceptar o rechazar los manuscritos sometidos y realizará a estos los cambios de estilo y gramática que considere necesarios, al igual que hará las sugerencias que considere que puedan mejorar la presentación y la calidad de los mismos. En todos los casos, los autores son responsables de las ideas, los juicios, las opiniones, el enfoque, la precisión de la información y demás aspectos expresados en los manuscritos.

Editorial

La piel como reflejo de trastornos hepáticos subyacentes

The skin as a reflection of underlying liver disorders

Juan Carlos Restrepo-Gutiérrez[1], *Editor*

La piel es el órgano más grande y visible del cuerpo humano; en ella se pueden reflejar diversos hallazgos de enfermedades sistémicas, incluidas las hepatopatías crónicas y agudas, las cuales se asocian a múltiples lesiones dermatológicas como principal manifestación extrahepática. Las manifestaciones cutáneas son comunes pero inespecíficas y pueden encontrarse en diferentes enfermedades; por lo tanto, la piel funciona como una ventana a nuestra salud general, de ahí que el examen clínico de la piel, las uñas y el cabello pueda permitir el reconocimiento adecuado, el diagnóstico y tratamiento temprano de las enfermedades hepáticas y la mejoría de la calidad y esperanza de vida de los pacientes afectados [1].

El conocimiento de las manifestaciones dermatológicas ayuda a sospechar una enfermedad sistémica subyacente. Las anomalías cutáneas, aunque son bastante comunes en pacientes con enfermedades hepáticas, no son específicas, por lo que es importante resaltar que se pueden observar en pacientes sin enfermedades hepáticas y generalmente no indican un trastorno hepático subyacente en concreto; aun así, la presencia de una constelación de signos y síntomas dermatológicos es útil para señalar una afección hepatobiliar subyacente [2].

Las anomalías cutáneas pueden ser la primera pista de una enfermedad hepática subyacente e identificarlas es crucial para un diagnóstico precoz y una mejor gestión. Algunas de las manifestaciones cutáneas más comunes de las enfermedades hepáticas incluyen la ictericia, que es un color amarillento de la piel y la esclerótica (parte blanca de los ojos), causada por un exceso de bilirrubina en la sangre; entre las principales enfermedades hepáticas, las que causan obstrucción del flujo biliar, como la colestasis, pueden provocar ictericia [1-3]. Por otra parte, el prurito o la picazón en la piel es el síntoma más común en pacientes con enfermedad hepática, a menudo es prolongado e incapacitante, especialmente en casos de colestasis o enfermedad hepática avanzada. Las telangiectasias son pequeñas dilataciones de los vasos sanguíneos debajo de la piel, y otros que pueden ser un signo de enfermedad hepática crónica son el eritema palmar o enrojecimiento de las palmas de las manos; las arañas vasculares, que son pequeñas lesiones cutáneas en forma de telaraña causadas por la dilatación de los vasos sanguíneos, comunes espe-

[1] Médico, Especialista en Medicina Interna, Especialista en Hepatología Clínica, MSc, PhD. Profesor Titular, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Jefe Sección Gastrohepatología, Coordinador Especialización en Hepatología Clínica, Grupo Gastrohepatología, Universidad de Antioquia. Coordinador Unidad de Hepatología y Programa de Trasplante de Hígado, Hospital Pablo Tobón Uribe, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia. E-mail: editor@revistahepatologia.com.

Hepatología 2024;5:11-12. https://doi.org/10.59093/27112330.108.

cialmente en la cirrosis; las petequias, que son pequeñas manchas rojas causadas por sangrado bajo la piel, mientras que las equimosis son hematomas más grandes. Estas últimas manifestaciones cutáneas pueden ser más comunes en pacientes con enfermedad hepática avanzada y trastornos de la coagulación asociados [1-3]. En este número de ***Hepatología*** se incluyen dos revisiones que exploran ampliamente este tema.

Por su parte, los pacientes sometidos a trasplante de hígado (TH) tienen un alto riesgo de sufrir complicaciones dermatológicas en comparación con la población general, como resultado del uso prolongado de inmunosupresores. Sin embargo, el riesgo no es tan alto como el de otros trasplantes de órganos sólidos (TOS), particularmente de cáncer de piel. El hígado se considera un órgano inmune privilegiado, ya que tiene una baja prevalencia de rechazo humoral en comparación con otros TOS y, por tanto, el TH requiere una cantidad mínima de inmunosupresores en comparación con otros receptores de TOS; no obstante, debido al gran volumen del hígado, los pacientes con TH tienen una mayor cantidad de linfocitos del donante que a veces pueden desencadenar la enfermedad de injerto contra huésped, aunque es poco común [4]. Por otro lado, la gran mayoría de las lesiones dermatológicas inespecíficas relacionadas con la cirrosis mejoran tras la extirpación del hígado enfermo o debido al inmunosupresor utilizado tras el TH, y las infecciones dermatológicas relacionadas con bacterias, virus y hongos tras el TH no son infrecuentes. Entre otras, se ha observado que las alergias alimentarias mediadas por IgE se desarrollan en el 12,2 % de los pacientes con TH y pueden presentarse como afecciones potencialmente mortales como urticaria o angioedema e hipersensibilidad; además, las neoplasias malignas de la piel después del TH son motivo de preocupación [4].

Por lo tanto, se debe brindar atención dermatológica postrasplante a todos los pacientes con TH ante cualquier lesión dermatológica sospechosa. En resumen, son variadas las manifestaciones cutáneas asociadas con las enfermedades hepáticas, por lo que es importante tener en cuenta que la presencia de estas manifestaciones no es diagnóstica por sí sola y se requiere una evaluación médica completa para determinar la causa subyacente. Si se sospecha de algún problema hepático, es importante un diagnóstico preciso y un plan de tratamiento y seguimiento adecuado.

Referencias

1. **Dogra S, Jindal R.** Cutaneous manifestations of common liver diseases. J Clin Exp Hepatol 2011;1:177-184. https://doi.org/10.1016/S0973-6883(11)60235-1.
2. **Ghosn SH, Kibbi AG.** Cutaneous manifestations of liver diseases. Clin Dermatol. 2008;26:274-282. https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2008.02.001.
3. **Liu Y, Zhao Y, Gao X, Liu J, Ji F, Hsu YC, Li Z, Nguyen MH.** Recognizing skin conditions in patients with cirrhosis: a narrative review. Ann Med 2022;54:3017-3029. https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2138961.
4. **Yadav DK, Bai XL, Liang T.** Dermatological disorders following liver transplantation: An update. Can J Gastroenterol Hepatol 2019;2019:9780952. https://doi.org/10.1155/2019/9780952.

Artículo de revisión

Manifestaciones dermatológicas de la cirrosis hepática: revisión de la literatura

Dermatological manifestations of liver cirrhosis: review of the literature

Jhon Edwar García-Rueda[1], *Laura Jaramillo-Santacoloma*[2], *Karen Yohana García-Rueda*[3], *Angélica María Bermúdez-Flórez*[4], *Jorge Alejandro Pamplona-Tobón*[5]

Resumen

La piel y sus anexos tienen amplia relación con todos los órganos y sistemas. Los cambios presentes en estos pueden ser el primer hallazgo en un paciente con enfermedad hepática, encontrándose hasta en el 20 % de los casos, por lo que las manifestaciones extrahepáticas adquieren importancia, y aunque muchas de estas no son específicas, algunos marcadores dermatológicos pueden ayudar al diagnóstico de la enfermedad y se pueden correlacionar con su severidad. El desarrollo de las lesiones cutáneas en los pacientes con cirrosis hepática se genera principalmente por hipertensión portal y exceso de estrógenos circulantes, por lo tanto, su tratamiento se basa en el manejo de la patología hepática subyacente. En el presente artículo se hace una revisión de la literatura y se describe un amplio espectro de manifestaciones dermatológicas asociadas a cirrosis hepática, con sus características y etiopatogénesis, siendo las más frecuentes la ictericia, el prurito, los nevus en araña, el eritema palmar, las venas en cabeza de Medusa, y los cambios de uñas y del vello, entre otras.

Palabras clave: cirrosis hepática, enfermedad dermatológica, hígado, piel, lesiones del sistema vascular, ictericia, prurito.

Abstract

The skin and its annexes have a broad relationship with all organs and systems. Changes present in these can be the initial finding in a patient with liver disease, occurring in up to 20% of cases, therefore the extrahepatic manifestations become important, and although many of these are not

[1] Médico General, Hospital Pablo Tobón Uribe, Departamento de Hospitalización. Medellín, Colombia. E-mail: edwartel@gmail.com.

[2] Médica General, Hospital Pablo Tobón Uribe, Departamento de Hospitalización. Medellín, Colombia.

[3] Estudiante de Medicina, Corporación Universitaria Remington. Medellín, Colombia.

[4] Médica General, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

[5] Médico General, Hospital Pablo Tobón Uribe, Departamento de Hospitalización. Medellín, Colombia.

Conflicto de interés: los autores declaran que no tienen conflicto de interés.
Hepatología 2024;5:13-24. https://doi.org/10.59093/27112330.99.
Asociación Colombiana de Hepatología, 2024©.
Recibido el 15 de septiembre de 2023; aceptado el 20 de noviembre de 2023.

specific, some dermatological markers can help in the diagnosis of the disease and may correlate with its severity. The development of cutaneous lesions in patients with liver cirrhosis is mainly generated by portal hypertension and excess of circulating estrogens, therefore their treatment is based on managing the underlying liver pathology. This article reviews the literature and describes a wide range of dermatological manifestations associated with liver cirrhosis, with their characteristics and etiopathogenesis, being the most frequent jaundice, pruritus, spider nevus, palmar erythema, caput Medusae veins, nail and hair changes, among others.

Keywords: hepatic cirrhosis, skin diseases, liver, skin, vascular system injuries, jaundice, pruritus.

Introducción

El hígado es el segundo órgano más grande del cuerpo humano después de la piel, y es fundamental para múltiples funciones vitales como la síntesis de proteínas y el metabolismo de lípidos y carbohidratos, entre otros [1]. Puede verse afectado por enfermedades crónicas de variada etiología, teniendo como resultado la cirrosis, la cual es la décima causa de muerte en el mundo occidental [2,3]. La cirrosis hepática es una enfermedad crónica con evolución progresiva, y se define como una alteración histopatológica caracterizada por la pérdida del parénquima hepático, la formación de septos fibrosos y nódulos de regeneración [4]. En su evolución cursa con un periodo asintomático, en donde las manifestaciones extrahepáticas, producto de la hipertensión portal, pueden brindar indicios de una enfermedad hepática subyacente. Las manifestaciones dermatológicas son las más comunes, y hasta en el 20 % de los pacientes con enfermedades hepáticas crónicas se presentan lesiones en la piel [5-7].

Las lesiones cutáneas en los pacientes con cirrosis afectan la piel, uñas y cabello [8]. Aunque ninguna es específica, son fácilmente reconocibles y pueden brindar evidencia de una enfermedad hepática, lo que permite una terapia y diagnóstico precoz. La mayoría de las afecciones cutáneas son asintomáticas y no requieren un tratamiento particular. Entre las principales se incluyen: prurito, ictericia, xantomas, angiomas, eritema palmar y cambios en las uñas [9,10]. En este artículo se realiza una revisión de la literatura sobre los principales hallazgos cutáneos presentes en la cirrosis hepática.

Cambios en la piel

Nevus en araña

Los angiomas o nevus en araña son una dilatación arteriolar central de aproximadamente 0,5 cm de diámetro de donde salen múltiples ramas capilares, que pueden estar hasta en un 15 % de las personas sanas [10,11]. Característicamente son uno de los signos cutáneos más representativos y clásicos del paciente con cirrosis alcohólica [12], presentes hasta en un 41 % (**figura 1**). Se suelen localizar en el territorio de la vena cava superior, es decir, cara, cuello, brazos y parte superior del tórax [5,10].

El exceso de estrógenos a nivel sanguíneo se ha asociado a la aparición de estas lesiones, lo que explica la presencia de los nevus en araña en pacientes en embarazo, pacientes con tirotoxicosis o en quienes ingieren anticonceptivos [5,11,13].

Otro factor asociado a su formación es la elevación del factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF, del inglés, *Fibroblast Growth Factor*) y del factor de crecimien-

Figura 1. Nevus en araña.

Figura 2. Telangiectasias.

to endotelial vascular (VEGF, del inglés, *Vascular Endothelial Growth Factor*), este último, que es inducido por el etanol, promueve la angiogénesis [11,14]. Se ha evidenciado una correlación entre el número y el tamaño de los angiomas en araña con la severidad de la cirrosis hepática [5].

Telangiectasias

Ocurren por dilatación de los capilares y se manifiestan como líneas finas, brillantes, de 0,5 mm a 1 mm de diámetro, que pueden confluir en forma de red (figura 2). Comparten la misma fisiopatología de los nevus en araña y se diferencian de estos por la ausencia de la arteriola central. Se ubican principalmente en la cara, los labios, la mucosa nasal, el lecho ungueal y los dedos [5].

Eritema palmar

El eritema palmar es una coloración rojiza inespecífica en las palmas, especialmente en la región tenar, hipotenar y en las puntas de los dedos (figura 3). Está presente en el 23 % de los pacientes con cirrosis, aunque también se puede evidenciar en el embarazo y otras enfermedades sistémicas como artritis reumatoide y tirotoxicosis [11,15-17].

Con respecto a la etiología del eritema palmar en los pacientes con cirrosis hepática, se cree que aparece por alteraciones en el funcionamiento de las anastomosis arteriovenosas, así como por un exceso de estrógenos circulantes no depurados por un hígado disfuncional [18]. Otra teoría es que se da por el aumento de las prostaciclinas y el óxido nítrico presente en las enfermedades hepáticas, lo que lleva a una vasodilatación capilar [5,10,11,16].

Hemangiomas arteriovenosos

Los hemangiomas arteriovenosos son tumores vasculares benignos, caracterizados por pápulas o nódulos eritematosos azulados con un diámetro de 0,5 cm a 1 cm [19]. Se han reportado menos de 10 casos de hemangiomas arteriovenosos en el contexto de insuficiencia hepática crónica [10,20]. La causa es desconocida, pero la hiperten-

Figura 3. Eritema palmar.

Figura 4. Nevus en rubí.

sión portal parece ser el común denominador en casi todos los casos, así como el aumento de estrógenos circulantes [10,19].

Nevus en rubí

Ocurren por aumento de estrógenos circulantes y su consecuente proliferación vascular [21]. Se manifiestan como pequeñas pápulas de color rojo cereza vivo entre 1 mm a 3 mm, siendo el tronco la localización más frecuente [21] (**figura 4**).

Venas en cabeza de Medusa

Recibe su nombre porque las venas afectadas simulan el cabello de serpiente de Medusa, una gorgona de la mitología griega [5,19]. Se debe a un aumento sostenido de la hipertensión portal y la derivación de la circulación sistémica a través de las venas de la pared abdominal, lo que lleva al desarrollo de circulación colateral (**figura 5**), incluyendo venas varicosas tortuosas abdominales que se irradian hacia arriba desde el ombligo para unirse a las venas sistémicas [5,10,19]. Hasta en el 90 % de los casos, la circulación colateral es de tipo porto-cava superior, debido a la obstrucción intrahepática causada por la cirrosis [5].

Clínicamente se observa un conjunto de venas dilatadas que presentan disposición radiada desde el ombligo, con distribución ascendente hasta comprometer abdomen y tórax [22].

Ictericia

Es la coloración amarillenta de la piel, escleras y mucosas, y se atribuye a la acumulación de bilirrubina y sus metabolitos en tejidos [23]. Se convierte en el signo cardinal de la hiperbilirrubinemia, suele aparecer con niveles séricos mayores de 2,5 mg/dL a 3 mg/dL [5,19,24] (**figura 6**). En 1976, Brugsch describió tres tipos de ictericia según la intensidad del color: flavínica o amarillo claro (secundaria a hiperbilirrubinemia indirecta), rubínica o amarillo más oscuro (etiología hepatocelular) y verdínica o de color verdoso (colestasis) [5].

La intensidad del color es reflejo de los niveles elevados, puede ser amarillenta cuando hay rangos leves, mientras que en

Figura 5. Circulación colateral (venas en cabeza de Medusa).

Figura 6. Ictericia.

casos más severos tiende a ser café [11]. La hiperbilirrubinemia puede ser conjugada o no conjugada [25]. En la cirrosis, por ser resultado de alteraciones intrahepáticas, ambas están elevadas debido a la alteración de la excreción canalicular o la obstrucción biliar [11,15,26].

Prurito

Se define como la sensación desagradable que induce picor persistente o intermitente que lleva al rascado involuntario, puede afectar todo el cuerpo o estar limitado a las extremidades. Se presenta sin lesiones visibles en la piel, sin embargo, por el rascado las consecuencias pueden ir desde excoriaciones hasta liquen simple crónico, prurigo nodular y colagenosis perforante en casos persistentes [5,19].

Existen varios mediadores del prurito que desempeñan un papel importante en la fisiopatología, como la concentración de sales biliares, histamina, serotonina, metabolitos de la progesterona y opioides endógenos, los cuales generan irritación cutánea [11]. Por otro lado, se ha estudiado la enzima autotaxina que participa en la síntesis del ácido lisofosfatídico (LPA, del inglés, *Lysophosphatidic Acid*), que es una sustancia que produce prurito en colestasis. La actividad de la autotaxina y los niveles séricos de LPA se correlacionan con la intensidad de los síntomas, por lo que en futuros estudios puede ser un potencial objetivo terapéutico [5,19].

El prurito constituye una de las manifestaciones más comunes, y se presenta desde leve a transitorio hasta intenso y prolongado, lo que conduce a la disminución en la calidad de vida, insomnio, depresión e incluso intentos suicidas [27]. Se ha observado que la disminución espontánea de la intensidad puede ser un marcador de una insuficiencia hepatocelular, más que la mejoría del paciente [5,19,28].

En pacientes con hepatopatía crónica la prevalencia total del prurito es del 40 %, y se presenta en más del 50 % de enfermedades hepatobiliares secundarias a colestasis, como la colangitis esclerosante primaria (CEP) y la colangitis biliar primaria (CBP), en las que el prurito suele ser generalizado, pero de predominio en manos y pies, y rara vez afecta el cuello, la cara o los genitales. Sin embargo, puede estar presente en cualquier enfermedad hepática, como en el caso de la cirrosis relacio-

nada con hepatitis viral [29], en donde es intenso y se puede acompañar de nódulos color piel tipo prurigo nodular [11,19].

Si bien la severidad de la sintomatología no tiene relación directa con el nivel de sales biliares y toxinas acumuladas, la disminución de estas puede aminorar los síntomas. Aunque el prurito es resistente a las terapias, existen diferentes alternativas como la colestiramina (resina de intercambio aniónico) [30].

En caso de no respuesta o intolerancia, en la segunda línea está la rifampicina, ya que promueve el metabolismo de pruritógenos endógenos, siendo mejor para los de origen colestásico [31]. No obstante, dado el riesgo de hepatotoxicidad, su uso no se recomienda mayor a dos semanas. Otros medicamentos usados son la sertralina, la naloxona, la naltrexona y el nalmefeno [11,16]. Además, se incluyen otras opciones como fototerapia, la plasmaféresis, diálisis de albúmina y tratamiento antioxidante [32]. Finalmente, el trasplante hepático también resuelve pruritos colestásicos que no respondieron a la terapia [11,31].

Hiperpigmentación

Los pacientes con cirrosis hepática tienen cambios anormales en la pigmentación, lo que explica la coloración grisácea facial conocida como "cara hepática", que es inducida por alteraciones en el metabolismo hormonal. La pigmentación café de la cara anterior de las piernas ocurre por edema y obstrucción del flujo venoso [19].

En los pacientes con hemocromatosis, el depósito de hierro en la piel aumenta la producción de melanina, lo que causa una coloración marrón en zonas fotoexpuestas, que se exacerba con la exposición solar; esta coloración es denominada comúnmente "diabetes bronceada" [33]. Además, se pueden presentar cambios ictiosiformes, y la piel puede tomar una apariencia de escamas de pescado y xerosis [16].

Piel en papel de moneda

Su mecanismo fisiopatológico es similar al de los angiomas en araña, en donde se presenta vasodilatación de capilares superficiales por aumento de estrógenos libres, aumento de FGF y VEGF [11,19]. Se manifiesta por la presencia de abundantes capilares superficiales finos y dispersos que desaparecen a la digitopresión, y se asocian generalmente a angiomas en araña. Su nombre proviene por la semejanza a los hilos de seda finamente cortados de los dólares, y es la lesión en piel más distintiva en cirrosis alcohólica, en conjunto con la contractura de Dupuytren [11].

Cambios en las uñas

Las uñas, al igual que las demás manifestaciones cutáneas, se enmarcan en este contexto por hacer parte del sistema tegumentario. Un patrón diferente al normal, con cambios en su morfología, habla de un mal funcionamiento a nivel orgánico, por lo que analizar su apariencia debe orientar al diagnóstico de una enfermedad subyacente.

En el contexto del paciente cirrótico, las alteraciones ungueales se presentan con una frecuencia de hasta el 80 % [5]. Son representativas las uñas de Terry y de Muehrcke; también se pueden evidenciar alteraciones en cuanto a la coloración como tono amarillento y leuconiquia, cambios en la morfología, incluyendo acropaquías y ondulaciones, al igual que en su composición, evidenciándose hiperqueratosis, descamación y onicólisis [10,11,34].

Es importante señalar que la variación en la coloración de las uñas se puede atribuir a la concentración de bilirrubina. En cuanto a la transformación en su morfología, se relaciona con el aumento del tejido conecti-

vo a nivel ungueal, y de igual forma se presentan modificaciones en la composición, debido a que la cirrosis afecta la absorción de nutrientes en el hígado, indispensables para el crecimiento de las uñas [10,19].

Uñas de Terry

Se caracterizan por ausencia de la lúnula ungueal, por ser predominantemente blanca en sus dos tercios proximales y por poseer una línea marrón a rosada a nivel distal de la uña de 0,5 mm a 2 mm de ancho [35] (**figura 7**). Su fisiopatología es desconocida [36], sin embargo, la teoría más probable sugiere que se debe a una disminución de la vascularización y a un aumento del tejido conectivo dentro del lecho ungueal [5,15,16,19,34,35].

Uñas de Muehrcke

Se presentan con líneas blancas no palpables ubicadas a nivel horizontal de la uña, que desaparecen al hacer digitopresión. Estas líneas se deben a la disminución de la albúmina sérica y la permeabilidad vascular alterada [16,37,38].

Leuconiquia

Su principal característica es que se pierde la pigmentación, lo cual genera una alteración en el aspecto de las uñas ocasionando un color blanquecino; puede existir la pseudoleuconiquia que es una coloración blanca del lecho ungueal, mientras que la verdadera leuconiquia está presente en la placa ungueal [19,39].

Onicólisis

Ocurre una pérdida gradual de la uña como efecto de la alteración en el tejido circundante, ya que la circulación de nutrientes hacia la uña se ve afectada. Se observa desprendimiento distal de la lámina ungueal [11,19,39].

Figura 7. Uñas de Terry.

Otras manifestaciones dermatológicas

Xantelasmas y xantomas

El 76 % de pacientes con hepatopatías presentan dislipidemia, lo cual trae como consecuencia la aparición de xantelasmas, que se ubican en los párpados, y xantomas, que pueden aparecer en diversas partes del cuerpo. Ambos surgen como depósitos de lípidos palpables, de bordes definidos que se acumulan bajo la piel [5].

La afección se asocia con dislipoproteinemia secundaria a enfermedades como la CBP y otras formas de enfermedad hepática colestásica. Esta condición se presenta con mayor frecuencia en mujeres mayores de 50 años [11,19].

En cuanto a la fisiopatología de la CBP, en las primeras etapas de la enfermedad se encuentran elevaciones de la lipoproteína de baja densidad (LDL) y de la lipoproteína de alta densidad (HDL). Sin embargo, cuando esta progresa, se genera una reducción de los niveles de HDL y permanece elevada la LDL [40]. Además, se presenta la aparición

de partículas lipoproteicas atípicas, como la lipoproteína X. Lo anterior se traduce en depósitos de grasa, dando así origen a los xantelasmas y xantomas [41].

Contractura de Dupuytren

Se caracteriza por fibrosis y engrosamiento progresivo del complejo fascia-palmar de la mano con aparición de nódulos y cordones palmares. Afecta principalmente las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales en el cuarto y quinto dedo, sin embargo, puede afectar cualquier falange y su compromiso usualmente es bilateral. Dichos cambios podrían causar alteraciones funcionales dada su limitación en la flexoextensión (**figura 8**). En la literatura se ha reportado una incidencia del 28 % al 43 % en cirrosis hepática de origen alcohólico versus 22 % a 34 % de origen no alcohólico, con una presentación mayor en el sexo masculino y una edad media de 55 años [42-45].

Con respecto a la fisiopatología, se da por un aumento en el depósito de colágeno tipo III, predominancia de miofibroblastos y regulación positiva de varios factores de crecimiento como el factor de crecimiento transformante beta (TGF-β) y el FGF; además, se ha asociado a un patrón de herencia autosómico dominante [46].

El manejo generalmente es expectante y se incluye el uso de férula, radioterapia, esteroides, vitamina A e interferón. Los casos con gran limitación y pérdida significativa de la funcionalidad podrían beneficiarse de fasciotomía, no obstante, esto no exime de recurrencia o extensión de la lesión [46].

Cambios en el vello

Se caracteriza por el adelgazamiento, la disminución y pérdida de vello axilar, facial y púbico. En los hombres se evidencia distribución femenina del vello púbico, y generalmente se asocia con la aparición de ginecomastia, disminución de libido, oligospermia y atrofia testicular [19,47,48].

Ginecomastia

Corresponde a un aumento de tejido glandular mamario en hombres, se presenta como una masa palpable en areola o aumento de la mama con una incidencia del 40 % al 55 % en la población general y de 44 % en individuos con cirrosis hepática [5,49] (**figura 9**). Es causada por factores hormonales, desnutrición, disminución del catabolismo de la androstenediona y aumento del estradiol [5]. También puede ser desencadenada o exacerbada por el uso de medicamentos como la espironolactona [19].

Poroqueratosis

Es un trastorno en la queratinización que se manifiesta con la presencia de pápulas

Figura 8. Contractura de Dupuytren.

Figura 9. Ginecomastia.

blanquecinas descamativas, localizadas en la espalda, extremidades y en ocasiones tiene una distribución lineal o diseminada. Tiene relación con estados de inmunosupresión y es más común en pacientes con cirrosis de origen alcohólico [50]. Las lesiones generalmente se resuelven al mejorar la función hepática. Sin embargo, pueden progresar a carcinoma escamocelular metastásico [19].

En la **tabla 1** se resumen las manifestaciones dermatológicas de la cirrosis hepática, sus características principales y su fisiopatología.

Tabla 1. Principales manifestaciones dermatológicas en pacientes con cirrosis hepática.

Lesión	Características	Fisiopatología
Eritema palmar	Coloración rojiza simétrica de palmas en la eminencia tenar e hipotenar de la superficie palmar	Exceso de estrógenos circulantes que provoca vasodilatación de capilares superficiales
Nevus en araña	Dilatación arteriolar central de hasta 0,5 cm de diámetro, de donde salen múltiples ramas capilares	Exceso de estrógenos a nivel sanguíneo y elevación del FGF y VEGF
Prurito	Generalizado o limitado a las extremidades, no siempre hay lesiones; por rascado se asocia a excoriaciones, liquen simple crónico, prurigo nodular y colagenosis perforante	Acumulación plasmática de pruritógenos producidos en hígado y excretados en la bilis (sales biliares, opioides endógenos, serotonina, metabolitos de progesterona, LPA)
Hemangiomas arteriovenosos	Tumores vasculares benignos, caracterizados por pápulas o nódulos eritematosos azulados con un diámetro de 0,5 cm a 1 cm	Hipertensión portal y aumento de estrógenos circulantes
Venas en cabeza de Medusa	Venas varicosas tortuosas abdominales que se irradian hacia arriba desde el ombligo	Aumento sostenido de la hipertensión portal severa y la derivación de la circulación sistémica
Ictericia	Coloración amarillenta de la piel, esclera y mucosas	Hiperbilirrubinemia conjugada o no conjugada por alteración de la excreción canalicular u obstrucción biliar, que se acumula en la piel
Piel en papel de moneda	Capilares superficiales finos y dispersos, que desaparecen a la digitopresión, en cuello, torso y miembros superiores	Vasodilatación de capilares superficiales por aumento de estrógenos libres y aumento de FGF y VEGF
Xantelasmas	Depósitos de lípidos palpables, de bordes definidos que se acumulan bajo la piel, y se ubican particularmente en la región orbicular	En la CBP se produce aumento gradual de LDL, reducción de los niveles de HDL y la aparición de lipoproteína X, generando depósitos de grasa

Continúa

Contractura de Dupuytren	Engrosamiento de piel, nódulos y cordones en palma de manos. Predominio en articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales en dedos cuarto y quinto	Aumento en depósito de colágeno tipo III y predominancia de miofibroblastos, regulación positiva de varios factores de crecimiento
Ginecomastia	Aumento del tejido glandular mamario	Disminución del catabolismo de la androstenediona y aumento del estradiol
Uñas de Terry	Ausencia de la lúnula ungueal, uña predominantemente blanca en sus dos tercios proximales y línea rojiza a nivel distal de 0,5 mm a 2 mm de ancho	Disminución de la vascularización y aumento del tejido conectivo en el lecho ungueal
Hemocromatosis	Hiperpigmentación de color grisáceo o marrón en zonas fotoexpuestas "diabetes bronceada"	Alteración en el metabolismo del hierro, causando acumulación de este en órganos y piel, con activación de melanocitos

FGF: factor de crecimiento de los fibroblastos; VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular; LPA: ácido lisofosfatídico; CBP: colangitis biliar primaria; LDL: lipoproteína de baja densidad; HDL: lipoproteína de alta densidad.

Finalmente, debido a la disfunción hepática, se afecta la síntesis de factores de coagulación, desencadenando trombocitopenia e hiperesplenismo, lo cual termina en la aparición de púrpura, sangrado en encías y hematomas.

Conclusiones

Los pacientes con cirrosis hepática pueden presentar un amplio rango de manifestaciones dermatológicas, las cuales se generan principalmente por hipertensión portal y exceso de estrógenos circulantes, sin embargo, su etiología es multifactorial. La mayoría de las lesiones cutáneas son asintomáticas y no requieren un manejo específico diferente al control de la patología de base.

Los hallazgos en piel pueden ser un marcador de enfermedad hepática subyacente o estar en relación con la gravedad de esta, por lo que su reconocimiento permite brindar indicios y mejorar la sospecha clínica al momento del diagnóstico.

Referencias

1. **Trefts E, Gannon M, Wasserman DH.** The liver. Curr Biol 2017;27:R1147-r1151. https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.09.019.
2. **Heidelbaugh JJ, Bruderly M.** Cirrhosis and chronic liver failure: Part I. Diagnosis and evaluation. Am Fam Physician 2006;74:756-762.
3. **Luján-Ramos MA, Díaz-Ramírez GS, Martínez-Casas OY, Morales-Ortiz AF, Donado-Gómez JH, Restrepo-Gutiérrez JC, et al.** Caracterización de pacientes con cirrosis hepática y bacteriemia de un hospital universitario en Medellín, Colombia. Rev Colomb Gastroenterol 2020;35:455-464. https://doi.org/10.22516/25007440.557.
4. **Ginès P, Krag A, Abraldes JG, Solà E, Fabrellas N, Kamath PS.** Liver cirrhosis. Lancet 2021;398:1359-1376. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01374-x.
5. **Espinoza-Herrera YP, Molina-Vélez V, Restrepo-Gutiérrez JC.** Manifestaciones dermatológicas de las enfermedades hepáticas: un enfoque para el médico general. Med Lab 2012;18:229-238.
6. **Godara SK, Thappa DM, Pottakkatt B, Hamide A, Barath J, Munisamy M, et al.** Cutaneous ma-

nifestations in disorders of hepatobiliary system. Indian Dermatol Online J 2017;8:9-15. https://doi.org/10.4103/2229-5178.198760.

7. **Dogra S, Jindal R.** Cutaneous manifestations of common liver diseases. J Clin Exp Hepatol 2011;1:177-184. https://doi.org/10.1016/s0973-6883(11)60235-1.
8. **Bhandari A, Mahajan R.** Skin changes in cirrhosis. J Clin Exp Hepatol 2022;12:1215-1224. https://doi.org/10.1016/j.jceh.2021.12.013.
9. **Koulaouzidis A, Bhat S, Moschos J.** Skin manifestations of liver diseases. Ann Hepatol 2007;6:181-184. https://doi.org/10.1016/S1665-2681(19)31926-X.
10. **Ghosn SH, Kibbi AG.** Cutaneous manifestations of liver diseases. Clin Dermatol 2008;26:274-282. https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2008.02.001.
11. **Hazin R, Abu-Rajab Tamimi TI, Abuzetun JY, Zein NN.** Recognizing and treating cutaneous signs of liver disease. Cleve Clin J Med 2009;76:599-606. https://doi.org/10.3949/ccjm.76A.08113.
12. **Ali MA.** Spider nevi secondary to alcoholic chronic liver disease. Cleve Clin J Med 2022;89:301-302. https://doi.org/10.3949/ccjm.89a.21064.
13. **Terp K, Izquierdo-Pretel G.** Spider angioma number and location as potential prognostic indicators in chronic liver disease: A case report. Cureus 2023;15:e34193. https://doi.org/10.7759/cureus.34193.
14. **Li CP, Lee FY, Hwang SJ, Lu RH, Lee WP, Chao Y, et al.** Spider angiomas in patients with liver cirrhosis: role of vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor. World J Gastroenterol 2003;9:2832-2835. https://doi.org/10.3748/wjg.v9.i12.2832.
15. **Satapathy SK, Bernstein D.** Dermatologic disorders and the liver. Clin Liver Dis 2011;15:165-182. https://doi.org/10.1016/j.cld.2010.09.001.
16. **Patel AD, Katz K, Gordon KB.** Cutaneous manifestations of chronic liver disease. Clin Liver Dis 2020;24:351-360. https://doi.org/10.1016/j.cld.2020.04.003.
17. **Nautiyal A, Chopra KB.** Liver palms (palmar erythema). Am J Med 2010;123:596-597. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.09.025.
18. **Serrao R, Zirwas M, English JC.** Palmar erythema. Am J Clin Dermatol 2007;8:347-356. https://doi.org/10.2165/00128071-200708060-00004.
19. **Liu Y, Zhao Y, Gao X, Liu J, Ji F, Hsu YC, et al.** Recognizing skin conditions in patients with cirrhosis: A narrative review. Ann Med 2022;54:3017-3029. https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2138961.
20. **Akiyama M, Inamoto N.** Arteriovenous haemangioma in chronic liver disease: Clinical and histopathological features of four cases. Br J Dermatol 2001;144:604-609. https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2001.04094.x.
21. **Arnáiz-García ME, Arnáiz-García AM, Alonso-Peña D, García-Martín A, González-Santos JM, Arnáiz J.** Puntos de Campbell de Morgan, hemangioma capilar o angioma senil. Med Gener Fam 2016;5:107-109. https://doi.org/10.1016/j.mgyf.2016.01.005.
22. **Sharma B, Raina S.** Caput medusae. Indian J Med Res 2015;141:494.
23. **Mondragón-Bustos D.** Ictericia. Rev Med Sinerg 2016;1:14-18.
24. **Pavlovic-Markovic A, Stojkovic-Lalosevic M, Mijac DD, Milovanovic T, Dragasevic S, Sokic-Milutinovic A, et al.** Jaundice as a diagnostic and therapeutic problem: A general practitioner's approach. Dig Dis 2022;40:362-369. https://doi.org/10.1159/000517301.
25. **Joseph A, Samant H.** Jaundice. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Acceso 22 de junio de 2023. Disponible en https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544252/.
26. **Fargo MV, Grogan SP, Saguil A.** Evaluation of jaundice in adults. Am Fam Physician 2017;95:164-168.
27. **Misery L.** Prurito. EMC-Dermatología 2018;52:1-10. https://doi.org/10.1016/S1761-2896(18)41446-X.
28. **Hegade VS, Kendrick SF, Jones DE.** Drug treatment of pruritus in liver diseases. Clin Med (Lond) 2015;15:351-357. https://doi.org/10.7861/clinmedicine.15-4-351.
29. **Kolkhir P, Pereverzina N, Olisova O, Maurer M.** Comorbidity of viral hepatitis and chronic spontaneous urticaria: A systematic review. Allergy 2018;73:1946-1953. https://doi.org/10.1111/all.13482.

30. **Terán Á, Fábrega E, Pons-Romero F.** Prurito asociado a colestasis. Gastroenterol Hepatol 2010;33:313-322. https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2009.07.006.
31. **Beuers U, Wolters F, Oude Elferink RP.** Mechanisms of pruritus in cholestasis: Understanding and treating the itch. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2023;20:26-36. https://doi.org/10.1038/s41575-022-00687-7.
32. **Selim R, Ahn J.** Pruritus in chronic liver disease. Clin Liver Dis 2023;27:47-55. https://doi.org/10.1016/j.cld.2022.08.011.
33. **Chacon AH, Morrison B, Hu S.** Acquired hemochromatosis with pronounced pigment deposition of the upper eyelids. J Clin Aesthet Dermatol 2013;6:44-46.
34. **Saenz-de Santa María ML.** Manifestaciones cutáneas de las enfermedades sistémicas. Rev Med Clin Condes 2011;22:749-756. https://doi.org/10.1016/S0716-8640(11)70487-4.
35. **Albuquerque A, Sarmento J, Macedo G.** Hepatobiliary and pancreatic: Terry's nails and liver disease. J Gastroenterol Hepatol 2012;27:1539-1539. https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2012.07184.x.
36. **Nia AM, Ederer S, Dahlem KM, Gassanov N, Er F.** Terry's nails: a window to systemic diseases. Am J Med 2011;124:602-604. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2010.11.033.
37. **Ramachandran V, Sapra A.** Muehrcke lines of the fingernails, StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Acceso 15 de julio de 2023. Disponible en https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559136/.
38. **Tavares NT, Costa A, Damasceno M.** Muehrcke's lines. Autops Case Rep 2018;8:e2018014. https://doi.org/10.4322/acr.2018.014.
39. **Salem A, Gamil H, Hamed M, Galal S.** Nail changes in patients with liver disease. J Eur Acad Dermatol Venereol 2010;24:649-654. https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2009.03476.x.
40. **Zak A, Zeman M, Slaby A, Vecka M.** Xanthomas: Clinical and pathophysiological relations. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 2014;158:181-188. https://doi.org/10.5507/bp.2014.016.
41. **Assis DN.** Chronic complications of cholestasis: Evaluation and management. Clin Liver Dis 2018;22:533-544. https://doi.org/10.1016/j.cld.2018.03.014.
42. **Jerosch-Herold C, Shepstone L, Chojnowski AJ, Larson D.** Splinting after contracture release for Dupuytren's contracture (SCoRD): Protocol of a pragmatic, multi-centre, randomized controlled trial. BMC Musculoskelet Disord 2008;9:62. https://doi.org/10.1186/1471-2474-9-62.
43. **Bertrand J, Thomas J, Metman EH.** [Dupuytren's contracture and palmar erythema in alcoholic cirrhosis]. Sem Hop 1977;53:407-412.
44. **Noble J, Arafa M, Royle SG, McGeorge G, Crank S.** The association between alcohol, hepatic pathology and Dupuytren's disease. J Hand Surg Br 1992;17:71-74. https://doi.org/10.1016/0266-7681(92)90015-t.
45. **Broekstra DC, Groen H, Molenkamp S, Werker PMN, van den Heuvel ER.** A Systematic review and meta-analysis on the strength and consistency of the associations between Dupuytren disease and diabetes mellitus, liver disease, and epilepsy. Plast Reconstr Surg 2018;141:367e-379e. https://doi.org/10.1097/prs.0000000000004120.
46. **Townley WA, Baker R, Sheppard N, Grobbelaar AO.** Dupuytren's contracture unfolded. BMJ 2006;332:397-400. https://doi.org/10.1136/bmj.332.7538.397.
47. **Sato T.** [Cutaneous manifestations of liver cirrhosis]. Nihon Rinsho 1994;52:170-173.
48. **Maskey R, Karki P, Ahmed SV, Manandhar DN.** Clinical profile of patients with cirrhosis of liver in a tertiary care hospital, Dharan, Nepal. Nepal Med Coll J 2011;13:115-118.
49. **Vaishnav B, Tambile R, Minna K, Addepalli S, Wadivkar A, Pailla R, et al.** Study of gonadal hormones in males with liver cirrhosis and its correlation with Child-Turcotte-Pugh and model for End-stage liver disease scores. Cureus 2023;15:e34035. https://doi.org/10.7759/cureus.34035.
50. **Park BS, Moon SE, Kim JA.** Disseminated superficial porokeratosis in a patient with chronic liver disease. J Dermatol 1997;24:485-487. https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.1997.tb02826.x.

Artículo de revisión

Manifestaciones cutáneas comunes de las principales enfermedades hepáticas

Common cutaneous manifestations of major liver diseases

Yesica María Gallo-Puerta[1], *Laura Valentina Gómez-Galvis*[2]

Resumen

Las enfermedades hepáticas presentan múltiples manifestaciones sistémicas, entre las cuales se destacan los hallazgos en piel, siendo los más comunes el prurito y la ictericia; así mismo, se pueden encontrar angiomas en araña, eritema palmar, xantomas, vasculitis y cambios en anexos. Este artículo tiene como objetivo describir los principales signos y síntomas cutáneos en las enfermedades hepáticas para brindar herramientas semiológicas al clínico en su práctica diaria.

Palabras clave: manifestaciones cutáneas, enfermedad hepática, cirrosis, hepatitis viral, prurito, ictericia, vasculitis.

Abstract

Liver disease present multiple systemic manifestations, among which skin findings stand out, being the most common pruritus and jaundice. Other findings can also be manifested like spider angiomas, palmar erythema, xanthomas, vasculitis and changes in skin appendages. The objective of this article is to describe the main skin signs and symptoms of liver diseases to provide semiological tools to the physician in his daily practice.

Keywords: skin manifestations, liver disease, cirrhosis, viral hepatitis, pruritus, jaundice, vasculitis.

Introducción

La piel es el órgano más grande y visible del cuerpo humano; en ella se pueden reflejar diversos hallazgos de enfermedades sistémicas, incluidas las hepatopatías crónicas y agudas, las cuales se asocian a múltiples lesiones dermatológicas como principal manifestación extrahepática [1,2]. Las manifestaciones cutáneas son comunes pero inespecíficas y pueden encontrarse

[1] Médica General, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia. E-mail: ymaria.gallo@gmail.com.

[2] Médica General, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

Conflicto de interés: los autores declaran que no tienen conflicto de interés.
Hepatología 2024;5:25-33. https://doi.org/10.59093/27112330.107.
Asociación Colombiana de Hepatología, 2024©.
Recibido el 25 de agosto de 2023; aceptado el 10 de noviembre de 2023.

en enfermedades que no comprometen el hígado, por lo cual estos hallazgos deben sumarse a la sospecha diagnóstica y asociarse a otras manifestaciones sistémicas y exámenes clínicos iniciales correspondientes [3-5].

La información sobre la prevalencia de las manifestaciones cutáneas en pacientes con enfermedades hepáticas crónicas es escasa, no obstante, se han reportado en cirrosis hepática eritema palmar en un 23 %, angiomas en araña en un 33 %, así como la asociación de eritema palmar, angiomas en araña y uñas blancas en el 21 % de los pacientes [6]; por otra parte, en la cirrosis de origen alcohólico y en el síndrome hepatopulmonar se han observado angiomas en araña en un 33 % de los pacientes [3].

Por lo anterior, es de gran importancia para el clínico conocer dichas manifestaciones, pues en la realización de un examen físico detallado pueden detectarse hallazgos iniciales que orienten a la búsqueda de un diagnóstico oportuno de enfermedades de importancia clínica.

Ictericia

La ictericia se define como la coloración amarillenta de la esclera, conjuntiva, piel y mucosas, secundaria al depósito de bilirrubina en los tejidos [7]. El primer lugar donde se evidencia la ictericia es en la esclera, que corresponde a un nivel de bilirrubina sérica de 3 mg/dL (valor normal suele ser inferior a 1 mg/dL) [8] (**figura 1**), posteriormente compromete la piel a medida que las concentraciones de bilirrubina sérica aumentan.

La bilirrubina es el metabolito final de la hemoglobina y de otras proteínas que contiene la molécula hemo como la mioglobina y los citocromos. Dentro del sistema reticuloendotelial, la molécula hemo se oxida a biliverdina por medio de la enzima hemooxigenasa [9]. Luego la biliverdina sufre un nuevo proceso enzimático a través de la biliverdina reductasa, produciendo bilirrubina no conjugada o indirecta. La bilirrubina no conjugada se transporta al hígado unida a la albúmina y entra a los hepatocitos donde se conjuga con el ácido glucurónico convirtiéndose en bilirrubina conjugada o directa, que es posteriormente secretada al sistema biliar y pasa al intestino para ser excretada. La ictericia se produce cuando hay interrupción en alguna parte de esta vía metabólica llevando a hiperbilirrubinemia [10,11].

Figura 1. Ictericia. Coloración amarilla en escleras y piel secundaria al depósito de bilirrubina en los tejidos.

La etiología de la ictericia es amplia, se puede dividir en ictericia prehepática, debida a la sobreproducción de bilirrubina como en los procesos hemolíticos; ictericia hepática, en donde el defecto se encuentra en la captación, conjugación o secreción de la bilirrubina, como en hepatitis viral, daño hepático tóxico, isquemia hepática y lesiones crónicas como cirrosis o enfermedades infiltrativas; y, por último, en ictericia posthepática, que se presenta por la obstrucción del drenaje biliar como en la coledocolitiasis o enfermedades malignas de la vía biliar [7,12].

La ictericia puede indicar enfermedad hepática subyacente importante, por lo cual requiere un adecuado enfoque diagnóstico con historia clínica detallada, examen físico, análisis de laboratorio y estudios de imágenes correspondientes para determinar la causa e iniciar manejo oportuno [13,14].

Prurito

El prurito es un síntoma de gran importancia en dermatología que afecta la piel y en ocasiones algunas mucosas. Se describe como la sensación de incomodidad o desagrado que provoca la necesidad de rascarse [15]. Presenta predominio en extremidades, a menudo comienza en las palmas de las manos y las plantas de los pies, y luego se generaliza; se presenta también en las zonas de roce, se intensifica durante la noche y con el calor [15,16]. La intensidad es variable y puede afectar de forma importante la calidad de vida.

Este síntoma está presente en múltiples enfermedades cutáneas y sistémicas, es frecuente en las enfermedades hepatobiliares, en pacientes con colestasis intrahepáticas, en cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, colestasis gravídica, hepatopatías crónicas de diferentes etiologías, hepatitis alcohólica o hepatitis producida por toxicidad farmacológica, además de las colestasis extrahepáticas [17,18].

Existen receptores específicos del prurito, principalmente terminaciones nerviosas tipo C en la epidermis, donde actúan diferentes mediadores (histamina y el péptido liberador de gastrina, entre otros) que transmiten la sensación de picor a través del tracto nervioso espinotalámico ascendente, lo que permite la percepción del síntoma [16,19].

Aún no está clara la fisiopatología que conduce al prurito en las enfermedades hepáticas colestásicas, sin embargo, existen varios mecanismos propuestos que podrían dar origen: acumulación de sales biliares con posterior degranulación de mastocitos; activación del receptor acoplado a proteína G específico para ácidos biliares (TGR5) con liberación de gastrina; liberación del contenido de los hepatocitos con potencial para generar prurito, secundario a toxicidad hepática por acumulación de sales biliares, y producción de opioides endógenos y activación de sus receptores tipo μ que llevan al prurito, el ácido lisofosfatídico y la autotaxina [15,20].

Eritema palmar

El eritema palmar se presenta como un enrojecimiento simétrico ubicado en las eminencias tenar e hipotenar de la superficie palmar, respetando la porción central de la palma, también puede comprometer las caras palmares de las falanges distales (figura 2). El eritema palidece a la digitopresión, no es doloroso, no genera descamación ni prurito. Se debe diferenciar del eritema palmar fisiológico en el cual el enrojecimiento compromete toda la palma [21]. Su mecanismo fisiopatológico está relacionado con concentraciones elevadas de estrógenos libres, generando cambios en la vasculatura, con mayor dilatación de capilares, plexos venosos y arteriales superficiales en la palma de la mano [22].

La enfermedad hepática más asociada al eritema palmar es la cirrosis en el 23 % de los pacientes [23]; también se ha informado en enfermedad hepática alcohólica, infección por virus de la hepatitis B y C, enfermedad de Wilson y hemocromatosis [22]. Debido a que el eritema palmar no es específico de enfermedades hepáticas, se puede presentar en hipertiroidismo, artritis reumatoide y embarazo [3].

Figura 2. Eritema palmar. Enrojecimiento simétrico evidenciado en eminencia tenar e hipotenar de la superficie palmar, sin compromiso de la porción central de la palma.

Figura 3. Angiomas en araña. Dilatación arteriolar central de la que parten pequeños capilares en forma radiada.

Angiomas en araña

Los angiomas en araña son telangiectasias que se configuran en forma de araña roja, con una arteriola central ascendente que termina en la epidermis superficial, y finos capilares ramificados que se irradian periféricamente en la dermis papilar, revelando una configuración de araña (**figura 3**) [19,24]. Estas lesiones no son palpables y palidecen a la digitopresión, son de un tamaño aproximado entre 1 mm a 10 mm [24]. Pueden presentarse de forma frecuente en cara, cuello y dorso de las manos, y en personas sanas secundarios a exposición solar, con mayor frecuencia en niños y mujeres embarazadas [24].

Los angiomas en araña pueden ocurrir en el contexto de enfermedades hepáticas como cirrosis, hepatitis C, enfermedad maligna del hígado y otras disfunciones hepáticas, su fisiopatología se relaciona con un nivel elevado de estrógeno en la sangre. Las elevaciones del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y del factor de crecimiento fibroblástico básico también son predictores significativos de angiomas en araña en pacientes cirróticos [25]. Pueden presentarse en conjunto con eritema palmar en cirrosis hepática [19].

Xantomas

Los xantomas representan la acumulación de células espumosas, las cuales son macrófagos en la dermis ricos en lípidos que son captados por medio de receptores específicos o por fagocitosis. Su presentación clínica es variable, desde máculas, pápulas, hasta placas y nódulos de color amarillo, anaranjado o marrón amarillento, su color depende de la cantidad de lípidos presentes y de su profundidad debajo de la superficie [26,27]. Pueden ser blandos o semisólidos, con diferentes localizaciones según su etiología: manos, pies, superficies extensoras de las extremidades, rodillas, glúteos y párpados, en estos últimos aparecen como xantelasmas, que son xantomas planos (**figura 4**) [27,28].

Los xantomas pueden aparecer en trastornos lipídicos primarios (casi siempre son patognomónicos de la hipercolesterolemia familiar homocigótica), y secundarios en

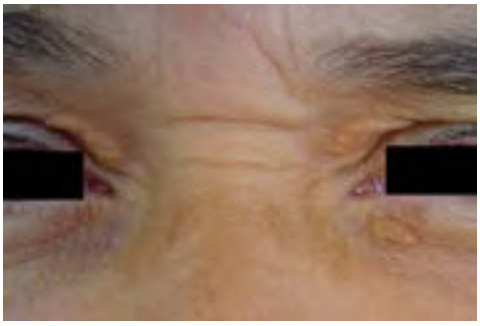


Figura 4. Xantelasmas en párpados. Placas de color amarillo, simétricas, en la cara medial de los párpados, secundario al acúmulo de macrófagos ricos en lípidos.

contexto de una enfermedad hepática, observados con mayor frecuencia en colangitis biliar primaria, en la cual es común que se encuentre elevado el colesterol total [19]. Los xantomas planos por colestasis pueden aparecer en trastornos como la atresia biliar o la cirrosis biliar primaria [27].

Vasculitis

Las vasculitis son un grupo de trastornos que provocan la inflamación de los vasos sanguíneos. Dependiendo del calibre del vaso afectado se divide en vasculitis de pequeños, medianos y grandes vasos. Han sido descritas como una manifestación extrahepática especialmente en infecciones por el virus de la hepatitis B y C [29].

El mecanismo fisiopatológico de la vasculitis está dado por la respuesta inmune frente a los patógenos virales, con el posterior depósito de inmunocomplejos en los vasos sanguíneos, activación de la cascada del complemento y reclutamiento de células inflamatorias [29,30].

La vasculitis crioglobulinémica mixta aparece en un 10 % de los casos por infección con el virus de la hepatitis C, siendo más frecuente en los pacientes con mayor tiempo de evolución de la infección [31-33]. Es una vasculitis de pequeños vasos causada por el depósito de crioglobulinas circulantes que se precipitan a temperaturas menores de 37 °C [29]. La lesión en la piel más típica y que suele representar la primera manifestación de esta enfermedad es la púrpura, caracterizada por lesiones de color rojo intenso, palpables, que fluctúan entre 3 mm a 10 mm de diámetro, y se localizan principalmente en la región distal de las extremidades inferiores (**figura 5**) [33,34]. Otras manifestaciones cutáneas de la vasculitis crioglobulinémica son las úlceras localizadas en las piernas y región perimaleolar, y el fenómeno de Raynaud [34].

La poliarteritis nodosa es un tipo de vasculitis necrotizante que afecta a los vasos de mediano calibre. Puede ser desencadenada por infecciones virales, especialmente por el virus de la hepatitis B, pero en la mayoría de los casos sigue siendo idiopática [35,36]. La piel es uno de los órganos más frecuentemente afectados. Entre las manifestaciones cutáneas más importantes se incluyen nódulos subcutáneos dolorosos, *livedo reticularis,* úlceras cutáneas y púrpura [36,37].

La vasculitis urticarial es una vasculitis de pequeños vasos que se caracteriza por manifestaciones clínicas de urticaria y evidencia histopatológica de vasculitis leucocitoclástica [38]. Generalmente es de origen idiopático, pero ha sido asociada a infecciones crónicas por el virus de la hepatitis B y C [39]. Clínicamente se presenta como habones que dejan hiperpigmentación al resolverse, asociada a sensación de ardor y prurito, ocurren en cualquier zona del cuerpo y persisten por más de 24 horas, lo que ayuda con la sospecha diagnóstica [40,41].

Cambios ungulares

Los cambios en las uñas pueden proporcionar pistas importantes sobre enferme-

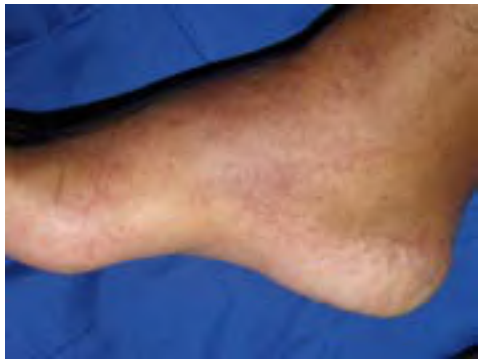


Figura 5. Púrpura. Máculas puntiformes violáceas en región distal de extremidades inferiores secundarias a inflamación intensa de las vénulas y arteriolas.

Figura 6. Uñas de Terry. Opacidades bilaterales y simétricas que comprometen el lecho ungular, asociadas a presencia de banda transversal distal de color rosado.

dades hepáticas subyacentes. Las uñas de Terry son un hallazgo común en la cirrosis hepática [42], presentándose hasta en un 80 % de los pacientes. Se definen como una opacidad bilateral y simétrica que compromete casi todo el lecho ungular, asociado a una banda transversal distal de color marrón o rosado de 0,5 mm a 2,0 mm de ancho (**figura 6**) [43,44]. El proceso fisiopatológico que genera las uñas de Terry no está claro aún, pero se ha descrito la vascularización del lecho ungular secundario al crecimiento excesivo del tejido conectivo como posible causa [45]. Las uñas de Terry no son exclusivas de la enfermedad hepática, también se pueden presentar en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, diabetes mellitus y envejecimiento normal [46,47].

.

Las uñas de Muehrcke son bandas blancas horizontales separadas por el color rosado normal del lecho ungular, y paralelas a la lúnula (**figura 7**). Las líneas blancas desaparecen con la presión y generalmente comprometen la segunda, tercera y cuarta uña. Se describieron por primera vez en pacientes con hipoalbuminemia severa. Se pueden presentar en cirrosis hepática y en otras condiciones asociadas a la albúmina sérica baja como en el síndrome nefrótico [48,49].

Figura 7. Líneas de Muehrcke. Bandas blancas horizontales separadas por el color natural del lecho ungular, paralelas a la lúnula.

Otros hallazgos ungulares que se presentan en pacientes con cirrosis hepática incluyen acropaquia, estrías longitudinales, uñas quebradizas y coiloniquia por el déficit nutricional [4,50].

Como se ha mencionado previamente, existe una amplia variedad de manifestaciones cutáneas que se pueden encontrar en el espectro de las enfermedades hepáticas, el objetivo de este artículo fue revisar los hallazgos más frecuentes, los cuales se resumen en la **tabla 1**; también se adicionaron algunos otros de menor frecuencia de presentación, ya que conocer su existencia permite reducir el umbral de sospecha diagnóstica.

Conclusión

Los pacientes con enfermedades hepáticas presentan una gran variedad de manifestaciones clínicas, entre las cuales los hallazgos cutáneos juegan un papel fundamental que puede ayudar a esclarecer la sospecha diagnóstica inicial; es por esto que su reconocimiento es importante para el clínico en todos los niveles de atención, sobre todo en los centros de salud de primer nivel donde los recursos pueden ser limitados.

Agradecimientos

A la doctora Margarita María Velásquez Lopera, dermatóloga del Hospital San Vicente Fundación, por las imágenes incluidas en el artículo, las cuales pertenecen al archivo fotográfico de la sección de dermatología de la Universidad de Antioquia (**figuras 1**, **4** y **5**).

Tabla 1. Principales manifestaciones cutáneas en enfermedades hepáticas.

Enfermedad hepática	Manifestaciones cutáneas
Cirrosis	• Ictericia • Angiomas en araña • Eritema palmar • Telangiectasias • Circulación colateral "cabeza de Medusa" • Cambios en las uñas (uñas de Terry y uñas de Muehrcke) • Adelgazamiento y pérdida del vello corporal
Hepatitis C	• Liquen plano • Vasculitis crioglobulinémica • Vasculitis urticarial • Porfiria cutánea tarda • Eritema acral necrolítico • Eritema palmar • Angiomas en araña
Hepatitis B	• Poliarteritis nodosa • Urticaria • Angioedema • Acrodermatitis papulosa • Eritema palmar
Hepatitis autoinmune	• Vitiligo • Alopecia areata
Colangitis biliar primaria	• Xantelasmas • Acantosis nigricans • Prurito • Ictericia
Hemocromatosis	• Hiperpigmentación generalizada • Eritema palmar

Referencias

1. **Godara SK, Thappa DM, Pottakkatt B, Hamide A, Barath J, Munisamy M, et al.** Cutaneous manifestations in disorders of hepatobiliary system. Indian Dermatol Online J 2017;8:9-15. https://doi.org/10.4103/2229-5178.198760.
2. **Satapathy SK, Bernstein D.** Dermatologic disorders and the liver. Clin Liver Dis 2011;15:165-182. https://doi.org/10.1016/j.cld.2010.09.001.
3. **Liu Y, Zhao Y, Gao X, Liu J, Ji F, Hsu YC, et al.** Recognizing skin conditions in patients with cirrhosis: A narrative review. Ann Med 2022;54:3017-3029. https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2138961.
4. **Bhandari A, Mahajan R.** Skin changes in cirrhosis. J Clin Exp Hepatol 2022;12:1215-1224. https://doi.org/10.1016/j.jceh.2021.12.013.
5. **Koulaouzidis, A., Bhat, S., Moschos J.** Skin manifestations of liver diseases. Ann Hepatol

2007;6:181-184. https://doi.org/10.1016/S1665-2681(19)31926-X.

6. **Dogra S, Jindal R.** Cutaneous manifestations of common liver diseases. J Clin Exp Hepatol 2011;1:177-184. https://doi.org/10.1016/s0973-6883(11)60235-1.
7. **Sullivan JI, Rockey DC.** Diagnosis and evaluation of hyperbilirubinemia. Curr Opin Gastroenterol 2017;33:164-170. https://doi.org/10.1097/mog.0000000000000354.
8. **Joseph A, Samant H.** Jaundice. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Acceso 22 de junio de 2023. Disponible en https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544252/.
9. **Voltarelli VA, Alves de Souza RW, Miyauchi K, Hauser CJ, Otterbein LE.** Heme: The lord of the iron ring. Antioxidants (Basel) 2023;12:1074. https://doi.org/10.3390/antiox12051074.
10. **Fargo MV, Grogan SP, Saguil A.** Evaluation of jaundice in adults. Am Fam Physician 2017;95:164-168.
11. **Mondragón-Bustos D.** Ictericia. Rev Med Sinerg 2016;1:14-18.
12. **Pavlovic-Markovic A, Stojkovic-Lalosevic M, Mijac DD, Milovanovic T, Dragasevic S, Sokic-Milutinovic A, et al.** Jaundice as a diagnostic and therapeutic problem: A general practitioner's approach. Dig Dis 2022;40:362-369. https://doi.org/10.1159/000517301.
13. **Gondal B, Aronsohn A.** A systematic approach to patients with jaundice. Semin Intervent Radiol 2016;33:253-258. https://doi.org/10.1055/s-0036-1592331.
14. **Chen HL, Wu SH, Hsu SH, Liou BY, Chen HL, Chang MH.** Jaundice revisited: Recent advances in the diagnosis and treatment of inherited cholestatic liver diseases. J Biomed Sci 2018;25:75. https://doi.org/10.1186/s12929-018-0475-8.
15. **Selim R, Ahn J.** Pruritus in chronic liver disease. Clin Liver Dis 2023;27:47-55. https://doi.org/10.1016/j.cld.2022.08.011.
16. **Misery L.** Prurito. EMC-Dermatología 2018;52:1-10. https://doi.org/10.1016/S1761-2896(18)41446-X.
17. **Beuers U, Wolters F, Oude Elferink RPJ.** Mechanisms of pruritus in cholestasis: understanding and treating the itch. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2023;20:26-36. https://doi.org/10.1038/s41575-022-00687-7.
18. **Terán Á, Fábrega E, Pons-Romero F.** Prurito asociado a colestasis. Gastroenterol Hepatol 2010;33:313-322. https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2009.07.006.
19. **Patel AD, Katz K, Gordon KB.** Cutaneous manifestations of chronic liver disease. Clin Liver Dis 2020;24:351-360. https://doi.org/10.1016/j.cld.2020.04.003.
20. **Hegade VS, Kendrick SF, Jones DE.** Drug treatment of pruritus in liver diseases. Clin Med (Lond) 2015;15:351-357. https://doi.org/10.7861/clinmedicine.15-4-351.
21. **Nautiyal A, Chopra KB.** Liver palms (palmar erythema). Am J Med 2010;123:596-597. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.09.025.
22. **Serrao R, Zirwas M, English JC.** Palmar erythema. Am J Clin Dermatol 2007;8:347-356. https://doi.org/10.2165/00128071-200708060-00004.
23. **Nadeem M, Muhammad-Abubakar Y, Zakaria M, Tasawar H, Nadir A.** The value of clinical signs in diagnosis of cirrhosis. Pak J Med Sci 2005;21:121-124.
24. **James WD, Elston DM, Treat JR, Rosenbach MA.** Dermal and subcutaneous tumors.In: Andrew´s diseases of the skin. Ámsterdam: Elsevier; 2020. p. 587-635.
25. **Terp K, Izquierdo-Pretel G.** Spider angioma number and location as potential prognostic indicators in chronic liver disease: A case report. Cureus 2023;15:e34193. https://doi.org/10.7759/cureus.34193.
26. **Patterson JW.** Cutaneous infiltrates-Nonlymphoid. Weedon's Skin Pathology. Fifth ed. Ámsterdam: Elsevier; 2021. p. 1181-1223.
27. **Massengale WT.** Xantomas. In: Callen JP, Cowen EW, Hruza GJ, Jorizzo JL, Lui H, Requena L, et al., eds. Dermatología: Elsevier; 2018. p. 1634-1643.
28. **Zak A, Zeman M, Slaby A, Vecka M.** Xanthomas: Clinical and pathophysiological relations. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 2014;158:181-188. https://doi.org/10.5507/bp.2014.016.
29. **Wang CR, Tsai HW.** Human hepatitis viruses-associated cutaneous and systemic vasculitis. World J Gastroenterol 2021;27:19-36. https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i1.19.

30. **Vergani D, Mieli-Vergani G.** Autoimmune manifestations in viral hepatitis. Semin Immunopathol 2013;35:73-85. https://doi.org/10.1007/s00281-012-0328-6.
31. **Cacoub P, Comarmond C, Domont F, Savey L, Saadoun D.** Cryoglobulinemia vasculitis. Am J Med 2015;128:950-955. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.02.017.
32. **Mazzaro C, Dal Maso L, Mauro E, Visentini M, Tonizzo M, Gattei V, et al.** Hepatitis C virus- related cryoglobulinemic vasculitis: A review of the role of the new direct antiviral agents (DAAs) therapy. Autoimmun Rev 2020;19:102589. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102589.
33. **Fernández-Chico N, Ribera-Pibernat M.** Crioglobulinemia. Piel 2011;26:130-135. https://doi.org/10.1016/j.piel.2010.11.010.
34. **Arango A, Velásquez-Franco CJ.** Crioglobulinemias. Rev Colomb Reumatol 2012;19:40-51.
35. **Hernández-Rodríguez J, Alba MA, Prieto-González S, Cid MC.** Diagnosis and classification of polyarteritis nodosa. J Autoimmun 2014;48-49:84-89. https://doi.org/10.1016/j.jaut.2014.01.029.
36. **Hočevar A, Tomšič M, Perdan Pirkmajer K.** Clinical approach to diagnosis and therapy of polyarteritis nodosa. Curr Rheumatol Rep 2021;23:14. https://doi.org/10.1007/s11926-021-00983-2.
37. **Springer JM, Byram K.** Polyarteritis nodosa: An evolving primary systemic vasculitis. Postgrad Med 2023;135:61-68. https://doi.org/10.1080/00325481.2022.2088940.
38. **Venzor J, Lee WL, Huston DP.** Urticarial vasculitis. Clin Rev Allergy Immunol 2002;23:201-216. https://doi.org/10.1385/criai:23:2:201.
39. **Kolkhir P, Pereverzina N, Olisova O, Maurer M.** Comorbidity of viral hepatitis and chronic spontaneous urticaria: A systematic review. Allergy 2018;73:1946-1953. https://doi.org/10.1111/all.13482.
40. **Fitzpatrick JE, High WA, Kyle WL.** Chapter 5-Urticarial and indurated eruptions. In: Fitzpatrick JE, High WA, Kyle WL, eds. Urgent care dermatology: Symptom-based diagnosis. Ámsterdam: Elsevier; 2018. p. 63-82. https://doi.org/10.1016/B978-0-323-48553-1.00005-7.
41. **Palacios CP, Londoño Á, Restrepo R, Pinto LF, Velásquez CJ, Gómez LI, et al.** Estudio descriptivo de urticaria vasculítica en Medellín, Colombia: características clínicas, epidemiológicas y de laboratorio. Rev Asoc Colomb Dermatol Cir Dematol 2013;21:135-144. https://doi.org/10.29176/2590843X.259.
42. **Sack JS, Liu AF, Gray M, Roat J, Zucker SD.** Association of terry nails with liver cirrhosis. Am J Gastroenterol 2021;116:2455-2458. https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001492.
43. **Khichar S, Choudhary S.** Terry nails in a patient with chronic alcoholic liver disease. Cleve Clin J Med 2014;81:603-604. https://doi.org/10.3949/ccjm.81a.13134.
44. **Terry R.** White nails in hepatic cirrhosis. Lancet 1954;266:757-759. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(54)92717-8.
45. **Witkowska AB, Jasterzbski TJ, Schwartz RA.** Terry's nails: A sign of systemic disease. Indian J Dermatol 2017;62:309-311.
46. **Albuquerque A, Sarmento J, Macedo G.** Hepatobiliary and Pancreatic: Terry's nails and liver disease. J Gastroenterol Hepatol 2012;27:1539-1539. https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2012.07184.x.
47. **Nia AM, Ederer S, Dahlem KM, Gassanov N, Er F.** Terry's nails: A window to systemic diseases. Am J Med 2011;124:602-604. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2010.11.033.
48. **Tavares NT, Costa A, Damasceno M.** Muehrcke's lines. Autops Case Rep 2018;8:e2018014. https://doi.org/10.4322/acr.2018.014.
49. **Ramachandran V, Sapra A.** Muehrcke lines of the fingernails, StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Acceso 15 de julio de 2023. Disponible en https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559136/.
50. **Salem A, Gamil H, Hamed M, Galal S.** Nail changes in patients with liver disease. J Eur Acad Dermatol Venereol 2010;24:649-654. https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2009.03476.x.

TIPS en pacientes cirróticos con trombosis venosa portal: una revisión de la literatura

TIPS in cirrhotic patients with portal vein thrombosis: A review of the literature

Mateo Valencia-Carrasquilla[1], *Valentina Aristizábal-Montoya*[2], *Felipe Guerrero-Pérez*[3], *Eliana Palacio-Sánchez*[4], *Octavio Muñoz-Maya*[5]

Resumen

En los últimos años, la trombosis de la vena porta entre los pacientes cirróticos se ha comportado como una entidad reconocida y cada vez más estudiada, no solo por su creciente incidencia, sino por la asociación con gravedad y mal pronóstico en cirrosis. Asimismo, se hacen objeto de estudio las terapias disponibles para el manejo tanto médico como quirúrgico de estos pacientes, lo que ha dado un papel importante a la derivación portosistémica transyugular intrahepática (TIPS). El uso de TIPS en esta población se posiciona como una alternativa de manejo aceptable, no solo por brindar mejoría en las complicaciones derivadas de la hipertensión portal, sino también por sus resultados prometedores en diferentes estudios sobre el flujo y la recanalización portal, y por su perfil de seguridad. Sin embargo, la eficacia, los efectos adversos a largo plazo y el pronóstico de dicha intervención en la compleja fisiopatología de la cirrosis deben continuar en estudio. El objetivo de este artículo es revisar los avances del uso de TIPS en el manejo de pacientes con cirrosis hepática y trombosis portal.

Palabras clave: derivación portosistémica intrahepática transyugular, hipertensión portal, trombosis, vena porta, cirrosis hepática.

Abstract

In recent years, portal vein thrombosis among cirrhotic patients has been a well-recognized and continuously studied entity, not only because of its increasing incidence but also because of its association with severity and poor prognosis in cirrhosis. Likewise, therapies available for both medical and surgical mana-

[1] Estudiante de Medicina. Grupo de Gastrohepatología, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

[2] Estudiante de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

[3] Estudiante de Medicina. Grupo de Gastrohepatología, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

[4] Médica General. Gestión Académica, Grupo de Investigación Gastrohepatología, Sección Clínica. Miembro Grupo Gastrohepatología, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

[5] Médico, Especialista en Medicina Interna, Especialista en Hepatología Clínica y Trasplante Hepático. Profesor, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Unidad de Hepatología y Programa de Trasplante de Hígado, Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia. E-mail: octavio.g.munoz@gmail.com.

Conflicto de interés: los autores declaran que no tienen conflicto de interés.
Hepatología 2024;5:34-47. https://doi.org/10.59093/27112330.94.
Asociación Colombiana de Hepatología, 2024©.
Recibido el 24 de junio de 2023; aceptado el 5 de septiembre de 2023.

gement in these patients are being studied, which has given an important role to the transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS). The use of TIPS in this population is positioned as an acceptable management alternative, not only because it provides improvement in complications derived from portal hypertension, but also because of its promising results in different studies on portal flow and recanalization upgrade, and for its safety. However, the efficacy, long-term adverse effects, and prognosis of this intervention in the complex pathophysiology of cirrhosis must continue to be studied. The objective of this article is to review the advances in the use of TIPS in the management of patients with liver cirrhosis and portal vein thrombosis.

Keywords: transjugular intrahepatic portosystemic shunt, portal hypertension, thrombosis, portal vein, liver cirrhosis.

Introducción

La trombosis venosa portal (TVP) es la oclusión parcial o completa de la luz de la vena porta o sus tributarias por la formación de un trombo [1]. Es una complicación frecuente en cirrosis, sobre todo en los pacientes con enfermedad hepática moderada a severa, hepatocarcinoma, sangrado gastrointestinal previo y edad avanzada [2]. Su prevalencia es del 1 % en la población general, en los pacientes con cirrosis sin carcinoma hepatocelular es del 10 % al 25 %, y en pacientes en lista de espera para trasplante hepático es del 2 % al 26 % [3].

La cirrosis como entidad que se caracteriza por un estado hipercoagulable en concomitancia con otras alteraciones trombofílicas, además de la disminución en la velocidad del flujo sanguíneo portal, se convierte en uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de TVP. A su vez, parece que su presencia en un hígado cirrótico tiene un aporte negativo en su pronóstico, sin embargo, no es claro de qué manera afecta a este en la progresión de su historia natural [4]. La anticoagulación se hace fundamental como pilar de tratamiento en el objetivo de permeabilizar la vascularización portal, y es de anotar que posterior a esta, lo esperado sería continuar con terapia anticoagulante por al menos un tiempo. No obstante, ¿qué pasa con el riesgo de sangrado, teniendo en cuenta el riesgo preexistente de la misma TVP como factor para el desarrollo de complicaciones de hipertensión portal y viceversa, sumado al riesgo asociado a la anticoagulación? Se hace entonces necesaria la búsqueda de otras alternativas [5,6].

En los escenarios posibles, ya mencionados, se abre un papel protagónico a la derivación portosistémica transyugular intrahepática (TIPS, por sus siglas en inglés), medida que viene siendo estudiada desde hace más de 50 años [7] y que consiste en unir una de las venas suprahepáticas y una rama portal con el fin de derivar un porcentaje de flujo sanguíneo, y de esta manera descomprimir el sistema venoso portal [6,8] (**figura 1**).

Su enfoque terapéutico va dirigido al control del sangrado variceal, ascitis refractaria, hidrotórax hepático y a otras complicaciones de la hipertensión portal como gastropatía portal hipertensiva, síndrome hepatorrenal, síndrome hepatopulmonar y trombosis de la vena porta no tumoral, como terapia de rescate cuando no se logran resolver con los tratamientos convencionales [9]. Siendo ampliamente estudiada en las últimas décadas por su naturaleza poco invasiva, actualmente es sometida a mejoras con el fin de lograr una buena aceptación y respuesta de los pacientes [8,9].

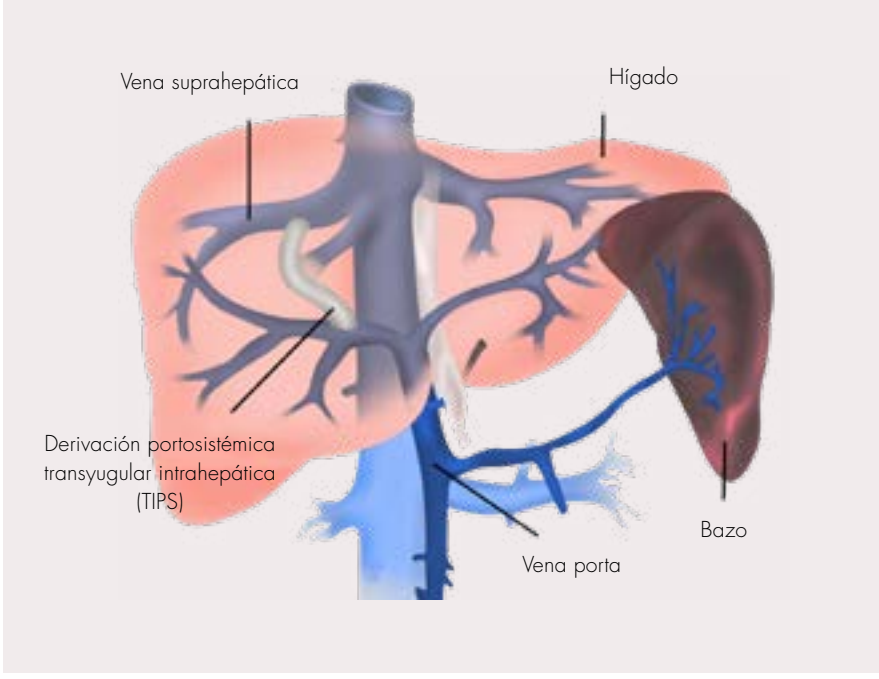


Figura 1. Derivación portosistémica transyugular intrahepática (TIPS).

En un inicio, se usaron *stents* metálicos autoexpandibles que daban lugar a un alto riesgo de estenosis, fugas, disfunción y otras complicaciones, llevando a los pacientes a múltiples intervenciones. Actualmente, todos estos riesgos del procedimiento se han reducido con la utilización de nuevos materiales como el politetrafluoroetileno expandido (e-PTFE) [9]. Claramente, los resultados dependen de la adecuada selección de los pacientes, pues no es de uso rutinario, y existen criterios para llevar a cabo esta terapia en verdaderos candidatos a beneficiarse del mismo, los cuales ya serán descritos en esta revisión.

La TVP no maligna es el evento trombótico más común en pacientes cirróticos, con una incidencia anual hasta del 12 % [10,11]. En los pacientes con TVP por etiologías diferentes a la cirrosis, el pilar del tratamiento es el uso de anticoagulantes, los cuales evitan la progresión de la trombosis y en ocasiones logran la recanalización. En los pacientes con cirrosis, los mecanismos fisiopatológicos implicados en el estado de hipercoagulabilidad son diferentes, lo que confiere un riesgo de sangrado mayor. Es por esto que los últimos avances en este campo, en diferentes estudios, muestran como alternativa terapéutica la inserción de TIPS, no solo por el control clínico de las complicaciones en el paciente con cirrosis, sino también por la recanalización portal, que disminuye la progresión del trombo, aumenta la velocidad de flujo portal y disminuye el riesgo de sangrado que supone, sumado a unas amplias tasas de éxito técnico en el procedimiento [4,9]. Esta revisión pretende realizar una breve descripción de la fisiopatología de la trombosis venosa portal en el contexto de cirrosis hepática, y exponer la evidencia actual sobre el uso de TIPS en trombosis venosa portal por cirrosis.

Fisiopatología de la trombosis venosa portal en cirrosis hepática

La TVP surge por factores locales y sistémicos, por tanto, el desarrollo de esta condición en cirrosis está dado por múltiples circunstancias que llevan a la alteración de alguno de los componentes de la tríada de Virchow: hipercoagulabilidad, lesión endotelial o estasis de la vena porta.

Hipercoagulabilidad en cirrosis

En la cirrosis hay una alteración del balance hemostático que lleva a un estado de hipercoagulabilidad, lo que favorece la formación de TVP [12-14].

Los pacientes con cirrosis presentan una reducción progresiva en la capacidad de la trombomodulina para reducir la generación de trombos, esto conduce a una resistencia a la acción de la trombomodulina [12]; dicha resistencia es un biomarcador de hipercoagulabilidad que de forma independiente predice el riesgo de trombosis venosa portal, y además se asocia a un mal pronóstico [13].

Asimismo, en la cirrosis hay menores niveles de antitrombina y proteína C, y mayores niveles de factor VIII [14]. El factor VIII se incrementa a medida que aumenta la severidad de la cirrosis, alcanzando concentraciones hasta 200 % más altas que el nivel normal en pacientes Child-Pugh C [15]; así, niveles elevados de este factor de la coagulación se asocian a un mayor riesgo de sufrir eventos trombóticos [16].

Adicionalmente, los pacientes con cirrosis severa tienen mayor susceptibilidad a infecciones por translocación bacteriana desde el intestino, lo que lleva a endotoxemia; al parecer, el lipopolisacárido de las bacterias favorece un estado de hipercoagulabilidad al incrementar la secreción endotelial del factor VIII y la inducción de la activación plaquetaria [17].

Lesión endotelial en cirrosis

En los pacientes con cirrosis la hipertensión portal, la translocación bacteriana, la inflamación local y la endotoxemia, pueden causar lesión endotelial en la vena porta y sus afluentes, favoreciendo un estado local de hipercoagulabilidad [17]. De esta manera, altos niveles de lipopolisacáridos bacterianos inducen la liberación de citoquinas proinflamatorias y estrés oxidativo, lo que configura un estado de inflamación a nivel de la vena porta que conduce a disfunción endotelial, haciendo que las células endoteliales liberen factor de von Willebrand y otras micropartículas. El plasma de los pacientes con cirrosis tiene una mayor concentración de glicocálix y de micropartículas de origen endotelial, lo que parece indicar daño del endotelio portal en estos pacientes [18].

Alteración del flujo venoso portal

En la cirrosis hepática se incrementa la resistencia vascular que lleva a la aparición de hipertensión portal, que, a su vez, causa un aumento en la producción sistémica de vasodilatadores, lo cual resulta en dilatación de las arteriolas esplácnicas y, por tanto, en el incremento del flujo venoso portal [19]. Adicionalmente, la hipertensión portal ocasiona un aumento de tamaño de la vena porta y la formación de vasos colaterales, esto conduce a una reducción del flujo y velocidad portal [19]. Una velocidad del flujo venoso portal menor a 15 cm/s tiene un alto valor predictivo para el desarrollo de TVP en pacientes con cirrosis [20].

Técnica y procedimiento del TIPS

El TIPS es un tipo de derivación portosistémica no selectiva que se elabora a través de técnicas endovasculares [21]. Existen varias estrategias que posibilitan la inserción del TIPS. Dentro de las más destacadas se encuentran:

- Recanalización portal e implantación convencional del TIPS por vía yugular.
- Recanalización portal mediante acceso percutáneo (transhepático/transesplénico).
- Inserción de TIPS entre una vena suprahepática y una colateral periportal, sin recanalización portal.

La recanalización portal e implantación convencional del TIPS por vía yugular es la técnica más utilizada y, por ende, la primera opción para canalizar la vena porta. En términos generales, se evalúa la extensión del coágulo y la presencia de cavernomatosis en el sistema venoso portal a través de ayudas imagenológicas, en este caso el angio-TAC, para determinar el estadio. Luego, a través de un acceso ecodirigido de la vena yugular derecha, se introduce un TIPS y catéteres que favorecerán una serie de procedimientos para la recanalización del segmento portal ocluido y su respectiva dilatación. Comúnmente se prepara tanto la región derecha del cuello como la parte superior del abdomen de forma estéril para anticiparse a la necesidad de realizar un posible abordaje percutáneo transhepático o transesplénico para conseguir la recanalización. Este procedimiento se hace bajo sedación, sin embargo, en algunos casos donde se prevé que el paciente va ser objeto de recanalizaciones complejas (y por ende requerirá de tiempos procedimentales más largos) se recomienda el uso de anestesia general [22].

La anterior es una descripción básica del procedimiento; no obstante, existen varias técnicas y modificaciones del mismo dependiendo del grado de la TVP. Este último se define con base en el porcentaje de oclusión que genera el trombo en la vena portal y el compromiso o no de los vasos colaterales. La escala más utilizada para objetivizar lo anterior es la escala de Yerdel. Esta clasifica cuatro grados: los primeros dos según el porcentaje de la luz de la vena porta obstruida, y los dos últimos ya con una vena porta totalmente obstruida, según el compromiso de la vena mesentérica superior (**tabla 1**) [23].

Determinado el grado, se procede de la siguiente manera: para la TVP grado I o grado II, una vez finalizado el procedimiento de inserción del TIPS, es decir, cuando los *stents* están desplegados, se hace la venografía portal trans-TIPS y las mediciones de la vena porta principal y del atrio derecho para calcular el gradiente portosistémico pos-TIPS. En TVP grado III con ramas intrahepáticas permeables, antes del procedimiento de inserción del TIPS se realiza la portografía indirecta para identificar la relación entre la vena portal lateral y el sitio de punción. Finalmente, para TVP de grado IV y ramas portales intrahepáticas ocluidas se realiza punción portal transhepática percutánea [24].

De acuerdo con las recomendaciones del Consenso de Baveno VII [25], el gradiente de presión portal se debe medir antes y después de la inserción del TIPS, teniendo en cuenta que la medición del gradiente de presión portal pos-TIPS debe incluir la vena porta principal y la vena cava inferior en la porción de salida del *shunt*. Asimismo, se debe evaluar esta medición pos-TIPS a la luz de varios factores que la pueden modificar, como son el uso de anestesia general, el uso de agentes vasoactivos y la inestabilidad hemodinámica; por esta razón, el consenso establece que los valores del gradiente de presión portal en pacientes estables hemodinámicamente y no sedados reflejan de forma adecuada el valor del gradiente de presión portal.

Indicaciones de TIPS en pacientes con cirrosis

Las indicaciones de TIPS en pacientes con cirrosis incluyen hemorragia de várices gastroesofágicas, ascitis recurren-

Tabla 1. Escala de Yerdel para la clasificación de la trombosis venosa portal. Tomada y adaptada de [23].

Grado I	Obstrucción de menos del 50 % de la luz de la vena porta, sin obstrucción o con mínima obstrucción de la vena mesentérica superior
Grado II	Obstrucción del 50 % al 100 % de la luz de la vena porta, sin obstrucción o con mínima obstrucción de la vena mesentérica superior
Grado III	Obstrucción completa de la vena porta y obstrucción de la vena mesentérica proximal superior
Grado IV	Obstrucción completa de la vena porta y de la vena mesentérica superior

te, ascitis refractaria, trombosis venosa portal, síndrome hepatorrenal tipo 1 y tipo 2, hidrotórax hepático, gastropatía hipertensiva portal y síndrome hepatopulmonar [25-28].

El uso de TIPS está claramente indicado de forma temprana en pacientes con cirrosis en estadio Child-Pugh B que presentan hemorragia variceal activa o en los pacientes en estadio Child-Pugh C con un puntaje menor a 14 [25,26]; y el TIPS de emergencia se recomienda para el control de hemorragia variceal que no responde al uso combinado de ligadura endoscópica y fármacos betabloqueadores [25,26]. En cuanto a la ascitis, se considera la inserción de TIPS en pacientes con ascitis recurrente [25] y en pacientes con ascitis refractaria con función hepática preservada, y referir para trasplante hepático aquellos con función hepática alterada [27].

Trombosis venosa portal

Como ya se ha mencionado, la TVP es una complicación frecuente en pacientes con cirrosis, su manejo incluye el uso de anticoagulantes, trombolisis y trombectomía. La TVP actualmente no es una contraindicación para insertar TIPS en pacientes cirróticos o no cirróticos, por lo cual, se puede incorporar en el manejo de esta afección para recanalizar la vena porta y reducir la hipertensión portal [28]. De hecho, en pacientes con TVP acompañada de ascitis refractaria o hemorragia gastrointestinal, el procedimiento de TIPS es la única manera de mejorar el flujo hepático ofreciendo una salida de flujo de baja resistencia [28].

Al observar las guías internacionales, la guía de la EASL del 2016 sobre trastornos vasculares hepáticos recomienda realizar TIPS si hay TVP extensa a pesar del uso de anticoagulantes, o si los anticoagulantes están contraindicados en pacientes candidatos a trasplante [29]. Por otro lado, las guías de práctica clínica de la AASLD del 2021 reconocen el TIPS como una estrategia terapéutica en pacientes candidatos a trasplante hepático, en quienes la trombosis venosa portal dificultaría una anastomosis venosa, o en pacientes con hemorragia portal refractaria al manejo médico o endoscópico, o cuando hay ascitis con TVP portal crónica [27]. Por su parte, el Consenso VII de Baveno [25] recomienda la inserción de TIPS en pacientes con trombosis venosa portal en tratamiento con anticoagulantes que no tienen recanalización, y hace énfasis en aquellos que están en lista de espera para trasplante hepático (**figura 2**).

Contraindicaciones para la inserción de TIPS

En la **tabla 2** se enuncian las contraindicaciones absolutas y las relativas para la realización de un TIPS.

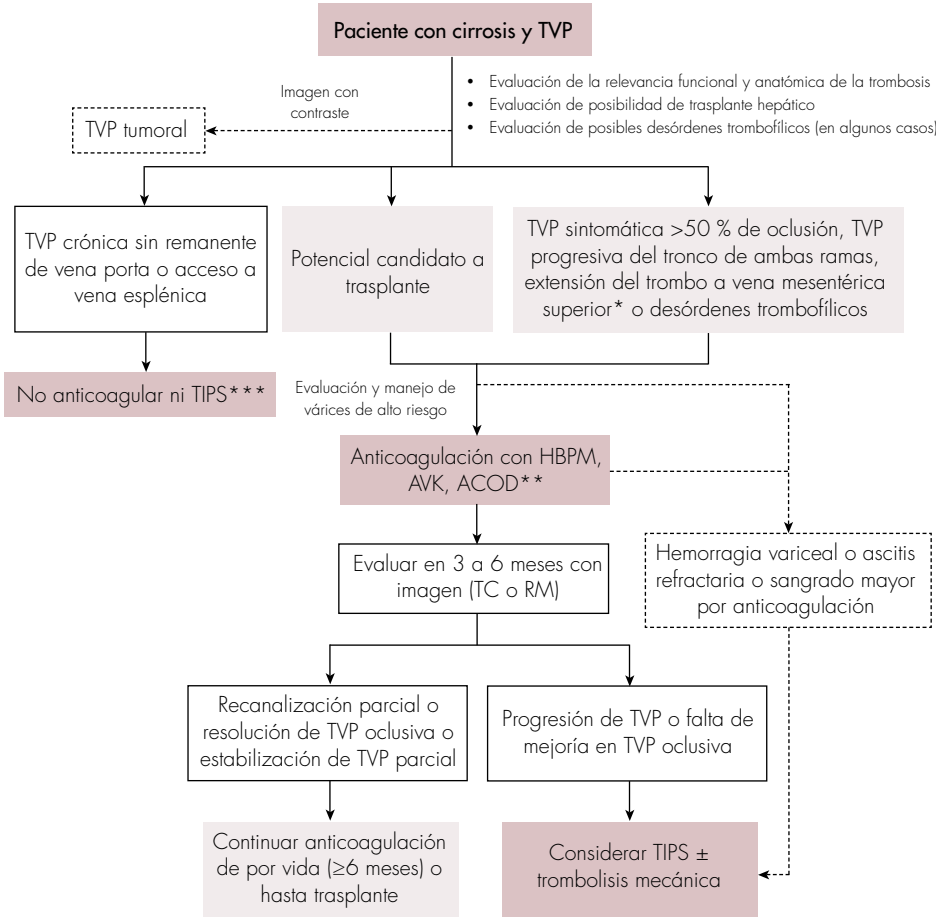


Figura 2. Aproximación del paciente con cirrosis y TVP. *En pacientes que no cumplen con estos criterios debe realizarse una ecografía Doppler cada tres meses; la anticoagulación no está recomendada. ** Previo tamizaje para várices o hipertensión portal con significancia clínica y prevención de hemorragia variceal, comenzar con HBPM y realizar transición a AVK/ACOD. *** En la presencia de remanente de vena porta o acceso venoso esplénico se puede intentar recanalizar, con intervencionistas expertos, la vena porta adicional a la colocación del TIPS. TVP: trombosis venosa portal; HBPM: heparinas de bajo peso molecular; AVK: antagonista vitamina K; ACOD: anticoagulantes orales directos; TIPS: derivación portosistémica transyugular intrahepática; TC: tomografía computarizada; RM: resonancia magnética. Tomada y adaptada de [17,30].

Evidencia actual acerca de la eficacia del uso de TIPS en pacientes cirróticos con TVP

El éxito de la intervención con TIPS no solo deriva del control clínico de las complicaciones, sino también de promover la recanalización de la vena porta [33]. Los mecanismos fisiopatológicos que explican y soportan la resolución de la TVP con el uso de TIPS derivan de la mejora en la velocidad de flujo portal, ya que

Tabla 2. Contraindicaciones absolutas y relativas para la realización de TIPS. Tomada y adaptada de [31,32].

Contraindicaciones absolutas	Contraindicaciones relativas
• Insuficiencia cardíaca congestiva descompensada • Insuficiencia severa de la válvula tricuspídea • Hipertensión pulmonar severa • Sepsis • Infección sistémica no controlada • Quistes hepáticos múltiples • Obstrucción biliar sin resolver	• Insuficiencia cardíaca compensada • Hipertensión pulmonar moderada • Hepatocarcinoma • Obstrucción de todas las venas hepáticas • Encefalopatía hepática crónica • Trombocitopenia menor a 20.000 plaquetas por mm^3 • Coagulopatía grave (INR>5) • Falla hepática grave • Cavernoma en la vena porta

la disminución del mismo en el contexto de hipertensión portal es uno de los predictores más importantes (especialmente una disminución <15 cm/s) (HR 6,0; *p*<0,001). El uso de TIPS incrementa la velocidad portal en 40-60 cm/s, lo que previene las complicaciones y el aumento en la extensión del trombo; además, puede promover la destrucción del trombo existente sin la necesidad de uso de anticoagulantes [34]. En la revisión sistemática de Valentin *et al.* [35], la reducción media en el gradiente de presión portal fue de 14,5 mmHg pos-TIPS. Esta mejora del flujo hepatopetal no solo promueve la resorción del trombo, sino que previene un nuevo episodio trombótico [36]. El uso de TIPS en TVP frente a la terapia anticoagulante [37] supone ventajas gracias a las altas tasas de éxito en la recanalización de la vena porta mediante técnicas intravasculares del *shunt* portosistémico [38], que disminuyen el riesgo de complicaciones relacionadas con la hipertensión portal, sobre todo aquellas severas [39,40], las cuales limitan el uso de la terapia anticoagulante y promueven la progresión de la trombosis [2]. Por otro lado, con el uso de TIPS hay menor sangrado variceal y mayor tasa de supervivencia [41].

En diversos estudios el uso de TIPS en TVP ha reportado altas tasas de éxito técnico, recanalización de la vena portal a corto plazo y permeabilidad a largo plazo en la vena porta. En el estudio observacional prospectivo de Lv *et al.* [42], los resultados en términos de éxito en recanalización parcial o completa favorecen la intervención compuesta de TIPS y anticoagulación, con una tasa del 81,3 % de pacientes con recanalización en un periodo de más de 30 meses de seguimiento. En la revisión sistemática y metaanálisis publicada por Valentin *et al.* [35], en el que incluyeron 18 estudios, la tasa de éxito técnico fue del 86,7 %, con recanalización en el 73,7 % y permeabilidad portal en el 86,9 % de los casos.

En un estudio prospectivo que se desarrolló en Europa, publicado en 2012, con 56 pacientes cirróticos con TVP sometidos a anticoagulación, solo el 36 % logró una recanalización completa del sistema porta hepático, y 27 % de manera parcial comparado con el grupo control no anticoagulado [43]. Sin embargo, en un estudio más reciente de 2018 se evidencia que el TIPS comparado con otras terapias médicas (ligadura endoscópica) para disminuir el riesgo de sangrado por várices esofági-

cas en pacientes cirróticos con TVP ha resultado en tasas de recanalización portal de más del 90 %, sin impacto en la supervivencia de los pacientes entre grupos de comparación [44].

Por su parte, el estudio retrospectivo de Wang *et al.* [4], en el cual se siguió durante un mínimo de 12 meses a 203 pacientes con cirrosis, de los cuales 72 tenían TVP, se encontró que el procedimiento de TIPS en pacientes con cirrosis y TVP es una opción viable de tratamiento en este grupo de pacientes, y no se observó una diferencia significativa en la supervivencia, disfunción del *shunt*, hemorragia variceal, ni en la ascitis recurrente entre aquellos que tenían TVP y aquellos que no.

Así mismo, en el estudio de cohortes de Qi *et al.* [41] de 51 pacientes en quienes se utilizó el TIPS como alternativa de manejo en TVP aguda, el procedimiento fue exitoso en 43 de los mismos, ninguno desarrolló complicaciones mayores y se obtuvo una alta tasa de supervivencia. Del mismo modo, en el estudio de cohorte de Thornburg *et al.* [45], publicado en 2017, el uso de TIPS en TVP fue técnicamente efectivo en el 98 % de los pacientes, con recurrencia de la trombosis únicamente del 8 % en pacientes que presentaban TVP completa. La tasa de supervivencia a 5 años en los pacientes fue del 82 %, contando con que casi el 40 % de los pacientes fue elegido para un trasplante hepático. Se ha demostrado, en estudios prospectivos, las grandes ventajas a largo plazo, estadísticamente significativas, del uso de TIPS en pacientes con TVP crónica sobre la ligadura de várices y la administración de propranolol en términos de resangrado y recanalización de la porta [34,44].

Ventajas del TIPS

Según la evidencia actual, la inserción de TIPS se indica en pacientes con cirrosis con TVP en quienes esta persiste o progresa a pesar de anticoagulación óptima después de 3 a 6 meses de tratamiento, y en pacientes que sufran complicaciones de la hipertensión portal [17,46], siendo importante la recurrencia de trombosis entre el 27 % al 38 % de los casos, según múltiples estudios [17], sin ser mandatoria, incluso sin recomendarse el uso de anticoagulación a largo plazo en pacientes con terapia pos-TIPS [17,47]. Al comparar esta monoterapia con la intervención de solo anticoagulación o no tratamiento, su respuesta superior en los pacientes cirróticos en los diferentes grupos de estudios realizados muestra que sigue siendo beneficioso su uso, sumando además el bajo riesgo de sangrado, contrario al que es atribuible a la anticoagulación [48].

Así mismo, cabe mencionar que una de las ventajas más grandes es su tasa de éxito en la intervención, tan alta como hasta del 98 % con apenas un 10 % de complicaciones mayores, sin ser necesario el uso de anestesia general por realizarse solo bajo sedación profunda; por ende, es menor la morbimortalidad durante y después del procedimiento [9,17]. Además, durante este, se ha destacado que no hay manipulación del hilio hepático, lo que resulta en una relevancia clínica para los pacientes que son candidatos a trasplante. De la misma manera, el seguimiento en estos pacientes es no invasivo mediante el método de ultrasonido Doppler que puede realizarse cada seis meses, conocido por ser de primera línea para el diagnóstico de TVP, y se comporta igual para su seguimiento [17,49].

Como ya se mencionó, con la evolución biomédica en la elaboración de nuevos materiales para *stents*, se logra una reducción en la incidencia de encefalopatía hepática, disfunción del *stent* por hiperplasia pseudointimal en el extremo venoso hepático, reingreso por sepsis y ascitis, y el requerimiento de múltiples reintervenciones [9].

A pesar de que en sus inicios la TVP era considerada una contraindicación para el uso de *shunt* portosistémico [34], actualmente el campo de utilización de esta alternativa en TVP cirrótica y no cirrótica ocupa importante relevancia en la investigación [2]. Su uso en el tratamiento de TVP es también cada vez más frecuente, siendo incluso parte de las recomendaciones en las guías de la AASLD, como alternativa terapéutica en TVP en centros con experticia en radiología intervencionista [27].

Todo lo anterior permite destacar el TIPS como la medida más efectiva para disminuir la presión portal mediante la recanalización del sistema porta, y con esto, el éxito de la intervención, evitando el advenimiento de múltiples complicaciones [28,33,49]. Así, esta terapia viene comportándose con gran aceptación, y a largo plazo podría pasar de ser una opción al fallo terapéutico y ser considerada una terapia de primera línea [28] (tabla 3).

Desventajas del TIPS

No obstante, teniendo en cuenta lo mencionado, contrasta el hecho de que con el procedimiento de colocación del TIPS está inherente el riesgo de infección intraderivación [4], y el mismo riesgo de todo procedimiento, el fallo terapéutico, que, aunque se presenta en tasas menores, aumenta el riesgo de recurrencia de complicaciones de la hipertensión portal. Cabe mencionar que la severidad de la hepatopatía hace que su uso no sea universal, siendo esta una gran limitante [8]. Después de la intervención, no se logra aún abolir la posibilidad de extensión del trombo en pacientes con TVP preexistente, lo que puede aumentar el riesgo de disfunción de la derivación como parte de sus desventajas [9]. Hasta ahora no se conocen estudios que avalen el uso de ambas terapias concomitantemente, anticoagulación o tratamiento antiplaquetario sumado al TIPS para prevenir la disfunción del *shunt*.

Múltiples estudios que han evaluado la sobrevida, tanto en desenlace primario como secundario, no han logrado demostrar superioridad del TIPS para mejoras en la supervivencia de estos pacientes versus la anticoagulación [17]; además, esta parece estar ligada al grado de oclusión del sistema porta.

Como punto negativo, se suma que a lo largo de los estudios hay una estimación de reoclusión o estenosis de TIPS con tasas

Tabla 3. Ventajas y desventajas de inserción del TIPS.

Ventajas	Desventajas
• Reducción de complicaciones de la hipertensión portal • Procedimiento poco invasivo • Alta tasa de éxito en la intervención • Bajo % de complicaciones mayores • Tasas de recanalización portal más altas que otras terapias • Bajo riesgo de sangrado • Seguimiento no invasivo (ecografía Doppler)	• No es de uso rutinario y requiere de criterios específicos de inclusión • Resultados también dependen del material biomédico utilizado • Riesgo de infección intraderivación • Riesgo de fallo terapéutico • Recurrencia de trombosis u oclusión del TIPS • No tiene impacto en la supervivencia

entre el 12 % y 60 % durante el seguimiento [34,50,51], tan altas como del 24 % en el primer año [34], que suponen para el paciente procedimientos de repermeabilización vía trombolisis o *re-stenting*, reportando variaciones en las tasas de éxito de la recanalización [52]. Sin embargo, esto no desestima el potencial del proceso, sino que hace evidente la monitorización rutinaria tras el procedimiento (**tabla 3**).

Conclusiones

El uso de TIPS en el manejo de la TVP es factible y eficaz para lograr una reducción significativa y sostenible de la carga de coágulos con un bajo riesgo de complicaciones, además de reducir las propias de la hipertensión portal. Los resultados de los estudios son prometedores y no debe descartarse como opción terapéutica viable en pacientes cirróticos con TVP, sobre todo en aquellos pacientes candidatos a trasplante hepático con TVP oclusiva, en quienes se ha demostrado un gran beneficio al permanecer el flujo portal permeable. Sin embargo, dada la dificultad técnica que representa su realización en pacientes con TVP, se requiere de la realización del procedimiento por personal altamente capacitado en centros con experiencia, evolución en la tecnología biomédica que la antecede y mayores estudios respecto a su utilidad y respuesta. A pesar de sus desventajas, la evidencia parece demostrar que esta terapia, en el futuro, podría pasar de ser una opción terapéutica a ser la terapia de primera línea. Dada la cantidad limitada de estudios contundentes y el sesgo de publicación, se hace necesario llevar a cabo mayores investigaciones para evaluar el perfil de seguridad y su eficacia, aclarar sus riesgos, sus complicaciones, el papel en la sobrevida a largo plazo y las oportunidades de mejora de TIPS como modalidad de tratamiento en TVP.

Referencias

1. **Basit SA, Stone CD, Gish R.** Portal vein thrombosis. Clin Liver Dis 2015;19:199-221. https://doi.org/10.1016/j.cld.2014.09.012.
2. **Vizzutti F, Schepis F, Arena U, Fanelli F, Gitto S, Aspite S, et al.** Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS): Current indications and strategies to improve the outcomes. Intern Emerg Med 2020;15:37-48. https://doi.org/10.1007/s11739-019-02252-8.
3. **Chen H, Turon F, Hernández-Gea V, Fuster J, Garcia-Criado A, Barrufet M, et al.** Nontumoral portal vein thrombosis in patients awaiting liver transplantation. Liver Transpl 2016;22:352-365. https://doi.org/10.1002/lt.24387.
4. **Wang HL, Lu WJ, Zhang YL, Nie CH, Zhou TY, Zhou GH, et al.** Comparison of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the treatment of cirrhosis with or without portal vein thrombosis: A retrospective study. Front Med (Lausanne) 2021;8:737984. https://doi.org/10.3389/fmed.2021.737984.
5. **Lv Y, He C, Wang Z, Guo W, Wang J, Bai W, et al.** Association of nonmalignant portal vein thrombosis and outcomes after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with cirrhosis. Radiology 2017;285:999-1010. https://doi.org/10.1148/radiol.2017162266.
6. **Mancuso A.** Management of portal vein thrombosis in cirrhosis: An update. Eur J Gastroenterol Hepatol 2016;28:739-743. https://doi.org/10.1097/meg.0000000000000633.
7. **Jiang TT, Luo XP, Sun JM, Gao J.** Clinical outcomes of transcatheter selective superior mesenteric artery urokinase infusion therapy vs transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with cirrhosis and acute portal vein thrombosis. World J Gastroenterol 2017;23:7470-7477. https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i41.7470.
8. **Ruiz-Blard E, Baiges A, Turon F, Hernández-Gea V, García-Pagán JC.** [Early transjugular intrahepatic portosystemic shunt: When, how and in whom?]. Gastroenterol Hepatol 2016;39:472-476. https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2015.09.013.
9. **Rajesh S, George T, Philips CA, Ahamed R, Kumbar S, Mohan N, et al.** Transjugular in-

trahepatic portosystemic shunt in cirrhosis: An exhaustive critical update. World J Gastroenterol 2020;26:5561-5596. https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i37.5561.

10. **Dong F, Luo SH, Zheng LJ, Chu JG, Huang H, Zhang XQ, et al.** Incidence of portal vein thrombosis after splenectomy and its influence on transjugular intrahepatic portosystemic shunt stent patency. World J Clin Cases 2019;7:2450-2462. https://doi.org/10.12998/wjcc.v7.i17.2450.
11. **Rodríguez-Castro KI, Porte RJ, Nadal E, Germani G, Burra P, Senzolo M.** Management of nonneoplastic portal vein thrombosis in the setting of liver transplantation: A systematic review. Transplantation 2012;94:1145-1153. https://doi.org/10.1097/TP.0b013e31826e8e53.
12. **Tripodi A, Mannucci PM.** The coagulopathy of chronic liver disease. N Engl J Med 2011;365:147-156. https://doi.org/10.1056/NEJMra1011170.
13. **Li S, Tan HY, Wang N, Zhang ZJ, Lao L, Wong CW, et al.** The role of oxidative stress and antioxidants in liver diseases. Int J Mol Sci 2015;16:26087-26124. https://doi.org/10.3390/ijms161125942.
14. **Tripodi A, Primignani M, Lemma L, Chantarangkul V, Mannucci PM.** Evidence that low protein C contributes to the procoagulant imbalance in cirrhosis. J Hepatol 2013;59:265-270. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.03.036.
15. **Tripodi A, Anstee QM, Sogaard KK, Primignani M, Valla DC.** Hypercoagulability in cirrhosis: causes and consequences. J Thromb Haemost 2011;9:1713-1723. https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04429.x.
16. **Sinegre T, Duron C, Lecompte T, Pereira B, Massoulier S, Lamblin G, et al.** Increased factor VIII plays a significant role in plasma hypercoagulability phenotype of patients with cirrhosis. J Thromb Haemost 2018;16:1132-1140. https://doi.org/10.1111/jth.14011.
17. **Senzolo M, Garcia-Tsao G, García-Pagán JC.** Current knowledge and management of portal vein thrombosis in cirrhosis. J Hepatol 2021;75:442-453. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.04.029.
18. **Shalaby S, Simioni P, Campello E, Spiezia L, Gavasso S, Bizzaro D, et al.** Endothelial damage of the portal vein is associated with heparin-like effect in advanced stages of cirrhosis. Thromb Haemost 2020;120:1173-1181. https://doi.org/10.1055/s-0040-1713169.
19. **Anton A, Campreciós G, Pérez-Campuzano V, Orts L, García-Pagán JC, Hernández-Gea V.** The pathophysiology of portal vein thrombosis in cirrhosis: Getting deeper into Virchow's triad. J Clin Med 2022;11:800. https://doi.org/10.3390/jcm11030800.
20. **Stine JG, Wang J, Shah PM, Argo CK, Intagliata N, Uflacker A, et al.** Decreased portal vein velocity is predictive of the development of portal vein thrombosis: A matched case-control study. Liver Int 2018;38:94-101. https://doi.org/10.1111/liv.13500.
21. **Strunk H, Marinova M.** Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS): Pathophysiologic basics, actual indications and results with review of the literature. Rofo 2018;190:701-711. https://doi.org/10.1055/a-0628-7347.
22. **Lombardo S, Espejo JJ, Pérez-Montilla ME, Zurera LJ, González-Galilea Á.** The keys to successful TIPS in patients with portal vein thrombosis and cavernous transformation. Radiologia (Engl Ed) 2018;60:94-104. https://doi.org/10.1016/j.rx.2017.08.006.
23. **Pécora RA, Canedo BF, Andraus W, Martino RB, Santos VR, Arantes RM, et al.** Portal vein thrombosis in liver transplantation. Arq Bras Cir Dig 2012;25:273-278. https://doi.org/10.1590/s0102-67202012000400012.
24. **Zhao M, Yue Z, Zhao H, Wang L, Fan Z, He F, et al.** Techniques of TIPS in the treatment of liver cirrhosis combined with incompletely occlusive main portal vein thrombosis. Sci Rep 2016;6:33069. https://doi.org/10.1038/srep33069.
25. **de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C.** Baveno VII-Renewing consensus in portal hypertension. J Hepatol 2022;76:959-974. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.12.022.
26. **Tripathi D, Stanley AJ, Hayes PC, Patch D, Millson C, Mehrzad H, et al.** U.K. guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. Gut 2015;64:1680-1704. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309262.

27. **Biggins SW, Angeli P, Garcia-Tsao G, Ginès P, Ling SC, Nadim MK, et al.** Diagnosis, evaluation, and management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 2021;74:1014-1048. https://doi.org/10.1002/hep.31884.
28. **Zhang JB, Chen J, Zhou J, Wang XM, Chen S, Chu JG, et al.** Systematic review and meta-analysis of trans-jugular intrahepatic portosystemic shunt for cirrhotic patients with portal vein thrombosis. World J Clin Cases 2021;9:5179-5190. https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i19.5179.
29. **European Association for the Study of the Liver.** EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. J Hepatol 2016;64:179-202. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.07.040.
30. **Rugivarodom M, Charatcharoenwitthaya P.** Nontumoral portal vein thrombosis: A challenging consequence of liver cirrhosis. J Clin Transl Hepatol 2020;8:432-444. https://doi.org/10.14218/jcth.2020.00067.
31. **Copelan A, Kapoor B, Sands M.** Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: indications, contraindications, and patient work-up. Semin Intervent Radiol 2014;31:235-242. https://doi.org/10.1055/s-0034-1382790.
32. **Ferrusquía-Acosta J, Hernández-Gea V.** TIPs indications and contraindications-Pushing the limits: Is earlier better? Curr Hepatol Rep 2019;18:87-95. https://doi.org/10.1007/s11901-019-00453-5.
33. **García-Pagán JC, Saffo S, Mandorfer M, Garcia-Tsao G.** Where does TIPS fit in the management of patients with cirrhosis? JHEP Rep 2020;2:100122. https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100122.
34. **Yeoh SW, Kok HK.** Transjugular intrahepatic portosystemic shunts in portal vein thrombosis: A review. J Dig Dis 2021;22:506-519. https://doi.org/10.1111/1751-2980.13035.
35. **Valentin N, Korrapati P, Constantino J, Young A, Weisberg I.** The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of portal vein thrombosis: A systematic review and meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2018;30:1187-1193. https://doi.org/10.1097/meg.0000000000001219.
36. **Molvar C, Amin P.** Portal vein thrombosis in cirrhosis: Interventional treatment options. Curr Gastroenterol Rep 2021;23:24. https://doi.org/10.1007/s11894-021-00826-1.
37. **Intagliata NM, Caldwell SH, Tripodi A.** Diagnosis, development, and treatment of portal vein thrombosis in patients with and without cirrhosis. Gastroenterology 2019;156:1582-1599.e1581. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.01.265.
38. **Senzolo M, Burra P, Patch D, Burroughs AK.** Tips for portal vein thrombosis (PVT) in cirrhosis: not only unblocking a pipe. J Hepatol 2011;55:945-948. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.02.027.
39. **Harding DJ, Perera MT, Chen F, Olliff S, Tripathi D.** Portal vein thrombosis in cirrhosis: Controversies and latest developments. World J Gastroenterol 2015;21:6769-6784. https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i22.6769.
40. **Qi X, Han G.** Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the treatment of portal vein thrombosis: a critical review of literature. Hepatol Int 2012;6:576-590. https://doi.org/10.1007/s12072-011-9324-5.
41. **Qi X, He C, Guo W, Yin Z, Wang J, Wang Z, et al.** Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal vein thrombosis with variceal bleeding in liver cirrhosis: Outcomes and predictors in a prospective cohort study. Liver Int 2016;36:667-676. https://doi.org/10.1111/liv.12929.
42. **Lv Y, Bai W, Li K, Wang Z, Guo W, Luo B, et al.** Anticoagulation and transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the management of portal vein thrombosis in cirrhosis: A prospective observational study. Am J Gastroenterol 2021;116:1447-1464. https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001194.
43. **Senzolo M, T MS, Rossetto V, Burra P, Cillo U, Boccagni P, et al.** Prospective evaluation of anticoagulation and transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the management of portal vein thrombosis in cirrhosis. Liver Int 2012;32:919-927. https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2012.02785.x.
44. **Lv Y, Qi X, He C, Wang Z, Yin Z, Niu J, et al.** Covered TIPS versus endoscopic band liga-

tion plus propranolol for the prevention of variceal rebleeding in cirrhotic patients with portal vein thrombosis: A randomised controlled trial. Gut 2018;67:2156-2168. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314634.

45. **Thornburg B, Desai K, Hickey R, Hohlastos E, Kulik L, Ganger D, et al.** Pretransplantation portal vein recanalization and transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation for chronic portal vein thrombosis: Final analysis of a 61-patient cohort. J Vasc Interv Radiol 2017;28:1714-1721. https://doi.org/10.1016/j.jvir.2017.08.005.
46. **Li Z, Zhang W, Jiao DC, Zhou X, Zhou P, Si G, et al.** Clinical study of transjugular intrahepatic portosystemic shunt combined with AngioJet thrombectomy for acute portal vein thrombosis in non-cirrhosis. Medicine (Baltimore) 2021;100:e24465. https://doi.org/10.1097/md.0000000000024465.
47. **Wan YM, Li YH, Wu HM, Xu ZY, Xu Y, Yang LH, et al.** Portal vein thrombosis before and after transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement: An observational study (STROBE compliant). Medicine (Baltimore) 2017;96:e8498. https://doi.org/10.1097/md.0000000000008498.
48. **Zhan C, Prabhu V, Kang SK, Li C, Zhu Y, Kim S, et al.** Comparison of non-tumoral portal vein thrombosis management in cirrhotic patients: TIPS versus anticoagulation versus no treatment. J Clin Med 2021;10:2316. https://doi.org/10.3390/jcm10112316.
49. **Iwakiri Y, Trebicka J.** Portal hypertension in cirrhosis: Pathophysiological mechanisms and therapy. JHEP Rep 2021;3:100316. https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2021.100316.
50. **Luca A, Caruso S, Milazzo M, Marrone G, Mamone G, Crinò F, et al.** Natural course of extrahepatic nonmalignant partial portal vein thrombosis in patients with cirrhosis. Radiology 2012;265:124-132. https://doi.org/10.1148/radiol.12112236.
51. **Barbier CE, Rorsman F, Eriksson LG, Sangfelt P, Sheikhi R, Vessby J, et al.** Placement of a transjugular intrahepatic portosystemic shunt in addition to recanalization of acute and chronic portomesenteric vein occlusions-A retrospective evaluation. Acta Radiol Open 2020;9:2058460120964074. https://doi.org/10.1177/2058460120964074.
52. **Klinger C, Riecken B, Schmidt A, De Gottardi A, Meier B, Bosch J, et al.** Transjugular local thrombolysis with/without TIPS in patients with acute non-cirrhotic, non-malignant portal vein thrombosis. Dig Liver Dis 2017;49:1345-1352. https://doi.org/10.1016/j.dld.2017.05.020.

Artículo de revisión

Albúmina en cirrosis: perspectiva inflamatoria

Albumin in cirrhosis: inflammatory perspective

Lina Paola Tovar-Díaz[1]

Resumen

La albúmina sérica humana es la proteína más abundante en el plasma, su estructura molecular le confiere estabilidad, pero también flexibilidad para ligar y transportar un amplio rango de moléculas. Su función oncótica es la propiedad más reconocida que la lleva a introducirse en la terapéutica médica como un expansor de volumen. Sin embargo, en los últimos años se le han adicionado funciones con carácter antioxidante, inmunomodulador y de estabilización endotelial, que hacen presumir que su impacto terapéutico está más allá de sus funciones volumétricas. En los últimos años, específicamente en la cirrosis y la falla hepática aguda sobre crónica, se ha tenido un cambio en el paradigma fisiológico, desde una perspectiva netamente hemodinámica hacia una perspectiva inflamatoria, en donde las funciones oncóticas y no oncóticas de la albúmina están alteradas y tienen un carácter pronóstico en estas entidades. Este conocimiento creciente, desde una perspectiva inflamatoria, hace que se fortalezca el uso terapéutico de la albúmina sérica humana desde las indicaciones tradicionales como prevención de la disfunción circulatoria posparacentesis, prevención y tratamiento de lesión renal aguda, hasta las discusiones para administración a largo plazo en pacientes cirróticos con ascitis.

Palabras clave: albúmina sérica humana, cirrosis hepática, falla hepática aguda sobre crónica, inflamación, ascitis.

Abstract

Human serum albumin is the most abundant protein in plasma, with a molecular structure that provides stability while also allowing flexibility to bind and transport a wide range of molecules. Its oncotic function is the most recognized property, leading to its introduction in medical therapy as a volume expander. However, in recent years, additional functions with antioxidant, immunomodulatory, and endothelial stabilization properties have been identified, suggesting that its therapeutic impact extends beyond its volumetric functions. Specifically, in cirrhosis and acute-on-chronic liver failure, there has been a shift in the pathophysiological paradigm from a purely hemodynamic perspective to an inflammatory perspective, where both oncotic and non-oncotic functions of albumin are altered and have prognostic significance in these conditions. This growing understanding from an inflammatory perspective strengthens the therapeutic use of human serum albumin, not only for traditional indications such

[1] Médica, Especialista en Medicina Interna, Hospital Universitario San Vicente Fundación. Docente, Departamento de Medicina Interna, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia. E-mail: lina.tovar@sanvicentefundacion.com.

Conflicto de interés: la autora declara que no tiene conflicto de interés.
Hepatología 2024;5:48-61. https://doi.org/10.59093/27112330.100.
Asociación Colombiana de Hepatología, 2024©.
Recibido el 2 de octubre de 2023; aceptado el 1 de diciembre de 2023.

as the prevention of post-paracentesis circulatory disfunction, prevention and treatment of acute kidney injury, but also for discussions regarding long-term administration in cirrhotic patients with ascites.

Keywords: human serum albumin, liver cirrhosis, acute-on-chronic liver failure, inflammation, ascites.

Introducción

En los últimos años se ha planteado un cambio en el entendimiento fisiopatológico de la cirrosis como una entidad de inflamación sistémica [1,2]. Por ende, los resultados investigativos de orden diagnóstico y terapéutico que se han venido generando se enfocan en la documentación e intervención de la inflamación [2,3,4]. La albúmina sérica humana (ASH) ha sido uno de los tratamientos más frecuentes en pacientes con cirrosis descompensada (CD), y cada vez, con más frecuencia, se reportan efectos más allá de la expansión volumétrica, y que probablemente se explican mejor por su acción como moduladora de la inflamación sistémica [1,3,5]. La presente revisión se propone proveer una actualización sobre el cambio de paradigma fisiopatológico de la CD y la falla hepática aguda sobre crónica (ACLF, del inglés, *Acute-on-Chronic Liver Failure*) como entidades inflamatorias, discutir las propiedades multifuncionales de la albúmina en la cirrosis y explorar los usos terapéuticos actuales y futuros de la albúmina en la cirrosis.

La albúmina como molécula

La albúmina sérica humana (ASH) es la proteína plasmática más abundante, representando el 50 % de las proteínas circulantes en individuos sanos. Comprende 585 aminoácidos, con una gran proporción de aminoácidos ácidos que le dan una carga negativa a pH de 7. Su estructura le confiere gran estabilidad, pero también gran flexibilidad, lo que le permite ligar y transportar un amplio rango de moléculas, tanto endógenas como exógenas [6,7,8] (**figura 1**).

La ASH contiene una cisteína libre en posición 34 (residuo Cys-34) que representa el sitio molecular propicio para tiolación, nitrosilación y oxidación. De hecho, la estructura química de la ASH es susceptible de modificación a través de reacciones enzimáticas y no enzimáticas, incluyendo glicosilación, oxidación reversible y no reversible en la posición Cys-34. La variedad de glicosilación es más encontrada en pacientes diabéticos, mientras que la oxidación en Cys-34 es encontrada con frecuencia en falla hepática aguda y crónica [8,9]. En individuos sanos, la ASH existe predominantemente en una forma reducida (70 % a 80 %) conocida como mercaptoalbúmina (HMA, del inglés, *Human Mercaptoalbumin*), una fracción (20 % a 30 %) existe como compuestos disulfuros conocida como nomercaptoalbúmina 1 (HNMA1) y finalmente existe una pequeña fracción altamente oxidada en la posición Cys-34 llamada nomercaptoalbúmina 2 (HNMA2) [5,10].

La ASH es sintetizada exclusivamente por los hepatocitos. En individuos sanos la producción de albúmina es cercana a 9 a 12 g/día. Una vez producida es liberada directamente al espacio intravascular sin almacenamiento intracelular. De la cantidad de albúmina total, 30 % a 40 % se conserva en el espacio intravascular y el resto se distribuye en el espacio intersticial. A pesar de que la ASH es conocida como una molécula extracelular, puede ser endocitada por varios tipos celulares, incluyendo el endotelio. Después de la endocitosis, la ASH puede ser catabolizada por degradación lisosomal o liberada de nuevo al espacio extravascular [5,11]. Su vida media total es

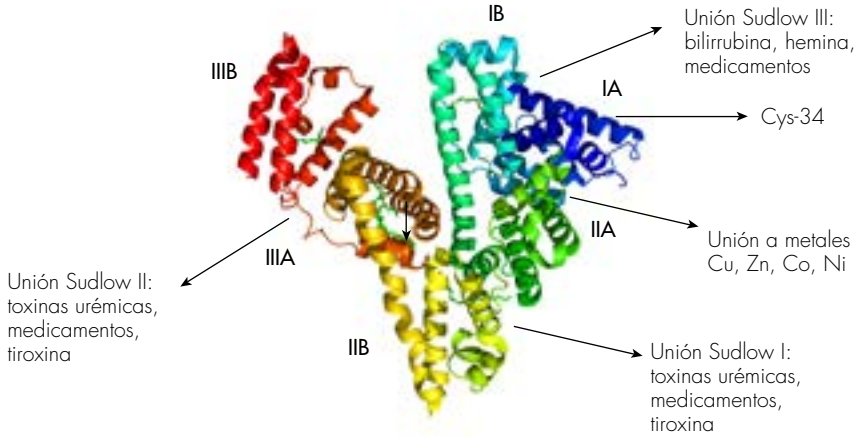


Figura 1. Estructura de la molécula de albúmina que indica sus subdominios (IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB) y los sitios de unión a moléculas exógenas y endógenas: Sudlow I, II, III y unión a metales. Como reguladora de estrés oxidativo presenta varios sitios de unión a radicales libres de oxígeno, siendo el más importante el residuo Cys-34.

cercana a 19 días, pero esto puede alterarse en estados de enfermedad [11].

Funciones de la albúmina

La ASH es responsable de cerca del 70 % de la presión oncótica plasmática; y es explicada no solo por su alta concentración, sino también por el denominado efecto Gibbs-Donnan, en donde la carga eléctrica negativa atrae moléculas de sodio y agua al compartimento intravascular [12]. La función oncótica es la propiedad más reconocida de la ASH que la lleva a introducirse en la terapéutica médica como un expansor de volumen [1,8]; sin embargo, se han venido adicionando funciones con carácter antioxidante [9,10], inmunomodulador [13,14,15] y de estabilización endotelial [16], que se describen con más detalle en la figura 2.

La cirrosis como entidad inflamatoria

La cirrosis es una enfermedad crónica hepática caracterizada por fibrosis difusa, alteración del flujo venoso intrahepático, hipertensión portal y falla hepática. El período de la enfermedad que precede a la ocurrencia de complicaciones es denominado cirrosis compensada (CC), en contraposición a la cirrosis descompensada (CD), entidad caracterizada por la aparición de complicaciones por hipertensión portal, siendo las más frecuentes ascitis, hemorragia variceal y encefalopatía hepática. Tras la aparición de estas complicaciones el pronóstico es pobre, dado por una sobrevida de 3 a 5 años. En ocasiones, sobre todo en CD se agrega la ACLF, un síndrome clínico caracterizado por la descompensación aguda de la cirrosis, la presencia de falla orgánica (de un solo órgano o múltiples, que pueden ser tanto hepáticas como extrahepáticas) y una alta probabilidad de muerte a corto plazo (probabilidad del 30 % al 50 % en el primer mes) [4,17].

Desde la fisiopatología clásica el evento cardinal para el desarrollo de CD es un cambio hemodinámico que consiste en la

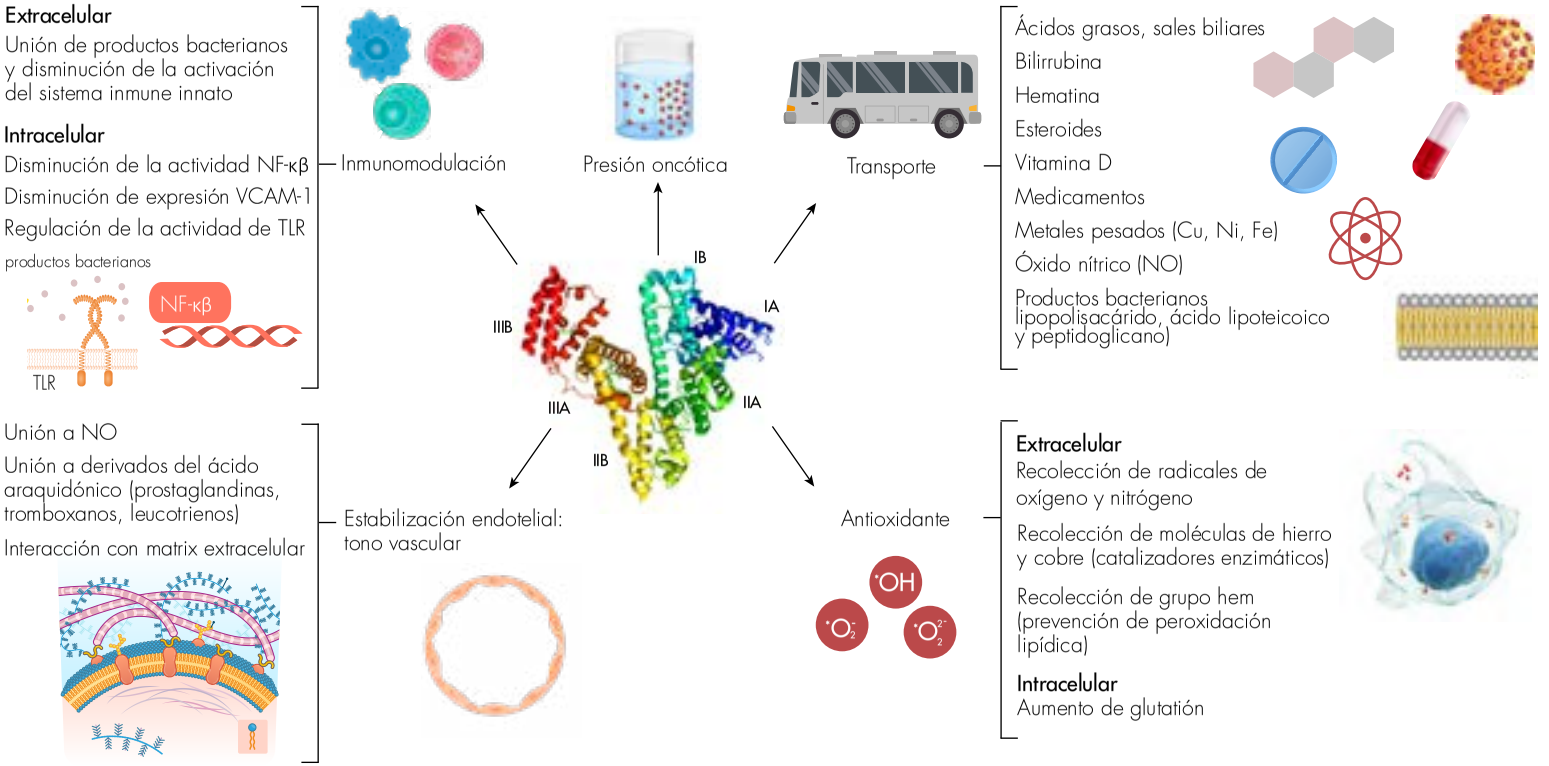


Figura 2. Funciones de la albúmina. La albúmina es una molécula multifuncional cuyas propiedades biológicas derivan de su ubicación (intravascular, extravascular e intracelular), alta concentración y carga negativa. Demuestra una alta capacidad de unión y transporte de diversas moléculas endógenas y exógenas, incluyendo radicales libres, metales y grupo hem, que le confieren actividad antioxidante. Su capacidad de inactivación de productos bacterianos como lipopolisacáridos, la unión a derivados del ácido araquidónico, además de la regulación de sistemas intracelulares como el factor nuclear kappa-beta (NFKB), y la disminución de moléculas de adhesión inflamatorias como VCAM-1 (del inglés, *Vascular Cell Adhesion Molecule-1*), la hacen una molécula con capacidad de inmunomodulación y estabilización endotelial.

reducción progresiva de la volemia efectiva [18,19]. Esta hipovolemia es el producto de una caída de la resistencia vascular sistémica (RVS), mucho más acentuada en el área esplácnica debida al aumento de óxido nítrico (NO), endocannabinoides y monóxido de carbono (CO). Esto evoca la activación compensatoria de los sistemas neurohumorales disponibles para promover la vasoconstricción y retención renal de sodio y agua, incluyendo el sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), el sistema nervioso simpático (SNS) y la hormona antidiurética (ADH) [2,3,20]. En este escenario fisiopatológico resulta esencial la preservación de la volemia como meta terapéutica primaria [3,21].

Complementaria a esta perspectiva hemodinámica clásica se ha documentado que la cirrosis es una enfermedad asociada a la inflamación sistémica [22]. Marcadores como la proteína C reactiva (PCR), las citoquinas proinflamatorias, los marcadores de activación del macrófago y el estrés oxidativo están presentes [23,24]. De hecho, el grado de inflamación sistémica se va incrementando a medida que la enfermedad progresa, siendo menor en la CD y mucho mayor en la ACLF [2,25,26]. Los disparadores inflamatorios mejor documentados son:

Patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPS)

La cirrosis se caracteriza por la traslocación de bacterias viables, o solo algunos productos altamente inmunogénicos conocidos como PAMPS (del inglés, *Pathogen-Associated Molecular Patterns*), desde la luz intestinal. Las bacterias viables son destruidas por el sistema inmune entérico, pero los PAMPS son reconocidos por los receptores de reconocimiento de patrones (PRRs, del inglés, *Pattern Recognition Receptors*) localizados en la superficie de las células del sistema inmune innato o epiteliales. Una vez reconocidos los PAMPS se activa una cadena proinflamatoria originalmente diseñada e indispensable para combatir bacterias invasivas. Sin embargo, una activación crónica o excesiva puede causar daño colateral (también llamado inmunopatología) y evocar una respuesta compensatoria antiinflamatoria que lleva a la supresión inmune y al riesgo de segundas infecciones. Esta inflamación sistémica estéril (sin bacterias invasivas viables) es común en CD, y prácticamente es la norma en ACLF [23,27].

Patrones moleculares asociados a daño (DAMPS)

Los PRRs no solo reconocen material bacteriano, sino que también son sensibles a las moléculas del huésped liberadas en procesos de muerte celular. Disparadores como la hepatitis alcohólica, hepatitis por virus B, medicamentos o sepsis inducen la muerte de hepatocitos, y sus productos moleculares serán reconocidos por los PRRs activando la respuesta inmune, de igual manera a lo que hacen los DAMPS (del inglés, *Danger-Associated Molecular Patterns*) [28].

Infecciones

Finalmente, se mencionan las infecciones bacterianas como el tercer mecanismo de inducción de inflamación. La traslocación bacteriana recurrente del cirrótico activa de manera constante el sistema inmune innato, de modo que cuando exista una infección bacteriana la respuesta del sistema inmune será exagerada [23,27].

Las hipótesis hemodinámica e inflamatoria no son excluyentes, de hecho, favorecen la formación de un círculo vicioso en donde los mediadores inflamatorios inducen vasodilatación sistémica y disminución de contractilidad cardiaca, con la consecuente disfunción circulatoria. Estos mediadores también contribuyen directamente al daño de órganos tras inducir daño celular y coagulación microvascular [2,29] (**figura 3**).

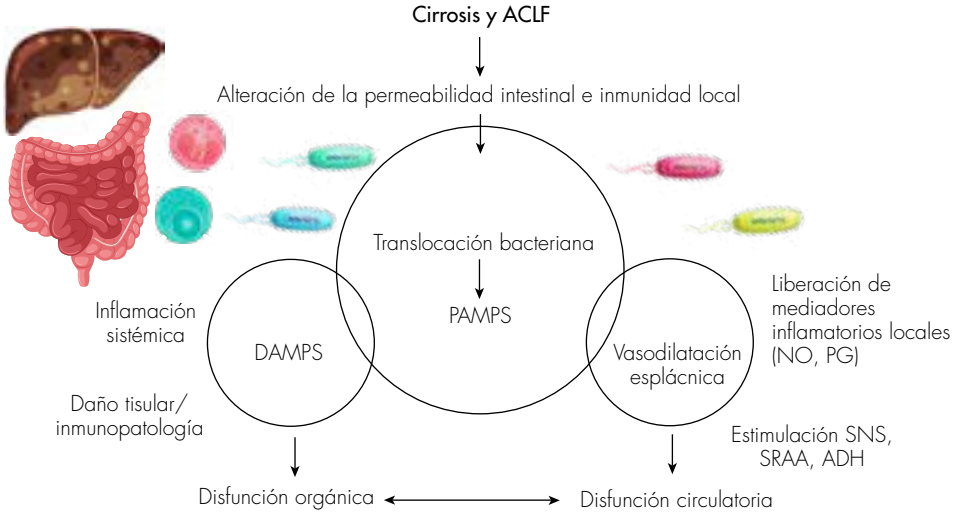


Figura 3. Fisiopatología inflamatoria de la cirrosis descompensada (CD) y la falla hepática aguda sobre crónica (ACLF). El evento inicial es la alteración de la permeabilidad intestinal que facilita la traslocación bacteriana y la entrada de PAMPS (patrones moleculares asociados a patógenos) desde el lumen intestinal hasta la sangre. A nivel local facilita la liberación de mediadores inflamatorios como óxido nítrico (NO) y prostaglandinas (PG), que llevarán a la vasodilatación esplácnica y la estimulación de sistemas reguladores: SRAA (sistema renina angiotensina aldosterona), SNS (sistema nervioso simpático) y ADH (hormona antidiurética), que perpetuarán la traslocación bacteriana y la vasodilatación esplácnica. También habrá una intensa inflamación sistémica que puede ocasionar liberación de DAMPS (patrones moleculares asociados a daño), daño tisular colateral (inmunopatología) y disfunción orgánica múltiple.

Alteración estructural y funcional de la albúmina en cirrosis

La cirrosis es un estado patológico bien conocido por cursar con hipoalbuminemia, que no solo es un marcador de enfermedad, sino que tiene un carácter pronóstico importante, incluida en puntuaciones como el Child-Pugh. La evidencia creciente de la multifuncionalidad de la albúmina ha traído a la literatura un concepto reciente denominado "concentración efectiva de albúmina", en el cual la función de la ASH no está relacionada solo a los niveles circulantes, sino a la cantidad de ASH que está biológica y estructuralmente intacta [2,11].

La ASH en la cirrosis está sujeta a varias modificaciones postranscripcionales, probablemente como resultado del ambiente proinflamatorio y prooxidante propio de la enfermedad. Las alteraciones mejor descritas se expresan en términos de glicosilación u oxidación de la molécula, siendo el aumento de las fracciones HNMA1 y HNMA2 las más representativas [9,30]. Estas isoformas dañadas de la ASH, cuando son acumuladas en el espacio intravascular, contribuyen activamente al aumento de la respuesta inflamatoria sistémica. Se han visto vinculadas en el aumento de producción de citoquinas y la activación leucocitaria y plaquetaria [31,32]. Así las cosas, la capacidad inmunomodulatoria de

la ASH está profundamente influenciada por su estado redox: podría actuar como un agente proinflamatorio cuando está oxidada, mientras que puede balancear la respuesta inmune cuando predomina en su estado reducido [33].

Varias técnicas para medir la capacidad funcional de la albúmina han sido descritas [9]. Lo documentado hasta ahora muestra que los pacientes con CD y ACLF tienen una función reducida de la ASH, y que esta alteración en la funcionalidad se correlaciona con la gravedad de la enfermedad. Por ejemplo, los niveles séricos de HNMA2 parecen ser predictores de supervivencia en pacientes con CD [30,34].

La conclusión parcial hasta este momento es que los cambios postranscripcionales de la ASH, que generan una disminución funcional de la molécula, son importantes no solo en la fisiopatología de la enfermedad, sino que también son marcadores pronósticos tanto en CD como en ACLF [30,34].

Usos terapéuticos de la albúmina en cirrosis

Desde una perspectiva farmacológica, la ASH no solo aporta su potencial oncótico, sino también su capacidad como molécula transportadora, antioxidante, inmunomoduladora y de estabilización endotelial a la hora de prevenir y tratar las complicaciones propias de la CD y la ACLF [2,5,6] (**figura 4**). La traducción clínica que se hace a estos elementos fisiopatológicos será descrita a continuación.

Disfunción circulatoria posparacentesis (DCPP)

La paracentesis es la primera línea de manejo en pacientes con ascitis a tensión y ascitis refractaria [35]. Cuando este procedimiento se realiza en altos volúmenes y sin sustitución plasmática, hay un descenso del volumen efectivo circulante que lleva a un incremento significativo (>50 %) de los niveles de actividad de renina plasmática 4 a 6 días después de la paracentesis [36,37]. Esto genera una alta tasa de recurrencia de ascitis, hiponatremia dilucional, falla renal, rehospitalización y muerte, que se verán inclusive meses después de la paracentesis [1,38].

Hacia 1980 fue demostrado, por primera vez, que la ASH mejoraba la disfunción circulatoria y prevenía la ocurrencia de la DCPP [38,39]. Desde ese momento, la ASH ha sido comparada con cristaloides y otros coloides, arrojando como conclusiones que disminuye la probabilidad de DCPP en un 66 %, hiponatremia en un 42 % y muerte en un 36 % [39,40,41]. Este efecto se ve en paracentesis de alto volumen (>5 L) y con dosificaciones usuales de albúmina de 6 g a 8 g por cada litro de ascitis removido [41,42].

Prevención de la lesión renal aguda en peritonitis bacteriana espontánea

La peritonitis bacteriana espontánea (PBE) es una infección grave del líquido ascítico, diagnosticada mediante un recuento de >250 células/mm^3 polimorfonucleares en ausencia de infección intraabdominal o malignidad [35]. Cerca de 1/3 de los pacientes con PBE desarrollarán lesión renal aguda (LRA), independiente de la resolución de la infección, con un impacto directo en la mortalidad hospitalaria (42 % con LRA y 7 % sin LRA) [43,44]. La alta incidencia de la LRA es mediada por una respuesta inflamatoria exagerada a la infección que es propia de los cirróticos, además de un deterioro cardiocirculatorio crónico característico del cirrótico con ascitis, que en últimas llevará a una reducción de la volemia efectiva y perfusión renal [45].

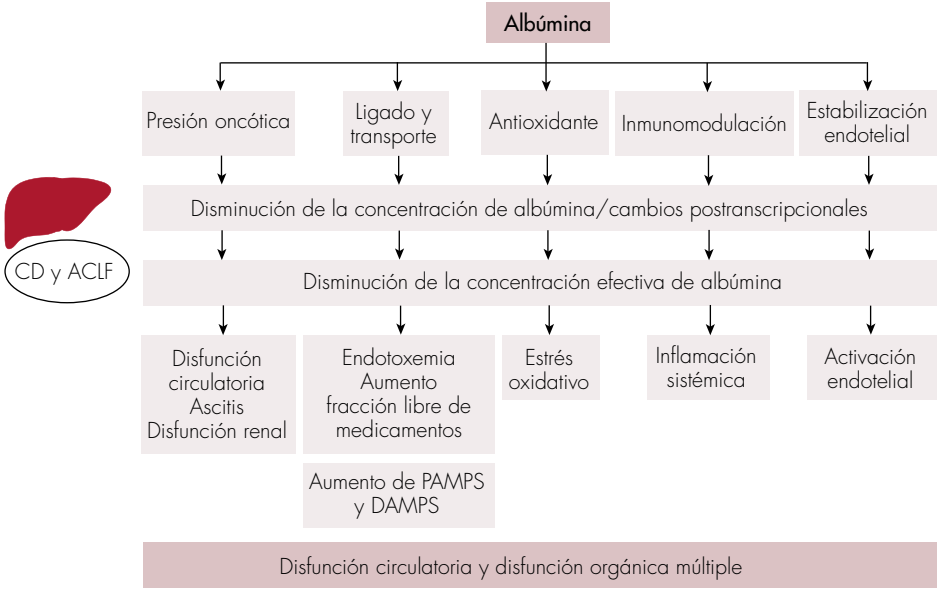


Figura 4. Efectos biológicos de la alteración de la albúmina en cirrosis descompensada (CD) y falla hepática aguda sobre crónica (ACLF). La albúmina tiene propiedades multifuncionales que son alteradas en CD y ACLF debido a una disminución en su concentración y una alteración funcional, incluyendo la oxidación de la molécula. Esto puede llevar a un amplio rango de consecuencias biológicas que conducen a la disfunción orgánica múltiple que caracteriza a la CD y la ACLF.

Las primeras documentaciones clínicas de las propiedades no-oncóticas de la ASH fueron reportadas en pacientes con PBE cuando la ASH fue comparada con el hidroxietil almidón (HES, del inglés, *Hydroxyetyl Starch*) [46]. En este estudio piloto la ASH demostró un aumento del volumen circulante, RVS y gasto cardiaco, además de una disminución de los niveles de factor de von Willebrand, factor VIII y NO, elementos que no fueron vistos con HES.

Posterior a este estudio exploratorio, se publica en 1999 [47] el primer ensayo clínico agregando ASH al tratamiento antibiótico estándar (cefotaxime) a dosis de 1,5 g/kg (máximo 100 g día) dentro de las primeras seis horas del diagnóstico de PBE y 1 g/kg al tercer día de manejo. El objetivo primario de este ensayo clínico fue evaluar el impacto de la adición de ASH en la mortalidad y desarrollo de LRA, esta última entendida como concentraciones de creatinina (Cr) mayores a 1,5 mg/dL o concentraciones de nitrógeno ureico sanguíneo (BUN) mayores a 30 mg/dL. Los resultados mostraron que, a pesar de lograr tasas de curación microbiológica similar, la incidencia de LRA se redujo de 33 % en el grupo de solo cefotaxime a 10 % en aquellos tratados con ASH más cefotaxime. Las tasas de mortalidad a 3 meses también se redujeron en números similares: 10 % en el grupo de ASH más antibiótico versus 30 % en el grupo de solo antibiótico. Metaanálisis posteriores han confirmado este impacto en LRA y mortalidad [48].

Diagnóstico y tratamiento del síndrome hepatorrenal-lesión renal aguda

El síndrome hepatorrenal (SHR) es uno de los posibles fenotipos de disfunción renal

que ocurren en pacientes con enfermedad hepática, en especial aquellos con cirrosis y ascitis. Su definición ha cambiado en las últimas décadas hasta acoplarse en los consensos con la propuesta hecha en las guías KDIGO [35]. Es así como los términos de LRA, enfermedad renal aguda (ERA) y enfermedad renal crónica (ERC) reemplazaron las definiciones iniciales de síndrome hepatorrenal tipo I y II. Específicamente la ASH se usa en el diagnóstico y tratamiento del síndrome hepatorrenal con lesión renal aguda (SHR-LRA), en donde la marcada vasoconstricción renal, mediada por la inflamación local y sistémica, además de la hiperactivación de los sistemas vasoconstrictores endógenos, son los principales eventos fisiopatológicos [49].

La definición del SHR-LRA requiere un aumento de la Cr sérica de 0,3 mg/dL dentro de 48 horas, o un incremento de la Cr sérica >1,5 veces por encima de la basal, en los 7 días anteriores. Para su diagnóstico, además del citado aumento de la Cr, se requiere la ausencia de enfermedad renal parenquimatosa (definida por la ausencia de proteinuria >500 mg/dL, ausencia de hematuria >50 glóbulos rojos por campo de alto poder y una ecografía normal), exclusión del uso actual o reciente de medicamentos nefrotóxicos (medios de contraste, AINES y diuréticos), ausencia de choque y, en lo que respecta a la presente revisión, su tratamiento inicia con el retiro de diuréticos y el aporte de ASH a dosis de 1 gr/kg/día por 2 días. El uso de ASH en este escenario no solo es necesario para repletar el volumen y descartar componentes prerrenales de LRA por hipovolemia (70 % de los casos), sino que también contrarresta el estado de vasodilatación sistémica que lleva a una reducción de la volemia efectiva que hace parte de la fisiopatología del SHR [35,49].

Una vez definidos los criterios diagnósticos de SHR-LRA, la ASH también hace parte de la terapéutica junto al uso de vasoconstrictores (sobre todo terlipresina) [50,51]. A dosis usuales de ASH de 20 a 40 g/día (hasta por 2 semanas), y mientras sea administrado el vasoconstrictor, se ha evidenciado aumento en las tasas de resolución de LRA y una disminución de la mortalidad, aun cuando la evidencia debe ser tomada con cautela dada su baja cualificación [51,52,53].

Administración de albúmina a largo plazo

La ascitis es la complicación más frecuentemente vista en CD, ocurre en cerca del 50 % de los pacientes dentro de los primeros 10 años del diagnóstico, y se asocia con un empeoramiento en el pronóstico. El tratamiento usual consiste en la administración de diuréticos junto a la restricción del aporte de sodio. Cerca del 10 % de los pacientes por año desarrollarán ascitis refractaria, complicación consistente en la resistencia o no tolerancia a los diuréticos. A su vez, esta ascitis refractaria se correlacionará con mayores tasas de LRA, hiponatremia y PBE con un deterioro marcado en la sobrevida (aproximadamente de 30 % a 2 años) [21,35].

Una estrategia terapéutica capaz de modificar la historia natural de la enfermedad mediante la prevención del desarrollo de complicaciones, mejoría en la sobrevida, calidad de vida y costos para el sistema de salud es una estrategia aún no alcanzada por completo en CD. De hecho, el enfoque actual es el manejo individual de cada complicación y la evaluación de la susceptibilidad o no de trasplante hepático (TH) [35]. El uso de la ASH a largo plazo resulta prometedor dado el trasfondo fisiopatológico multimodal que pudiera intervenir, como ya se describió previamente.

En el ANSWER (del inglés, *Albumin for the treatmeNt of aScites in patients Whit*

hEpatic ciRrhosis) [54], un estudio abierto, aleatorizado y multicéntrico publicado en el año 2018, donde 440 pacientes con ascitis no complicada, pero persistente a pesar de diuréticos, fueron aleatorizados a recibir TMO (terapia médica óptima) vs. TMO más ASH (40 g dos veces por semana por 2 semanas y luego 40 g/semana por 18 meses), fue vista una mejoría significativa en la sobrevida global en los pacientes que recibieron ASH (77 %) con respecto a los de solo TMO (66 %). El análisis de riesgo multivariado tras considerar TIPS (derivación portosistémica transyugular intrahepática) y TH como eventos productores de sesgo, mostró que la administración de ASH fue la única variable protectora. El uso a largo plazo de ASH también demostró una disminución tanto de la necesidad de paracentesis como de pacientes con ascitis refractaria en cerca del 50 %. Más allá de lo anterior, las tasas de PBE, infecciones no PBE, LRA y encefalopatía hepática disminuyeron entre un 27 % a 70 % en el grupo de intervención con ASH. Como producto combinado de lo anterior, hubo una disminución en las tasas de hospitalización y días de estancia hospitalaria. No hubo impacto en las tasas de sangrado variceal.

En contraposición a lo anterior, también se publica en el año 2018 un ensayo clínico controlado con placebo: MACHT study (del *inglés, Midodrine and Albumin for CirrHotic patients in the waiting list for liver Transplatation) [55],* que reclutó 196 pacientes con CD aleatorizados para recibir por 1 año TMO más placebo versus TMO más ASH (40 g cada 15 días) y midodrine (medicamento oral alfa-1-agonista) en dosis de 15 a 30 mg/día titulados acorde a una respuesta presora arterial. El tratamiento con midodrine más ASH no modificó la mortalidad ni la incidencia de complicaciones por CD (LRA, hiponatremia, infecciones bacterianas, encefalopatía hepática o sangrado gastrointestinal). Solo se asoció con una ligera disminución de los niveles de renina y noradrenalina, sin cambiar significativamente la presión arterial.

Los resultados del ANSWER y del MATCH no son contradictorios si se revisan con detalle las intervenciones realizadas y los grupos de pacientes en los cuales fueron aplicadas. Tal vez las diferencias más grandes radican en:

- La gravedad de los pacientes. El estudio MATCH reclutaba pacientes en lista de TH con un MELD promedio de 17 puntos que solo fueron expuestos al tratamiento en una media de 63 días, mientras eran trasplantados o fallecían. En contraposición, el estudio ANSWER reclutaba pacientes con un MELD promedio de 12 puntos con un seguimiento continuo de 18 meses.

- La dosificación de la ASH era bastante diferente en los dos ensayos clínicos. Mientras el ANSWER utilizaba 40 g semanales con una dosis de carga inicial por 2 semanas, el MATCH solo lo hacía de forma quincenal. De hecho, el ANSWER asegura que a esta dosificación los niveles séricos de ASH aumentan de 0,6 g/dL a 0,8 g/dL hasta alcanzar un promedio de 4 g/dL en los primeros 2 meses de intervención; diferente a lo anterior, el MATCH solo logra ascenso de ASH de 0,5 g/dL hasta un promedio de 3,5 g/dL, sin que haya una diferencia importante con respecto al placebo.

En esta diferencia metodológica probablemente radiquen las distintas conclusiones de los ensayos clínicos. Un punto importante que se abre paso para la discusión en la literatura es que de realizarse la prescripción de la ASH a largo plazo deberá ajustarse acorde a unos rangos en los niveles séricos; los más experimentales abren la puerta a perseguir unos niveles funcionales idóneos que vayan concatenados al concepto de concentración efectiva de ASH

[2]. La puerta investigativa queda abierta para definir si el uso crónico de ASH impactará de forma multimodal en los desenlaces clínicos, al igual que queda por definir a quiénes, cuánto, cómo y cuándo deberá administrarse [56].

Conclusiones

En los últimos años se ha dado un cambio en el entendimiento de la biología de la cirrosis y sus complicaciones, al igual que de la biología de la ASH. El rasgo distintivo es reconocer la cirrosis como un estado de inflamación sistémica que se va potenciando a medida que avanzan las complicaciones y la ACLF. En este sentido, el tratamiento con ASH no solo interviene en la disfunción circulatoria, sino también en la inflamación disregulada. A los usos actuales en LRA, DCPP y PBE, resulta prometedor plantear que el uso crónico de ASH podría impactar de forma sincrónica en la prevención y el tratamiento de las complicaciones por cirrosis.

Referencias

1. **Arroyo V, García-Martínez R, Salvatella X.** Human serum albumin, systemic inflammation, and cirrhosis. J Hepatol 2014;61:396-407. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.04.012.
2. **Bernardi M, Angeli P, Claria J, Moreau R, Gines P, Jalan R, et al.** Albumin in decompensated cirrhosis: New concepts and perspectives. Gut 2020;69:1127-1138. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318843.
3. **Bernardi M, Moreau R, Angeli P, Schnabl B, Arroyo V.** Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. J Hepatol 2015;63:1272-1284. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.07.004.
4. **Arroyo V, Moreau R, Kamath PS, Jalan R, Ginès P, Nevens F, et al.** Acute-on-chronic liver failure in cirrhosis. Nat Rev Dis Primers. 2016;2: 16041. https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.41.
5. **Garcia-Martinez R, Caraceni P, Bernardi M, Gines P, Arroyo V, Jalan R.** Albumin: Pathophysiologic basis of its role in the treatment of cirrhosis and its complications. Hepatology 2013;58:1836-1846. https://doi.org/10.1002/hep.26338.
6. **Tufoni M, Baldassarre M, Zaccherini G, Antognoli A, Caraceni P.** Hemodynamic and systemic effects of albumin in patients with advanced liver disease. Curr Hepatol Rep 2020;19:147-158. https://doi.org/10.1007/s11901-020-00521-1.
7. **Fanali G, Di Masi A, Trezza V, Marino M, Fasano M, Ascenzi P.** Human serum albumin: from bench to bedside. Mol Asp Med 2012;33:209-90. https://doi.org/10.1016/j.mam.2011.12.002.
8. **Quinlan GJ, Martin GS, Evans TW.** Albumin: biochemical properties and therapeutic potential. Hepatology 2005;41:1211-1219. https://doi.org/10.1002/hep.20720.
9. **Oettl K, Marsche G.** Redox state of human serum albumin in terms of cysteine-34 in health and disease. Methods Enzymol 2010;474:181-95. https://doi.org/10.1016/S0076-6879(10)74011-8.
10. **Naldi M, Baldassarre M, Domenicali M, Bartolini M, Caraceni P.** Structural and functional integrity of human serum albumin: analytical approaches and clinical relevance in patients with liver cirrhosis. J Pharm Biomed Anal 2017;144:138-53. https://doi.org/10.1016/j.jpba.2017.04.023.
11. **Spinella R, Sawhney R, Jalan R.** Albumin in chronic liver disease: Structure, functions and therapeutic implications. Hepatol Int 2015;10:124-132. https://doi.org/10.1007/s12072-015-9665-6.
12. **Kragh-Hansen U, Chuang VT, Otagiri M.** Practical aspects of the ligand-binding and enzymatic properties of human serum albumin. Biol Pharm Bull 2002;25:695-704. https://doi.org/10.1248/bpb.25.695.
13. **Gioannini TL, Zhang DS, Teghanemt A, Weiss JP.** An essential role for albumin in the interaction of endotoxin with lipopolysaccharide-binding protein and sCD14 and resultant cell activation. J Biol Chem 2002;277:47818-47825. https://doi.org/10.1074/jbc.M206404200.

14. **Yang J, Petersen CE, Ha CE, Bhagavan NV.** Structural insights into human serum albumin-mediated prostaglandin catalysis. Protein Sci 2009;11:538545. https://doi.org/10.1110/ps.28702.
15. **Di Masi A, Leboffe L, Polticelli F, Tonon F, Zennaro C, Caterino M, et al.** Human serum albumin is an essential component of the host defense mechanism against *Clostridium difficile* intoxication. J Infect Dis 2018;218:1424-1435. https://doi.org/10.1093/infdis/jiy338.
16. **Kremer H, Baron-Menguy C, Tesse A, Gallois Y, Mercat A, Henrion D, et al.** Human serum albumin improves endothelial dys- function and survival during experimental endotoxemia: concentration-dependent properties. Crit Care Med 2011;39: 1414-1422. https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318211ff6e.
17. **D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L.** Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. J Hepatol 2006;44:217-231. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2005.10.013.
18. **Møller S, Bendtsen F.** The pathophysiology of arterial vasodilatation and hyperdynamic circulation in cirrhosis. Liver Int 2018;38:570-580. https://doi.org/10.1111/liv.13589.
19. **Hennenberg M, Trebicka J, Sauerbruch T, Heller J.** Mechanisms of extrahepatic vasodilation in portal hypertension. Gut 2008;57:1300-1314. https://doi.org/10.1136/gut.2007.144584.
20. **Solà E, Ginès P.** Renal and circulatory dysfunction in cirrhosis: current management and future perspectives. J Hepatol 2010;53:1135-1145. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.08.001.
21. **Tsochatzis EA, Gerbes AL.** Diagnosis and treatment of ascites. J Hepatol 2017;67:184-185. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.01.011.
22. **Tilg H, Wilmer A, Vogel W, Herold M, Nölchen B, Judmaier G, et al.** Serum levels of cytokines in chronic liver diseases. Gastroenterology 1992;103:264-274. https://doi.org/10.1016/0016-5085(92)91122-k.
23. **Albillos A, Lario M, Álvarez-Mon M.** Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance. J Hepatol 2014;61:1385-1396. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.08.010.
24. **Trebicka J, Amorous A, Pitarch C, Titos E, Alcaraz-Quiles J, Schierwagen R, et al.** Addressing profiles of systemic inflammation across the different clinical phenotypes of acutely decompensated cirrhosis. Front Immunol 2019;10:476. https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00476.
25. **Clària J, Stauber RE, Coenraad MJ, Moreau R, Jalan R, Pavesi M, et al.** Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: characterization and role in acute-on-chronic liver failure. Hepatology 2016;64:1249-1264. https://doi.org/10.1002/hep.28740.
26. **Solé C, Solà E, Morales-Ruiz M, Fernàndez G, Huelin P, Graupera I, Moreira R, et al.** Characterization of inflammatory response in acute-on-chronic liver failure and relationship with prognosis. Sci Rep 2016;6:32341. https://doi.org/10.1038/srep32341.
27. **Wiest R, Lawson M, Geuking M.** Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. J Hepatol 2014;60:197-209. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.07.044.
28. **Kubes P, Mehal WZ.** Sterile inflammation in the liver. Gastroenterology 2012;143:1158-1172. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.09.008.
29. **Iwakiri Y, Groszmann RJ.** The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule. Hepatology 2006;43:S121-131. https://doi.org/10.1002/hep.20993.
30. **Oettl K, Birner-Gruenberger R, Spindelboeck W, Stueger HP, Dorn L, Stadlbauer V, et al.** Oxidative albumin damage in chronic liver failure: relation to albumin binding capacity, liver dysfunction and survival. J Hepatol 2013;56:978-983. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.06.013.
31. **O'Brien AJ, Fullerton JN, Massey KA, Auld G, Sewell G, James S, et al.** Immunosuppression in acutely decompensated cirrhosis is mediated by prostaglandin E2. Nat Med 2014;20:1-8. https://doi.org/10.1038/nm.3516.
32. **Alcaraz-Quiles J, Casulleras M, Oettl K, Titos E, Flores-Costa R, Duran-Güell M, et al.** Oxidized albumin triggers a cytokine storm in leukocytes through p38 MAP kinase: role in systemic inflammation in decompensated cirrhosis. Hepatology. 2018;68:1937-1952. https://doi.org/10.1002/hep.30135.

33. China L, Maini A, Skene SS, Shabir Z, Sylvestre Y, Colas RA, et al. Albumin counteracts immune-suppressive effects of lipid mediators in patients with advanced liver disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2018;16:738-747. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.08.027.
34. Domenicali M, Baldassarre M, Giannone FA, Naldi M, Mastroroberto M, Biselli M, et al. Post-transcriptional changes of serum albumin: clinical and prognostic significance in hospitalized patients with cirrhosis. Hepatology. 2014;60:1851-1860. https://doi.org/10.1002/hep.27322.
35. Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, Francoz C, Mookerjee RP, Trebicka J, et al. EASL clinical practice guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. J Hepatol. 2018;69:406-460. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.024.
36. Pozzi M, Osculati G, Boari G, Serboli P, Colombo P, Lambrughi C, et al. Time course of circulatory and humoral effects of rapid total paracentesis in cirrhotic patients with tense, refractory ascites. Gastroenterology 1994;106:709-719. https://doi.org/10.1016/0016-5085(94)90706-4.
37. Ruiz del Arbol L, Monescillo A, Jimenez W, et al. Paracentesis-induced circulatory dysfunction: mechanism and effect on hepatic hemodynamics in cirrhosis. Gastroenterology 1997;113:579-586. https://doi.org/10.1053/gast.1997.v113.pm9247479.
38. Ginès P, Tito LV, Arroyo V, et al. Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. Gastroenterology 1988;94: 1493-1502. https://doi.org/10.1016/0016-5085(88)90691-9.
39. Sola-Vera J, Miñana J, Ricart E, et al. Randomized trial comparing albumin and saline in the prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhotic patients with ascites. Hepatology 2003;37:1147-1153. https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50169.
40. Abdel-Khalek EE, Arif SE. Randomized trial comparing human albumin and hydroxyethyl starch 6% as plasma expanders for treatment of patients with liver cirrhosis and tense ascites following large volume paracentesis. Arab J Gastroenterol 2010;11:24-29. https://doi.org/10.1016/j.ajg.2010.01.006.
41. Bernardi M, Caraceni P, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin infusion in patients undergoing large-volume paracentesis: A meta-analysis of randomized trials. Hepatology 2012;55:1172-1181. https://doi.org/10.1002/hep.24786.
42. Caraceni P, Angeli P, Prati D, Bernardi M, Alessandria C, Riggio O, et al. AISF-SIMTI position paper: The appropriate use of albumin in patients with liver cirrhosis. Dig Liver Dis 2016;48:4-15. https://doi.org/10.1016/j.dld.2015.11.008.
43. Follo A, Love JM, Navasa M, Planas R, Forns X, Francitorra A, et al. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. Hepatology 1994; 20:1495-1501. https://doi.org/10.1002/hep.1840200619.
44. Tandon P, Garcia-Tsao G. Renal dysfunction is the most important independent predictor of mortality in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2011; 9: 260-5. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2010.11.038.
45. Ruiz-del Arbol L, Urman J, Fernández J, et al. Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. Hepatology 2003; 38: 1210-1218. https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50447.
46. Fernández J, Monteagudo J, Bargallo X, Jiménez W, Bosch J, Arroyo V, et al. A randomized unblinded pilot study comparing albumin versus hydroxyethyl starch in spontaneous bacterial peritonitis. Hepatology 2005;42:627-634. https://doi.org/10.1002/hep.20829.
47. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del Arbol L, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. N Engl J Med 1999;341:403-409. https://doi.org/10.1056/nejm199908053410603.
48. Salerno F, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin infusion improves outcomes of patients with spontaneous bacterial peritonitis: A meta-analysis of randomized trials. Clin Gastroenterol Hepatol 2013;11:123-130. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.11.007.

49. **Simonetto DA, Gines P, Kamath PS.** Hepatorenal syndrome: pathophysiology, diagnosis, and management. BMJ 2020;370:m2687. https://doi.org/10.1136/bmj.m2687.
50. **Moreau R, Lebrec D.** The use of vasoconstrictors in patients with cirrhosis: type 1 HRS and beyond. Hepatology 2006;43:385-394. https://doi.org/10.1002/hep.21094.
51. **Allegretti AS, Israelsen M, Krag A, Jovani M, Goldin AH, Schulman AR, Winter RW, Gluud LL.** Terlipressin versus placebo or no intervention for people with cirrhosis and hepatorenal syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2017;6:CD005162. https://doi.org/10.1002/14651858.CD005162.pub4.
52. **Israelsen M, Krag A, Allegretti AS, Jovani M, Goldin AH, Winter RW, Gluud LL.** Terlipressin versus other vasoactive drugs for hepatorenal syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2017;9:CD011532. https://doi.org/10.1002/14651858.CD011532.pub2.
53. **Wang H, Liu A, Bo W, Feng X, Hu Y.** Terlipressin in the treatment of hepatorenal syndrome: A systematic review and meta-analysis. Medicine 2018;97:e0431. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000010431.
54. **Caraceni P, Riggio O, Angeli P, Alessandria C, Neri S, Foschi FG, et al.** Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER): An open-label randomised trial. Lancet 2018;391:2417-2429. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)30840-7.
55. **Solà E, Solé C, Simón-Talero M, Martín-Llahí M, Castellote J, Garcia-Martínez R, et al.** Midodrine and albumin for prevention of complications in patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. A randomized placebo-controlled trial. J Hepatology 2018;69:1250-1259. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.08.006.
56. **González-Domínguez EH, Marín-Tirado HA, Torres-Cueva GA.** Uso de albúmina a largo plazo en el paciente cirrótico. Revisión sistemática. Hepatología 2023;4:25-36. https://doi.org/10.52784/27112330.164.

Artículo original

Efecto del confinamiento por COVID-19 en la prevalencia de la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica

Effect of COVID-19 lockdown on the prevalence of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease

Iván Mauricio Villamil-Morales[1]

Resumen

Introducción. La enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD) es una condición clínica frecuente, relacionada con el sobrepeso, la dislipidemia y la diabetes. Como estos factores de riesgo están a su vez asociados al sedentarismo y la ganancia de peso, se esperaría un impacto como resultado del confinamiento por COVID-19 en la prevalencia de dicha condición. **Metodología.** Estudio longitudinal retrospectivo en un panel de datos de 132 pacientes de 2017 a 2022, en donde fueron incluidos pacientes con una ecografía hepática y una valoración médica y paraclínica 1,5 años antes y después del periodo de confinamiento (25 de marzo de 2020 a 28 de febrero de 2021). El desenlace primario fue un cambio significativo en la prevalencia de la MASLD, y se utilizó un modelo exploratorio de regresión logística de efectos fijos con panel de datos para hallar los predictores de cambio. **Resultados.** En un total de 132 pacientes analizados, la prevalencia global de la MASLD antes (31 %; IC95%: 23-39) y después (35,6 %; IC95%: 27,4-43,8) del confinamiento por COVID-19 no cambió significativamente, sin embargo, en las mujeres sí hubo un aumento significativo (RR: 4; IC95%: 1,0004-16). Se encontró una marcada diferencia de prevalencia entre sexos (17 % en mujeres y 46 % en hombres; p=0,001). El confinamiento se asoció a incrementos en la masa corporal (diferencia: +1 kg; IC95%: 0,1-1,9), el colesterol LDL (diferencia: +9,7 mg/dL; IC95%: 4,9-14,4) y al diagnóstico de prediabetes (RR: 2,1; IC95%: 1,4-3,1). La MASLD se asoció positivamente a la preferencia nutricional por la comida rápida (p=0,047). Solo el índice de masa corporal resultó predictor independiente de MASLD (RR: 1,49; IC95%: 1,07-1,93). **Conclusión.** La prevalencia global de la MASLD no varió después del confinamiento por COVID-19, pero sí se incrementó en mujeres, y algunos de sus factores de riesgo también aumentaron significativamente. Se encontró equivalencia numérica entre la MASLD y la definición previa de la enfermedad. Se requiere un estudio local más grande para desarrollar y validar un mejor modelo predictor del cambio de la MASLD a través del tiempo.

[1] Médico, Especialista en Medicina Interna. Programa de Chequeo Médico Ejecutivo, Clínica Universitaria Colombia. Centro Médico de Especialistas Autopista Norte, Centros Médicos Colsanitas S.A.S. Bogotá, Colombia. E-mail: imvillamilm@unal.edu.co.

Conflicto de interés: el autor declara que no tiene conflicto de interés.
Hepatología 2024;5:62-74. https://doi.org/10.59093/27112330.96.
Asociación Colombiana de Hepatología, 2024©.
Recibido el 3 de agosto de 2023; aceptado el 7 de octubre de 2023.

Palabras clave: enfermedad del hígado graso no alcohólico, prevalencia, COVID-19, factores de riesgo, factores de estilo de vida, confinamiento, aislamiento.

Abstract

Introduction. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) is a common clinical condition, related to overweight, dyslipidemia and diabetes. As these risk factors are in turn associated with sedentary lifestyle and weight gain, an impact as a result of the COVID-19 confinement on the prevalence of MASLD would be expected. **Methodology.** Retrospective longitudinal study in a data panel of 132 patients from 2017 to 2022. Patients with a liver ultrasound and a medical and paraclinical assessment 1.5 years before and after the confinement period (March 25, 2020 to February 28, 2021) were included. The primary outcome was a significant change in the prevalence of MASLD, and an exploratory fixed-effects logistic regression model with panel data was used to find predictors of change. **Results.** In a total of 132 patients analyzed, the overall prevalence of MASLD before (31%, 95%CI: 23-39) and after (35.6%, 95%CI: 27.4-43.8) confinement by COVID-19 did not change significantly, however, in women there was a significant increase (RR: 4, 95%CI: 1.0004-16). A marked difference in prevalence was found between sexes (17% in women and 46% in men; p=0.001). Confinement was associated with increases in body mass (difference: +1 kg, 95%CI: 0.1-1.9), LDL cholesterol (difference: +9.7 mg/dL, 95%CI: 4.9-14.4) and the diagnosis of prediabetes (RR: 2.1, 95%CI: 1.4-3.1). MASLD was positively associated with nutritional preference for fast food (p=0.047). Only body mass index was an independent predictor of MASLD (RR: 1.49, 95%CI: 1.07-1.93). **Conclusion.** The overall prevalence of MASLD did not change after the COVID-19 lockdown, but it did increase in women, and some of its risk factors also increased significantly. Numerical equivalence was found between MASLD and the previous definition of the disease. A larger local study is required to develop and validate a better predictor model of MASLD change over time.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, prevalence, COVID-19, risk factors, lifestyle factors, lockdown.

Introducción

La enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD, por sus siglas en inglés) hoy se define por la presencia de esteatosis hepática en más del 5 % de los hepatocitos, más un criterio adicional de riesgo cardiometabólico: hiperglicemia, índice de masa corporal (IMC) elevado o adiposidad central, tensión arterial ≥130/85 mmHg, dislipidemia por HDL bajo o hipertrigliceridemia [1]. La MASLD afecta a una cuarta parte de la población mundial [2], con un costo médico anual estimado de alrededor de 100 billones USD en Estados Unidos y 35 billones EUR en Europa [3]. El espectro de esta enfermedad va desde la esteatosis simple hasta la esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH, por sus siglas en inglés) y la cirrosis. La mitad de los pacientes con MASH podrían desarrollar carcinoma hepatocelular, aun en ausencia de cirrosis [4]. Dicho esto, la MASH es considerada la segunda causa más importante para trasplante de hígado en Estados Unidos [2], y se estima que para el 2030 podría tornarse en la principal causa de trasplante hepático en ese país [5]. En Colombia, la prevalencia de enfermedad por hígado graso no alcohólico (previamente conocida como NAFLD, por sus siglas en inglés) se estimó

en 26,6 % en una población masculina de bajo riesgo antes de la pandemia por COVID-19 [6], lo cual es comparable con una media de 23,3 % en 5 estudios similares de México, Brasil y Chile [7]; aunque ha transcurrido más de una década desde la publicación de esas investigaciones.

En junio de 2023 se llevó a cabo el más reciente cambio en la nomenclatura de esta enfermedad [1], con el fin de continuar evitando criterios de exclusión en la definición, como ya se había logrado con el cambio de NAFLD a MAFLD [8], pero adicionalmente para evitar el uso del lenguaje potencialmente estigmatizador. A pesar de este cambio de nomenclatura, ni la historia natural de la enfermedad ni sus biomarcadores, ni la evidencia proveniente de ensayos clínicos, se vio afectada, debido a la retención del término esteatohepatitis (bajo la sigla MASH), y a que se corroboró, en la gran cohorte del Registro Europeo de NAFLD, que el 98 % de los pacientes con NAFLD cumplirían los nuevos criterios de la MASLD [1,9], lo cual sugiere una equivalencia conceptual al aplicar el término en la práctica médica y la investigación clínica.

Por otra parte, en respuesta a la pandemia por COVID-19, muchos países establecieron la cuarentena obligatoria como una de las medidas de salud pública más efectivas para reducir la transmisión del nuevo coronavirus [10]. El confinamiento ha sido asociado al sedentarismo, a través de un incremento en el tiempo en posición sedente [11], y a una disminución en el nivel de actividad física [12]; lo cual, a su vez, puede ser responsable de la ganancia ponderal detectada durante el confinamiento en sendos estudios [13,14]. Debido a que se conocen que factores de riesgo seleccionados se asocian fuertemente a la incidencia de la MASLD, como el tiempo en posición sedente de al menos 5 horas/día [15] y ganancias de peso tan pequeñas como 5 % [16], se esperaría que el cambio en el estilo de vida inducido por el confinamiento durante la pandemia por COVID-19 conduciría a un incremento en la prevalencia de la MASLD. El objetivo de este trabajo fue estimar el efecto de dicho confinamiento en la prevalencia de la MASLD, así como explorar posibles predictores para el cambio de dicha enfermedad entre el 2017 y el 2022.

Metodología

Estudio observacional longitudinal retrospectivo, con un panel de datos de 132 pacientes asistentes a la consulta externa de un programa de chequeo médico ejecutivo en la Clínica Universitaria Colombia, en Bogotá, Colombia, durante un período de seis años desde 2017 a 2022, excluyendo el año correspondiente al confinamiento desde el 25 de marzo de 2020 al 28 de febrero de 2021, debido a que el servicio de chequeo médico ejecutivo permaneció cerrado desde abril de 2020 a abril de 2021. Todo paciente con al menos una ecografía hepática y una valoración médica y paraclínica 1,5 años antes y 1,5 años después del confinamiento fue incluido, y el criterio de exclusión fue tener datos faltantes en las principales variables del estudio, a saber, resultado del ultrasonido hepático, peso, talla y variables paraclínicas seleccionadas como glucosa y panel de lípidos séricos. Se revisaron los registros clínicos de medicina interna y nutrición clínica en busca de variables antropométricas e información concerniente a actividad física. Dado que el presente trabajo se diseñó y se desarrolló con anterioridad al último cambio de nomenclatura de la enfermedad [1], la MASLD fue diagnosticada de acuerdo con los criterios publicados previamente (MAFLD) [8]. Se definió la adiposidad central como un perímetro de cintura (PC) ≥91 cm en hombres o ≥89 cm en mujeres, de acuerdo a un estudio local validado [17]. El desenlace primario fue un cambio significativo en la prevalencia estimada de

la MASLD antes y después del período de cuarentena, y el desenlace secundario fue el hallazgo de predictores significativos del cambio en la prevalencia de la MASLD del 2017 al 2022, a través de un modelo de regresión logística exploratorio con panel de datos. Con el fin de asegurar la equivalencia conceptual entre los criterios diagnósticos utilizados para el desarrollo de este estudio (MAFLD) y la nueva nomenclatura recientemente publicada (MASLD), el desenlace primario se procesó estadísticamente con ambas definiciones, y se estimó el porcentaje de pacientes con MAFLD que cumplirían la definición de la MASLD.

El tamaño muestral fue estimado con base en la presunción de que la prevalencia de la MASLD antes y después del confinamiento tendría una diferencia de al menos 15 %. La selección de la diferencia mínimamente importante se hizo basada en el supuesto de que cualquier diferencia menor al 15 % no tendría relevancia clínica. Dado que el análisis principal de los datos pareados se planeaba hacer con la prueba de homogeneidad marginal de McNemar, el tamaño del efecto se calculó con base en los resultados de un estudio local previo [6], de acuerdo al cual el 26,6 % de los individuos tenían NAFLD (actualmente conocida como MASLD) diagnosticada con ultrasonido hepático. Basado en este dato, la diferencia mínimamente importante seleccionada, y manteniendo un poder estadístico del 80 %, el tamaño muestral requerido se ajustó a un total de 131 pacientes mediante el *software* G*Power 3.1.9.2 (Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Alemania) [18,19].

La identidad de los pacientes se protegió mediante la asignación de un código alfanumérico único para cada participante en la base de datos. El procesamiento estadístico se hizo con STATA 13.0 MP Parallel Edition para Windows (StataCorp LP, Texas, USA). Para evaluar la hipótesis nula, se aplicó la prueba de homogeneidad marginal de McNemar. La prueba McNemar mid-p se usó para sumas de parejas discordantes menores de 25 [20]. Se aceptaron como estadísticamente significativas diferencias con una $p<0,05$ a una cola. Adicionalmente, se realizó un análisis exploratorio con regresión logística de panel de datos para buscar predictores de cambio en la prevalencia de la MASLD del 2017 al 2022. Se descartó el uso de un modelo de efectos aleatorios luego de que se encontrara una diferencia sistemática en los coeficientes entre los modelos de efectos aleatorios y fijos (prueba de Hausman $\chi^2=48,5$; $p<0,0001$). Para evitar problemas de multicolinealidad, únicamente se incluyó en el modelo al mismo tiempo una variable representante de masa corporal (v. g., IMC, PC, adiposidad central), una variable representante de lípidos séricos (v. g., colesterol HDL, triglicéridos, diagnóstico de dislipidemia), una variable representante de la glucosa sérica (v. g., diagnóstico de prediabetes, glucosa, hemoglobina glicosilada) y una variable representante del gasto energético (v. g., sedentarismo, tiempo de actividad física). Al no poder obtener razones de prevalencia directamente de una regresión logística, se hizo la posestimación de márgenes predictivos para obtener prevalencias ajustadas, y de ahí su combinación para obtener razones de riesgo. Para estimar el impacto de los datos faltantes en la regresión logística, se hizo imputación múltiple con 20 repeticiones, basado en una fracción máxima de información faltante de 19,4 %. Como esta investigación no representó riesgo para los sujetos de estudio, no se obtuvo consentimiento informado de los pacientes incluidos, y los datos recuperados de los registros clínicos se protegieron con privacidad y confidencialidad. El Comité de Ética Institucional supervisó el proceso.

Resultados

De 374 registros clínicos solo 137 cumplieron los criterios de inclusión y cinco pacien-

Tabla 1. Características basales de los pacientes reclutados.

Variable	Total (n=132)
Sexo*	
Masculino	85 (64,4)
Femenino	47 (35,6)
Edad §	39,1 (8,2)
Categoría de edad*	
≤30 años	19 (14,4)
30-39 años	54 (40,9)
40-49 años	46 (34,8)
≥50 años	13 (9,8)
Peso (kg) ¥	74,9 (13,6)
Talla (cm) §	169,7 (15,8)
IMC (kg/m^2) ¥	26,2 (3,4)
<25*	50 (38,5)
25-29,9*	65 (50)
≥30*	15 (11,5)
Circunferencia de cintura (cm) ¥	89,9 (10,3)
Estado civil*	
Soltero	33 (25,6)
Casado	71 (55)
Unión libre	25 (19,4)
Actividad física aeróbica (minutos/semana) §	120 (240)
Ausencia de comorbilidades*	32 (24,2)
Dislipidemia	38 (28,8)
Obesidad	22 (16,7)
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	21 (15,9)
Hipotiroidismo	15 (11,4)
Hipertensión arterial	10 (7,6)
Síndrome de apnea del sueño	5 (3,8)
Diabetes tipo 2	3 (2,3)
Otro	71 (53,8)
Datos paraclínicos (mg/dL) §	
Colesterol total	188 (47)
Colesterol HDL	47,2 (15,5)
Colesterol LDL	110,6 (45)
Triglicéridos	117 (73,2)
Alanina aminotransferasa (U/L)	25,9 (22,4)
Aspartato aminotransferasa (U/L)	20,7 (8)
Glucosa	88,4 (10)
Hemoglobina glicosilada (%)	5,37 (0,38)

n: número de sujetos; IMC: índice de masa corporal; §: mediana (RIC); ¥: media (DS); *: frecuencia (%).

tes se excluyeron debido a datos faltantes, para un total de 132 pacientes incluidos en este trabajo. En la **tabla 1** se muestran las características basales de los pacientes reclutados (última visita médica preconfinamiento). Solo 1 de 132 pacientes tenía consumo perjudicial de alcohol (0,8 %; IC95%: 0,1-4,2), 5 recibían medicación para dislipidemia (3,8 %; IC95%: 1,6-8,6) 2 recibían medicación para hiperglicemia (1,5 %; IC95%: 0,4-5,4). No se halló una variable que describiera raza o procedencia étnica en los registros clínicos.

Como se muestra en la **tabla 2**, la prevalencia general de la MASLD después del confinamiento no cambió de forma significativa, pero la prevalencia de prediabetes, como está definida por la Organización Mundial de la Salud [21], se duplicó. La masa corporal aumentó 1 kg (IC95%: 0,1-1,9; p=0,014) y el IMC se incrementó en 0,37 kg/m^2 (IC95%: 0,05-0,68; p=0,011) (datos no mostrados, pero disponibles). Del mismo modo, se encontraron elevaciones en los valores absolutos tanto del colesterol LDL (p<0,001) como del HDL (p=0,001) después

Tabla 2. Efecto del confinamiento por pandemia de COVID-19 en diferentes desenlaces clínicos.

	Pre-confinamiento	Pos-confinamiento	RAR (IC95%)	RR (IC95%)	*p* (una cola)
Prevalencia % (IC95%)					
MASLD (n=132)	31,1 (23,2-39)	35,6 (27,4-43,8)	4,5 (-2,8-11,9)	1,1 (0,9-1,4)	0,189*
Mujeres (n=47)	4,3 (0-10)	17 (6,3-27,8)	12,8 (-0,6-26,1)	4 (1,0004-16)	0,016*
Hombres (n=85)	45,9 (35,3-56,5)	45,9 (35,3-56,5)	0 (-9,2-9,2)	1 (0,84-1,19)	0,774*
IMC ≥25 kg/m^2 (n=130)	61,5 (53,2-69,9)	64,4 (56,2-72,6)	2,3 (-5-9,6)	1 (0,9-1,2)	0,503*
Adiposidad central § (n=111)	47,5 (38,6-56,4)	48 (39,1-56,8)	1,8 (-6,6-10,2)	1 (0,9 -1,2)	0,648*
Sedentarismo (n=111)	33,8 (25,6-42,1)	35,3 (26,6-44)	2,7 (-8,6-14)	1,1 (0,8-1,5)	0,736
Prediabetes ¥ (n=132)	18 (11,6-24,7)	38,6 (30,3-46,9)	20,4 (10,4-30,5)	2,1 (1,4-3,1)	0,0001
Colesterol LDL ≥ 130 mg/dL (n=132)	34,1 (26-42,2)	40,2 (31,8-48,5)	6 (-1,9-14)	1,2 (1-1,4)	0,108*
Colesterol HDL bajo £ y triglicéridos ≥150 mg/dL (n=132)	45,4 (37-53,9)	52,3 (43,8-60,8)	6,8 (-3,1-16,8)	1,2 (1-1,4)	0,200

§: perímetro de cintura ≥91 cm en hombres y ≥89 cm en mujeres; ¥: glucosa sérica ≥100 mg/dL y hemoglobina glicosilada ≥5,7 %; £: colesterol HDL ≤50 mg/dL en mujeres o ≤40 mg/dL en hombres. *Se usó un valor mid-p de la prueba de McNemar porque el número de parejas discordantes fue <25; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: razón de riesgo; MASLD: enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica; IMC: índice de masa corporal; LDL: lipoproteína de baja densidad; HDL: lipoproteína de alta densidad; n: número de observaciones.

del período de confinamiento (no mostrados, pero disponibles), pero los incrementos mencionados no condujeron a un cambio en la proporción de pacientes diagnosticados con sobrepeso/obesidad o dislipidemia (**tabla 2**). Como se muestra en la **figura 1**, hubo un predominio en el diagnóstico de la MASLD entre los hombres (*p*=0,001), y el aumento en la prevalencia de la MASLD posconfinamiento en mujeres resultó significativo. Se encontró que algunos de los factores de riesgo de la MASLD también difirieron significativamente entre sexos (**figura 2**). La puntuación FIB-4 posconfinamiento tuvo un incremento modesto, aunque significativo (diferencia +0,08; IC95%: 0,03-0,14; *p*=0,002); sin embargo, ese aumento no condujo a un cambio en la proporción de pacientes clasificados como riesgo indeterminado de fibrosis (preconfinamiento 3,9 %; posconfinamiento 7,6 %; *p*=0,06) (datos no mostrados, pero disponibles). Ningún paciente fue clasificado con alto riesgo de fibrosis. El diagnóstico posconfinamiento de la MASLD se asoció positivamente con la preferencia nutricional por comida rápida (*p*=0,047), pero esta asociación no se encontró para el diagnóstico de la MASLD preconfinamiento.

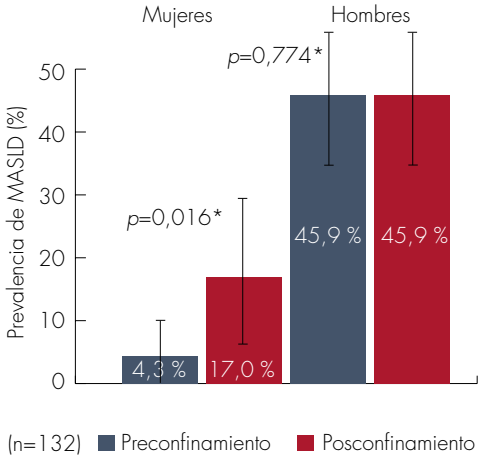


Figura 1. Prevalencia de la MASLD por sexo y tiempo antes y después del confinamiento. Las barras representan proporciones con intervalos de confianza del 95%. MASLD: enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica; n: número de parejas de observaciones. *Se usó un valor mid-p de la prueba de McNemar porque el número de parejas discordantes fue <25.

Con el fin de asegurar la equivalencia conceptual entre los criterios diagnósticos utilizados para el desarrollo de este estudio (MAFLD) [8] y la nueva nomenclatura recientemente publicada (MASLD) [1], se encontró que 40 de 41 (98 %) pacientes con MAFLD preconfinamiento y 43 de 44 pacientes (98 %) con MAFLD posconfinamiento cumplían con la definición de MASLD. El paciente restante, cuya enfermedad hepática esteatósica no pudo ser clasificada como MASLD, se clasificó como enfermedad hepática alcohólica asociada a disfunción metabólica (MetALD) por consumo perjudicial de alcohol.

Los predictores univariados significativos del cambio en la prevalencia de la MASLD del 2017 al 2022 se incluyeron en un modelo multivariado de efectos fijos. Como se muestra en la **tabla 3**, la significancia estadística de los predictores disminuyó a causa de datos faltantes y se utilizó entonces imputación múltiple para completar sets de datos completos. Luego de este proceso, solo el IMC se encontró independientemente asociado con el cambio en la prevalencia de la MASLD. Es de resaltar, que ni siquiera después de la imputación múltiple el estado posconfinamiento se encontró como predictor de la MASLD (datos no mostrados, pero disponibles). Con el fin de abordar el problema de la multiplicidad en los análisis secundarios del estudio, no se ajustaron los valores de *p* al considerarlos exploratorios, pero con base en el nivel de significancia predeterminado y el número de análisis, se estimó que hasta 16 interacciones estadísticamente significativas ($p<0,05$) ocurrieron específicamente por efecto del azar.

Discusión

En este estudio, la prevalencia general de la MASLD no cambió significativamente después del confinamiento por COVID-19, a pesar de los incrementos en la masa corporal y la prediabetes. Desde el diseño de este trabajo, el tamaño de la muestra se calculó para detectar un cambio de al menos 15 % en la prevalencia de la MASLD; de tal manera que pudieron haberse encontrado diferencias significativas más pequeñas con un número mayor de pacientes. Adicionalmente, los datos del presente estudio podrían sugerir un preocupante incremento en la prevalencia de la MASLD en Colombia, de 26,6 % [6] a 47,1 % (proporción de la NAFLD solo en hombres en este estudio; datos no mostrados, pero disponibles) en una década, teniendo en cuenta que el único trabajo de prevalencia local se realizó exclusivamente con participantes hombres y que no existía definición de la MASLD en el año 2011, sino de la NAFLD. Una prevalencia general de la MASLD de 35,6 % en la población de estudio (**tabla 2**) es también

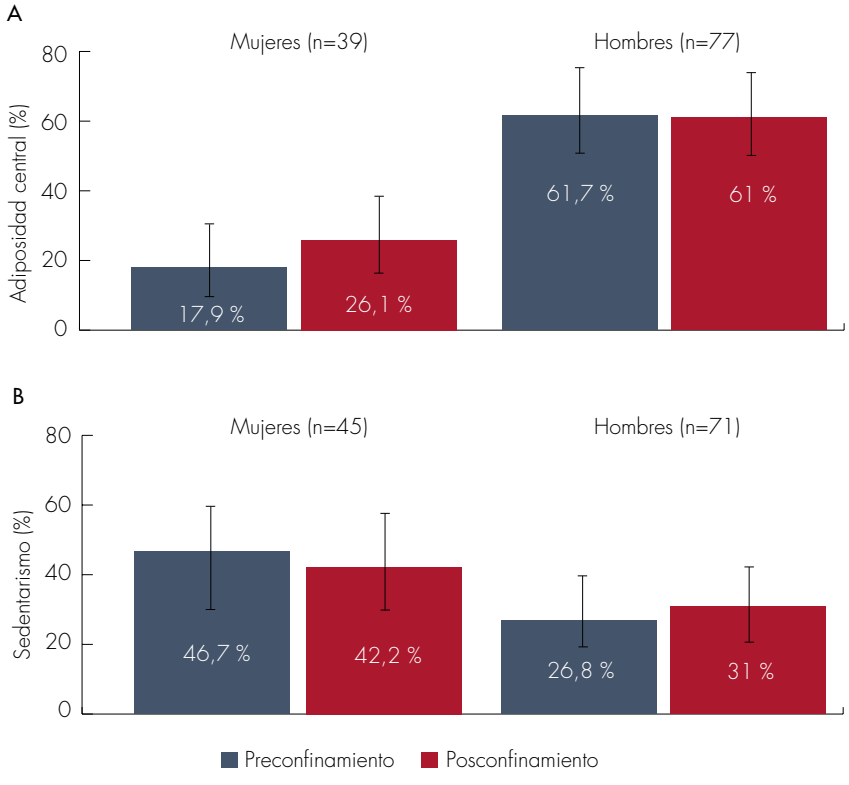


Figura 2. Factores de riesgo seleccionados para MASLD según sexo y estatus de confinamiento. Se muestran cambios en la prevalencia de adiposidad central (A) y sedentarismo (B) antes y después del confinamiento. Las barras representan proporciones con intervalos de confianza del 95%. n: número de parejas de observaciones.

mayor que la reportada en América [7]. La concordancia del 98 % entre el diagnóstico de MAFLD y MASLD hallada en el presente estudio resultó idéntica a la encontrada en la gran cohorte del Registro Europeo de NAFLD [1,9], y sugiere una equivalencia conceptual entre los dos términos. Recientemente, se ha intentado cuantificar la MASLD pre y pospandemia por COVID-19 [22], pero ese trabajo no es comparable con el presente estudio, porque la definición de la MASLD se basó en puntuaciones indirectas y no en ultrasonido. Otro estudio cuantificó el contenido graso medio del hígado por resonancia magnética, pre y posconfinamiento, en 59 pacientes con MASLD confirmado y síndrome metabólico. Se encontró que la mayoría de los pacientes (66,1 %; IC95%: 52,6-77,9) tenían un contenido graso intrahepático incrementado ≥6,4 % con respecto al contenido basal [23]. No obstante, ninguno de los estudios citados ofreció una estimación de la prevalencia de la MASLD en una población de bajo riesgo. Al igual que en el presente trabajo, una revisión reciente también resaltó la predominancia del diagnóstico de MASLD en el sexo masculino, la cual se explica por el rol protector del estrógeno contra la esteatosis hepática en las mujeres, junto a otras influencias cromosómicas no hormonales [24]. Diferencias antropométricas conoci-

Tabla 3. Análisis multivariado de los predictores significativos del cambio en la prevalencia de MASLD de 2017 a 2022.

	Odds ratio	IC95%	RR*	IC95%
Modelo de efectos fijos con datos originales (n=59; g=23)				
IMC (kg/m^2)	1,53	0,92-2,54	1,32	0,94-1,74
Prediabetes §	3,36	0,66-17,1	1,97	0,73-2,93
Sedentarismo	2,32	0,42-12,7	1,66	0,51-2,82
Modelo de efectos fijos con imputación múltiple (n=81; g=26)				
IMC (kg/m^2)	1,89	1,11-3,21	1,49	1,07-1,93
Prediabetes §	2,31	0,63-8,42	1,66	0,71-2,61
Sedentarismo	2,66	0,5-14,2	1,78	0,59-2,86

Modelo de regresión logística con panel de datos y MASLD como variable dependiente. §: glucosa sérica ≥100 mg/dL y hemoglobina glicosilada ≥5,7 %. *Razón de riesgo obtenida mediante la posestimación de márgenes predictivos para obtener prevalencias ajustadas. MASLD: enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica; IMC: índice de masa corporal; n: número de observaciones individuales; g: número de grupos de observaciones (pacientes).

das según el sexo, tales como un mayor PC en hombres, pueden también proveer más riesgo de MASLD en ellos, debido a que en las mujeres el tejido adiposo ginecoide glúteo-femoral tiene una respuesta lipolítica más baja a las catecolaminas y entrega menos ácidos grasos al hígado [25]. Consistentemente, en este estudio los hombres tuvieron no solo más adiposidad central que las mujeres (**figura 2A**), sino además mayor sobrepeso/obesidad (datos no mostrados, pero disponibles), a pesar de una prevalencia de sedentarismo más pequeña (**figura 2B**). Sorpresivamente, el aumento en la prevalencia de la MASLD posconfinamiento en mujeres resultó significativo (**figura 1**), lo cual parece paradójico a la luz de los mencionados factores biológicos femeninos protectores contra la esteatosis. Dado que el presente trabajo no fue diseñado para analizar exhaustivamente las diferencias entre los géneros, queda como hipótesis para futuros estudios si cambios diferenciales en el estilo de vida atribuibles al rol social de las mujeres pudieron haber influido en este tipo de resultado.

No todos los pacientes del presente trabajo recibieron una valoración nutricional (n=49), lo cual puede ser responsable de la débil, aunque significativa, asociación de la MASLD con la preferencia por la comida rápida. El resultado arriba mencionado podría ser consistente con el de un estudio iraní de casos y controles, que encontró una asociación positiva entre el consumo de más de dos veces por mes de comida rápida y el desarrollo de MASLD (OR: 2,7; IC95%: 1,4-5,4), aunque esta asociación se perdía si los pacientes con obesidad central eran excluidos [26].

La mayoría de los estudios publicados acerca de la ganancia ponderal durante el confinamiento tienen amplias diferencias metodológicas con el presente trabajo (v. g., ganancia ponderal autorreportada a través de encuesta en línea), lo cual hace difícil la comparación directa. Por ejemplo, un incremento en la masa corporal durante la cuarentena (mediana de la diferencia: +1,34 kg) fue reportado por una reciente encuesta en línea brasilera donde el 58,8 % de los

participantes notificaron ganancias de peso >0,1 kg [13]. En el presente trabajo, la ganancia de peso absoluta fue similar y la proporción de pacientes con ganancia de peso >0,1 kg fue también comparable (59,2 %; IC95%: 50,8-67,7) (datos no mostrados, pero disponibles). En contraste, un estudio longitudinal retrospectivo de Arabia Saudita, cuya variable de peso fue medida y registrada por médicos, encontró que el 23,1 % de los pacientes tuvieron una ganancia ponderal ≥5 % durante el confinamiento, mientras que el incremento absoluto de masa corporal fue pequeño (+0,33 kg; IC95%: 0,29-0,36) [27]. En el presente estudio, el incremento de peso ≥5 % se halló en el 26,9 % (IC95%: 19,3-34,5) (datos no mostrados, pero disponibles) de los pacientes, y el intervalo de confianza del aumento absoluto de peso fue amplio (IC95%: 0,1-1,9 kg), lo cual hace los hallazgos consistentes con el reporte citado.

Como se muestra en la **figura 2B**, la prevalencia de sedentarismo fue mayor en mujeres que en hombres antes del confinamiento (p=0,031; n=127), pero esta diferencia se nulificó en el posconfinamiento. Aunque esto podría ser explicado por una disminución en la actividad física en hombres durante el confinamiento, igualando la de las mujeres, también podría ser secundaria a una pérdida de poder a causa de datos faltantes posconfinamiento en esta variable (n posconfinamiento=116). Una revisión sistemática de 40 estudios con un mayor número de pacientes reportó incrementos posconfinamiento en el tiempo total diario de sedentarismo en ambos sexos [28], pero el presente estudio no fue diseñado para detectar dichas diferencias. Con respecto al marcado aumento en el posconfinamiento del diagnóstico de prediabetes encontrado en el presente trabajo, otros estudios recientes reportaron un incremento significativo tanto en la hemoglobina glicosilada como en la glucosa en ayuno, pero no en la proporción de pacientes diagnosticados con prediabetes [29,30]. Los estudios citados también reportaron incrementos paralelos significativos en el colesterol LDL. En conjunto, esos hallazgos resaltan el impacto metabólico adverso del confinamiento por la pandemia de COVID-19 en una población de riesgo no alto para MASLD, a través de un empeoramiento del síndrome metabólico.

El modelo exploratorio de regresión logística con panel de datos (2017-2022) encontró al IMC como único predictor independiente de la ocurrencia de MASLD a lo largo de ese intervalo de tiempo. Problemas de colinealidad con el intercepto para algunas variables continuas llevaron a la exclusión de algunas variables prometedoras como candidatas para el modelo predictivo (v. g., PC, colesterol HDL, triglicéridos). Por otra parte, un alto riesgo de variables endógenas dentro de los predictores potenciales condujo al uso de un modelo de efectos fijos, el cual redujo el tamaño muestral debido a la exclusión de grupos de observaciones binomiales invariables en el tiempo. Así mismo, la variable observada "sexo" también fue excluida automáticamente del modelo al ser invariable en el tiempo y no fue posible estimar su efecto. A pesar de lo anterior, en un modelo de efectos fijos, las variables no observadas y constantes en el tiempo (rasgos intrínsecos de los individuos como la genética, hábitos nutricionales de toda la vida y factores culturales) no son ignoradas, sino que se convierten en variables controladas, lo cual puede ser visto como una ventaja sobre el modelo de efectos aleatorios [31]. Es interesante que en un gran estudio iraní de casos y controles anidado se reportó recientemente que también el IMC era el principal predictor independiente de MASLD en un modelo de regresión logística multivariado [32], y otro gran estudio chino de corte transversal también halló al IMC dentro de los dos más importantes predictores independientes multivariados

de MASLD [33]. Otro estudio de corte transversal retrospectivo basado en datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Estados Unidos (NHANES, por sus siglas en inglés), desarrolló un nomograma para predecir la MASLD a partir de nueve predictores, dentro de los cuales el IMC fue seleccionado [34]. Es de notar que, a pesar del tamaño de muestra más pequeño, el presente trabajo es de naturaleza longitudinal y se aproxima mejor a la causalidad que los estudios citados. Además, es un buen punto de partida para futuros estudios locales, dado que, hasta el momento en Colombia, no se han intentado caracterizar predictores de la MASLD por estos métodos estadísticos.

Varias limitaciones deben ser mencionadas, en primer lugar, la prevalencia de la MASLD encontrada en la población de estudio no puede extrapolarse a toda Colombia por el tipo de muestreo utilizado. Por otro lado, como estudio longitudinal retrospectivo, el sesgo de información es una posibilidad, aunque la información paraclínica fue corroborada directamente en la base de datos del laboratorio clínico. Datos faltantes para las variables "PC" y "actividad física" podrían haber afectado los resultados de los análisis secundarios, no obstante, no hubo datos faltantes en las variables relacionadas con el desenlace primario. Para abordar este sesgo en el modelo de regresión, se realizó imputación múltiple, y el sesgo de confusión fue minimizado con el análisis multivariado. El cálculo de la muestra da poder al estudio solo para el desenlace primario, de tal manera que los hallazgos secundarios deben interpretarse con precaución. Finalmente, el presente trabajo se diseñó y realizó con anterioridad al último cambio de nomenclatura de la enfermedad, para lo cual se repitió el análisis del desenlace primario con la nueva definición de la MASLD, y se estableció la equivalencia entre la MAFLD y la MASLD, la cual fue alta y consistente con la encontrada en un gran registro europeo [1,9].

En conclusión, aunque no se encontró un cambio significativo en la prevalencia general de la MASLD debido al confinamiento en la población de estudio, algunos factores de riesgo se incrementaron, lo cual sugiere un impacto metabólico negativo del confinamiento por COVID-19. Este trabajo también resalta la equivalencia conceptual de la nueva nomenclatura con respecto a la definición de la enfermedad previamente utilizada en pacientes colombianos. Se requiere un estudio local más grande para desarrollar y validar un mejor modelo predictivo del cambio en la MASLD a través del tiempo, así como para explorar una explicación para el aumento en la prevalencia de la MASLD posconfinamiento encontrado solo en mujeres.

Referencias

1. **Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque S, Sanyal A, Kanwal F, et al.** A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. Hepatology 2023; 10.1097/HEP.0000000000000520. https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000520.
2. **Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, et al.** Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2018;15:11-20. https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.109.
3. **Eslam M, Sanyal AJ, George J, et al.** MAFLD: A consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. Gastroenterology 2020;158:1999-2014 e1. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.11.312.
4. **Pais R, Maurel T.** Natural history of NAFLD. J Clin Med 2021;10:1161. https://doi.org/10.3390/jcm10061161.
5. **Thandra KC, Barsouk A, Saginala K, Sukumar-Aluru J, Rawla P, Barsouk A, et al.** Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease and risk of hepatocellular carcinoma progression. Clin

Exp Hepatol 2020;6:289-294. https://doi.org/10.5114/ceh.2020.102153.

6. **Pérez M, Gonzáles L, Olarte R, Rodríguez NI, Tabares M, Salazar JP, et al.** Nonalcoholic fatty liver disease is associated with insulin resistance in a young Hispanic population. Prev Med 2011;52:174-177. https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2010.11.021.
7. **López-Velázquez JA, Silva-Vidal KV, Ponciano-Rodríguez G, et al.** The prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the Americas. Ann Hepatol 2014;13:166-178.
8. **Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Bugianesi E, Ratziu V, George J, et al.** A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. J Hepatol 2020;73:202-209. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.039.
9. **Hardy T, Wonders K, Younes R, Aithal G, Aller R, Allison M, et al.** The European NAFLD Registry: A real-world longitudinal cohort study of nonalcoholic fatty liver disease. Contemp Clin Trials 2020;98:106175. https://doi.org/10.1016/j.cct.2020.106175.
10. **Guner R, Hasanoglu I, Aktas F.** COVID-19: Prevention and control measures in community. Turk J Med Sci 2020;50:571-577. https://doi.org/10.3906/sag-2004-146.
11. **Celorio-Sarda R, Comas-Baste O, Latorre-Moratalla ML, Zerón-Rugerio MF, Urpi-Sarda M, Illán-Villanueva M, et al.** Effect of COVID-19 lockdown on dietary habits and lifestyle of food science students and professionals from Spain. Nutrients 2021;13:1494 https://doi.org/10.3390/nu13051494.
12. **Rodríguez-Pérez C, Molina-Montes E, Verardo V, Artacho R, García-Villanova B, Guerra-Hernández EJ, et al.** Changes in dietary behaviours during the COVID-19 outbreak confinement in the Spanish COVIDiet Study. Nutrients 2020;12:1730. https://doi.org/10.3390/nu12061730.
13. **Daniel MM, Liboredo JC, Anastacio LR, Cássia de Melo-Souza T, Alves-Oliveira L, Ceres-Mattos DL, et al.** Incidence and associated factors of weight gain during the Covid-19 pandemic. Front Nutr 2022;9:818632. https://doi.org/10.3389/fnut.2022.818632.
14. **Khubchandani J, Price JH, Sharma S, Wiblishauser MJ, Webb FJ.** COVID-19 pandemic and weight gain in American adults: A nationwide population-based study. Diabetes Metab Syndr 2022;16:102392. https://doi.org/10.1016/j.dsx.2022.102392.
15. **Ryu S, Chang Y, Jung HS, Chul-Chung E, Shin H, Kimet YS, et al.** Relationship of sitting time and physical activity with non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol 2015;63:1229-1237. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.07.010.
16. **Cho EJ, Yu SJ, Jung GC, Kwak MS, Yang JI, Yim JY, Chung GE.** Body weight gain rather than body weight variability is associated with increased risk of nonalcoholic fatty liver disease. Sci Rep 2021;11:14428. https://doi.org/10.1038/s41598-021-93883-5.
17. **Buendía R, Zambrano M, Díaz Á, Reino A, Ramírez J, Espinosa E.** Puntos de corte de perímetro de cintura para el diagnóstico de obesidad abdominal en población colombiana usando bioimpedanciometría como estándar de referencia. Rev Colomb Cardiol 2016;23:19-25. https://doi.org/10.1016/j.rccar.2015.07.011.
18. **Machin D, Campbell MJ, Tan SH.** Sample size tables for clinical studies. Nueva Jersey: Wiley; 2009.
19. **Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A.** G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. Behav Res Methods 2007;39:175-191.
20. **Fagerland MW, Lydersen S, Laake P.** The McNemar test for binary matched-pairs data: mid-p and asymptotic are better than exact conditional. BMC Med Res Methodol 2013;13:91. https://doi.org/10.1186/1471-2288-13-91.
21. **Bansal N.** Prediabetes diagnosis and treatment: A review. World J Diabetes 2015;6:296-303. https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i2.296.
22. **López-González AA, Altisench-Jane B, Masmiquel-Comas L, Arroyo-Bote S, González-San Miguel HM, Ramírez-Manent JI.** Impact of COVID-19 lockdown on non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance in adults: A before and after pandemic lockdown longitudinal study. Nutrients 2022;14:2795. https://doi.org/10.3390/nu14142795.

23. **Montemayor S, Mascaro CM, Ugarriza L, Casares M, Gómez C, Martínez A, et al.** Intrahepatic fat content and COVID-19 lockdown in adults with NAFLD and metabolic syndrome. Nutrients 2022;14:3462. https://doi.org/10.3390/nu14173462.
24. **Nagral A, Bangar M, Menezes S, Bhatia S, Butt N, Ghosh J, et al.** Gender differences in nonalcoholic fatty liver disease. Euroasian J Hepatogastroenterol 2022;12:S19-S25. https://doi.org/10.5005/jp-journals-10018-1370.
25. **Lonardo A, Nascimbeni F, Ballestri S, Fairweather D, Win S, Than T, et al.** Sex differences in nonalcoholic fatty liver disease: State of the art and identification of research gaps. Hepatology 2019;70:1457-1469. https://doi.org/10.1002/hep.30626.
26. **Doost-Mohammadi F, Vazirinejad R, Rezaeian M, Vazirinejad E, Bastam D, Ahmadiniaet H, et al.** Fast food consumption and the risk of nonalcoholic fatty liver in adults: A community-based case-control study. J Occup Health Epidemiol 2019;8:176-184. https://doi.org/10.29252/johe.8.4.176.
27. **Alshahrani SM, Alghannam AF, Taha N, Saeed-Alqahtani S, Al-Mutairi A, Al-Saud N, et al.** The impact of COVID-19 pandemic on weight and body mass index in saudi arabia: A longitudinal study. Front Public Health 2021;9:775022. https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.775022.
28. **Runacres A, Mackintosh KA, Knight RL, Sheeran L, Thatcher R, Shelley J, et al.** Impact of the COVID-19 pandemic on sedentary time and behaviour in children and adults: A systematic review and meta-analysis. Int J Environ Res Public Health 2021;18:11286. https://doi.org/10.3390/ijerph182111286.
29. **Sohn M, Koo BK, Yoon HI, Song KH, Kim ES, Kim HB, et al.** Impact of COVID-19 and associated preventive measures on cardiometabolic risk factors in South Korea. J Obes Metab Syndr 2021;30:248-260. https://doi.org/10.7570/jomes21046.
30. **Ramirez-Manent JI, Altisench JB, Sanchis-Cortes P, Busquets-Cortés C, Busquets-Cortés C, Arroyo-Bote S, Masmiquel-Comas L, et al.** Impact of COVID-19 lockdown on anthropometric variables, blood pressure, and glucose and lipid profile in healthy adults: a before and after pandemic lockdown longitudinal study. Nutrients 2022;14:1237. https://doi.org/10.3390/nu14061237.
31. **Gunasekara FI, Richardson K, Carter K, et al.** Fixed effects analysis of repeated measures data. Int J Epidemiol 2014;43:264-269. https://doi.org/10.1093/ije/dyt221.
32. **Taheri E, Moslem A, Mousavi-Jarrahi A, Blakelyet T.** Predictors of metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD) in adults: A population-based study in Northeastern Iran. Gastroenterol Hepatol Bed Bench 2021;14:S102-S111.
33. **Yang Z, Yu B, Wang Z, Li Z, Yang B, Zeng H, et al.** Comparison of the prognostic value of a comprehensive set of predictors in identifying risk of metabolic-associated fatty liver disease among employed adults. BMC Public Health 2023;23:584. https://doi.org/10.1186/s12889-023-15365-9.
34. **Zou H, Zhao F, Lv X, Ma X, Xieet Y.** Development and validation of a new nomogram to screen for MAFLD. Lipids Health Dis 2022;21:133. https://doi.org/10.1186/s12944-022-01748-1.

Artículo original

Aplicabilidad del índice de fragilidad hepática en pacientes cirróticos evaluados para trasplante

Applicability of the liver frailty index in cirrhotic patients evaluated for transplantation

Matías García-Caraballo[1], *María Gimena Hughes-López*[1], *Tatiana Ipar-De Giorgi*[1], *Mercedes Ksiazenicki-Ruiz*[1], *Gonzalo Lafourcade-Luna*[1], *Adriana Belém Osores-Masanttes*[1], *Martín Elizondo-Barceló*[2], *Rodrigo Sosa-Rodríguez*[3], *Marcelo Valverde-Gómez*[4], *Solange Gerona-Sangiovanni*[5]

Resumen

Introducción. En las últimas décadas se han desarrollado diferentes *scores* y modelos para predecir el pronóstico en pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada. Los más reconocidos y utilizados son el sistema de estadificación de Child-Pugh (CP) y el *score* de MELD, pero estos carecen de herramientas para evaluar objetivamente otros factores pronósticos. Por este motivo, se ha incorporado el concepto de fragilidad a la hepatología clínica. El objetivo de este artículo es examinar la aplicabilidad del índice de fragilidad hepática (IFH) en pacientes con cirrosis evaluados para trasplante hepático en Uruguay. **Metodología.** Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo en el Servicio de Enfermedades Hepáticas del Hospital Central de las Fuerzas Armadas (HCFFAA) de enero de 2018 a diciembre de 2021. **Resultados.** Se evaluaron un total de 78 pacientes, excluyéndose 19 de estos, culminando con una muestra final de 59 pacientes. La edad media fue de 52 años, siendo el 66 % hombres. La principal etiología de la cirrosis fue la alcohólica, y la comorbilidad más frecuente fue el sobrepeso/obesidad (66 %). La media de IFH fue de 4,03 ± 0,45. El 90 % de los pacientes eran prefrágiles, el 10 % frágiles y ningún paciente fue clasificado como no frágil. El 76 % presentaba un estadio avanza-

[1] Estudiante de Medicina, Ciclo de Metodología Científica II, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

[2] Médico, Especialista en Medicina Interna, Fellow de Hepatología Clínica y Trasplante Hepático, Unidad Bi-Institucional de Enfermedades Hepáticas Complejas (Hospital Militar, Hospital de Clínicas), Programa de Trasplante Hepático. Montevideo, Uruguay. E-mail: melizondo20@gmail.com.

[3] Médico, Especialista en Rehabilitación y Medicina Física, Unidad Bi-Institucional de Enfermedades Hepáticas Complejas (Hospital Militar, Hospital de Clínicas), Programa de Trasplante Hepático. Montevideo, Uruguay.

[4] Médico, Especialista en Medicina Interna, Especialista en Hepatología del Adulto, Especialista en Emergentología, Unidad Bi-Institucional de Enfermedades Hepáticas Complejas (Hospital Militar, Hospital de Clínicas), Programa de Trasplante Hepático. Montevideo, Uruguay.

[5] Médica, Especialista en Gastroenterología, Especialista en Hepatología del Adulto, Unidad Bi-Institucional de Enfermedades Hepáticas Complejas (Hospital Militar, Hospital de Clínicas), Jefe Programa de Trasplante Hepático. Montevideo, Uruguay.

Conflicto de interés: los autores declaran que no tienen conflicto de interés.
Hepatología 2024;5:75-86. https://doi.org/10.59093/27112330.93.
Asociación Colombiana de Hepatología, 2024©.
Recibido el 27 de junio de 2023; aceptado el 5 de septiembre de 2023.

do de la enfermedad al momento de la evaluación: 42 % CP estadio B, 34 % CP C, 24 % CP A, con una media de MELD-Na de 17,8 ± 7,6. El 17 % tuvo complicaciones infecciosas. La mortalidad global (n=78) fue del 12 %, y la de los pacientes con IFH calculado fue del 22 %. **Conclusiones.** El cálculo del IFH es realizable en cirróticos como herramienta objetiva que brinda una mirada integral del paciente. A mayor severidad de la cirrosis, mayor es el IFH. Sin embargo, este índice no parece ser un predictor de la eventual realización del trasplante hepático, ni de muerte en lista de espera en nuestros pacientes.

Palabras clave: cirrosis, trasplante hepático, fragilidad, índice, Child-Pugh, MELD-Na.

Abstract

Introduction. In recent decades, several scores and models have been proposed to predict prognosis in patients with advanced chronic liver disease. The most recognized and used are the Child-Pugh (CP) and the Model for End-stage Liver Disease (MELD) scores, but they lack tools to objectively evaluate other prognostic factors. For this reason, the concept of fragility has been incorporated into clinical hepatology. The objective of this study was to evaluate the applicability of the liver frailty index (LFI) in patients with cirrhosis evaluated for liver transplantation in Uruguay. **Methodology.** Observational, descriptive and retrospective study at the Hospital Central de las Fuerzas Armadas (HCFFAA) Liver Disease Service from January 2018 to December 2021. **Results.** A total of 78 patients were evaluated, 19 were excluded, culminating in a final sample of 59 patients. The mean age was 52 years, with 66% being men. The main etiology of cirrhosis was alcoholic and the most frequent comorbidity was overweight/obesity (66%). The mean LFI was 4.03 ± 0.45. 90% of patients were pre-fragile, 10% were fragile, and no patient was classified as non-fragile. 76% had an advanced stage of the disease at the time of evaluation: 42% CP stage B, 34% CP C, 24% CP A, with a mean MELD-Na of 17.8 ± 7.6. 17% had infectious complications. Overall mortality (n=78) was 12%, and that of patients with calculated LFI was 22%. **Conclusions.** The LFI can be calculated in cirrhotic patients, and it is an objective tool that provides a comprehensive view of the patient. LFI depends on the severity of the cirrhosis. However, this index is not a predictor of liver transplantation or death on the waiting list in our patients.

Keywords: cirrhosis, liver transplantation, frailty, index, Child-Pugh, MELD-Na.

Introducción

En las últimas décadas han sido propuestos varios *scores* con el fin de establecer el pronóstico en pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada. Los más reconocidos y utilizados son el clásico sistema de estadificación de Child-Pugh (CP) y el MELD (del inglés, *Model for End-stage Liver Disease*) [1]. Estos *scores,* a pesar de ser los más utilizados y validados para determinar el pronóstico en pacientes con cirrosis, carecen de herramientas para evaluar objetivamente otros factores pronósticos como la sarcopenia, la desnutrición y la declinación funcional, hallazgos frecuentes en estos pacientes y con un impacto significativo en la sobrevida [2]. Por tal motivo, el concepto de fragilidad, considerado en su génesis como parte del envejecimiento cronológico, ha sido incorporado en la hepatología clínica debido a su impacto en la disminución de la reserva fisiológica y la vulnerabilidad biológica en este escenario clínico [3].

Existen trabajos internacionales que demostraron la asociación entre el grado de fragilidad de un candidato para trasplante hepático (TH) con la incidencia de descom-

pensaciones, hospitalización, salida de la lista de espera (*delisting*), por la condición general del paciente, y muerte [4].

Adicionalmente, el cálculo del índice de fragilidad es de utilidad para optimizar la selección de candidatos para trasplante, dado que predice la mortalidad en lista de espera e identifica pacientes con riesgo de complicaciones postrasplante [5]. Este trabajo de investigación evaluó si este índice, ya utilizado en otros países, es aplicable a los pacientes candidatos para TH de nuestro país.

Enfermedad hepática crónica avanzada

La cirrosis representa el estadio final común en el cual convergen diferentes enfermedades hepáticas crónicas. La evolución de la misma se caracteriza por una fase asintomática de duración variable en la cual los pacientes pueden presentar elementos subclínicos de hipertensión portal y disfunción hepática. A medida que la enfermedad progresa, con el desarrollo de un mayor grado de hipertensión portal y deterioro de la función hepática, aparecen complicaciones tales como ictericia, ascitis, hemorragia variceal y encefalopatía hepática. El desarrollo de cualquiera de estas complicaciones marca una transición del estadio con notable impacto pronóstico. Posteriormente, la progresión de la enfermedad toma un curso acelerado, con riesgo de desarrollar otras complicaciones, tales como sangrado digestivo, ascitis refractaria, hiponatremia dilucional, síndrome hepatorrenal, síndrome hepatopulmonar, hipertensión portopulmonar, peritonitis bacteriana espontánea, infecciones intercurrentes, lesión renal y muerte o necesidad de trasplante [1].

El desarrollo de un hepatocarcinoma puede acelerar el curso de la enfermedad tanto en la fase compensada como descompensada [6]. En estos estadios avanzados de la cirrosis, el TH es el tratamiento de elección, ya que generalmente han fracasado otras alternativas terapéuticas. Dada la discordancia entre la oferta y demanda de donantes, el TH es una medida terapéutica limitada en la que se deben seleccionar adecuadamente aquellos candidatos que tengan mayor probabilidad de beneficio postrasplante y sobrevida en el futuro [7].

Dentro de los *scores* previamente detallados para la valoración de los pacientes existe una variante del MELD (MELD-Na) que se utiliza para la priorización de pacientes en lista de espera para TH. Sin embargo, estos *scores* no expresan una visión integral del candidato para trasplante, ya que no contemplan otras variables con impacto pronóstico [8].

Fragilidad y cirrosis

El concepto de fragilidad es difícil de definir debido a que no existe un consenso al respecto [9]. El mismo contempla fundamentalmente la fuerza muscular, el equilibrio y la velocidad en la marcha [10], así como la desnutrición, la sarcopenia y el deterioro cognitivo, todo lo cual se traduce en una declinación funcional, con una marcada reducción de la reserva fisiológica [11]. El desarrollo de la fragilidad ocurre de forma evolutiva, y a la hora de valorarla debe clasificarse al paciente en tres niveles: sin fragilidad, prefrágil y frágil [12]. La importancia de este parámetro radica en que su evaluación es dinámica, y por tanto representa el estado de salud del paciente en un momento dado [7]. Originalmente fue utilizado en el área de la geriatría, aplicándose en adultos mayores con el objetivo de documentar su vulnerabilidad ante factores estresantes de la salud [10,13]. Sin embargo, ya en ese momento se había identificado una asociación independiente entre la fragilidad de un paciente y la mortalidad.

Hoy en día es utilizado por diferentes disciplinas y especialidades clínicas, y ha ganado terreno como parámetro creciente de investigación, despertando interés en el área de la hepatología clínica [12]. En el contexto de pacientes cirróticos avanzados, el cálculo de dicha fragilidad permite contar con una prueba objetiva que estima con mayor precisión el pronóstico en aquellos pacientes valorados para TH [7]. En la actualidad se utiliza el cálculo del índice de fragilidad hepática (IFH), que consta de tres pruebas: fuerza de prensión, prueba de incorporación de la silla y test de equilibrio [12]. La fuerza de prensión se valora mediante el uso de un dinamómetro manual en la mano dominante del paciente; la prueba de incorporación de la silla consiste en medir la cantidad de segundos que le lleva al paciente completar cinco paradas de silla con los brazos cruzados sobre el tórax; por último, la prueba del equilibrio se realiza midiendo la cantidad de segundos durante los cuales el paciente es capaz de mantener el equilibrio en tres posiciones diferentes (pies juntos, semi-tándem y tándem), siendo el máximo 10 segundos en cada una [12]. Cuanto peor sea el grado de fragilidad, mayor es la incidencia de descompensación, hospitalización, complicaciones y muerte, así como la exclusión de la lista de espera para TH y complicaciones postrasplante [7,14]. De todas formas, cabe aclarar que la fragilidad es una condición reversible, potencialmente corregible con intervenciones terapéuticas, que en definitiva están destinadas a mejorar el pronóstico del paciente [13].

Por lo ya expuesto, la pregunta central de nuestro trabajo fue constatar si la fragilidad, evaluada mediante el IFH, tiene implicaciones pronósticas en pacientes cirróticos evaluados para TH [15]. De ser así, esta herramienta podría identificar un subgrupo de pacientes de alto riesgo, lo que permitiría adoptar medidas tales como una adecuada rehabilitación y el acceso precoz al trasplante para aquellos pacientes de mayor vulnerabilidad. Por lo tanto, el objetivo general de esta revisión fue estimar la aplicabilidad del IFH en pacientes con cirrosis evaluados para trasplante hepático, asistidos en la Unidad Bi-Institucional de Trasplante Hepático del Hospital de Clínicas y Hospital Central de las Fuerzas Armadas (HCFFAA), desde enero de 2018 a diciembre de 2021. Con respecto a los objetivos específicos, estos fueron cuantificar el IFH en pacientes con cirrosis evaluados para TH, valorar la asociación entre el IFH y la etiología y severidad de la enfermedad hepática, valorar el impacto del IFH en la morbimortalidad, y valorar la asociación entre el IFH y la realización de TH.

Metodología

Tipo de estudio

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo.

Población objetivo

Pacientes con cirrosis evaluados para TH asistidos en la Unidad Bi-Institucional de Trasplante Hepático del HCFFAA desde enero de 2018 a diciembre de 2021.

Estrategia de búsqueda

Se realizó la revisión sistematizada de las historias clínicas de los pacientes evaluados para TH, con base en un formulario preestablecido, con el fin de obtener los datos que permitieran cumplir con los objetivos del trabajo. La recolección de datos se volcó a una planilla Excel creada *ad hoc* para su posterior análisis estadístico.

Criterios de inclusión y exclusión

Como criterios de inclusión se tomaron pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de cirrosis (demostración histológica de la misma o por la suma de criterios

bioquímicos, clínicos, endoscópicos y de métodos de imágenes) evaluados para TH. Los criterios de exclusión fueron pacientes evaluados para trasplante combinado (hepatorrenal) y pacientes evaluados para retrasplante hepático.

Tamaño muestral y procedimiento de muestreo

Se incluyeron un total de 78 individuos en la base de datos que conformó la muestra inicial. El proceso de obtención de la misma se llevó a cabo mediante la revisión de historias clínicas registradas a lo largo del proceso de seguimiento longitudinal del paciente en la Unidad Bi-Institucional de Trasplante Hepático del HCFFAA.

El procedimiento se repitió sistemáticamente para cada uno de los pacientes cirróticos evaluados para TH, enmarcados dentro de la ventana temporal elegida para el desarrollo del estudio. La elección del tiempo en estudio estuvo signada por el inicio de la aplicación del IFH en la práctica asistencial, sin calcularse el mismo previo al año 2018. Dicho cálculo se realizó el día del ingreso del paciente para el proceso de evaluación pre TH por un médico fisiatra responsable del área de Medicina Física y Rehabilitación de la Unidad.

Análisis de datos

Se realizó un análisis descriptivo de las variables cualitativas para caracterizar los aspectos demográficos de la población en estudio, estas se describieron empleando frecuencia absoluta, frecuencia relativa y porcentaje en forma de tablas o gráficas; mientras que en el caso de las variables cuantitativas se utilizaron medidas de resumen de tendencia central y de dispersión para la variable en cuestión.

A continuación, se llevó a cabo el análisis del IFH como variable cuantitativa continua, a través de una descripción univariada del mismo, utilizando medidas de resumen de tendencia central y de dispersión para dicha variable. A su vez, se llevó a cabo el análisis de esta variable como cualitativa, a través de la categorización en tres clases (no frágil, prefrágil, frágil), elaborando una tabla de frecuencias.

Con el objetivo de estudiar la presencia de la asociación entre el IFH y la etiología de la cirrosis, e IFH y la severidad de la enfermedad hepática, se utilizó el modelo estadístico ANOVA. La etiología de la cirrosis se consideró como variable cualitativa nominal de acuerdo con cada etiología. En cuanto a las variables consideradas para valorar la severidad, se utilizó el estadio CP, *score* MELD-Na, y el estadio de D'Amico como variables cualitativas categorizadas en distintas clases según la severidad. El *score* D'Amico se dividió en seis categorías. El estadio de CP se categorizó en "A", "B" y "C", mientras que el *score* MELD-Na se dividió en categoría 0 (<15), categoría 1 (entre 15 a 21) y categoría 2 (≥22), tomando estos valores como punto de corte de acuerdo a su implicancia a la hora de valorar la realización del TH. Se estimó la asociación entre IFH y la severidad de la enfermedad teniendo en cuenta las variables CP y MELD-Na como cuantitativas y utilizando como modelo estadístico una correlación lineal.

Se realizó un análisis de sobrevida mediante regresión de Cox para valorar si el IFH es efectivamente un buen predictor de mortalidad. Finalmente, respecto al análisis de la relación entre el valor del IFH y la realización de trasplante hepático (sí/no), la misma se calculó con el modelo de regresión logística simple.

Normas éticas

La presente investigación fue aprobada sin modificaciones por el Comité de Ética y Científico de Investigación en Seres Huma-

nos (CECISH) de la Dirección Nacional de Sanidad de las Fuerzas Armadas, previo a su realización.

De acuerdo con los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki 2000, de la Asociación Médica Mundial, que deben regir la ejecución de la investigación en seres humanos, se utilizó el Consentimiento Para el Uso de Datos Personales en Evaluaciones de Resultados Sanitarios del Fondo Nacional de Recursos, firmado por los pacientes al ingresar a la Unidad Bi-Institucional de Trasplante Hepático del HCFFAA.

Figura 1. Número de pacientes incluidos en el estudio.

Resultados

Características demográficas

En el período analizado fueron evaluados para TH 78 pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática. De la totalidad de la muestra se excluyeron 19 pacientes en los cuales no se realizó IFH, conformando una muestra final de 59 pacientes (**figura 1**). De los 59 pacientes incluidos en el estudio el 66 % (n=39) fueron hombres y el 34 % (n=20) mujeres. La media de edad fue de 52 años, con un desvío estándar (DE) de ± 13 años.

Etiología y severidad de los pacientes evaluados

Como principal etiología de la cirrosis se destacó la alcohólica 25 % (n=15), y la esteatosis hepática no alcohólica 22 % (n=13), luego la enfermedad colestásica y la infección crónica por virus de la hepatitis C (VHC) que compartían la misma frecuencia 15 % (n=9), seguida de la hepatitis autoinmune 12 % (n=7), la infección por virus de la hepatitis B (VHB) 2 % (n=1) y otras etiologías 8 % (n=5).

Dentro de las comorbilidades de los pacientes estudiados se destacó que el 35 % (n=21) presentaban diabetes mellitus (DM) tipo II y 39 % (n=23) eran hipertensos. En lo respectivo al índice de masa corporal (IMC) el 42 % (n=25) presentaba sobrepeso, el 17 % (n=10) obesidad grado I, el 5 % (n=3) obesidad grado II y el 2 % (n=1) obesidad grado III.

En relación con la severidad de la cirrosis, el 76 % (n=45) presentó un estadio avanzado de la enfermedad al momento de la evaluación, correspondiendo el 42 % (n=25) al estadio CP B, el 34 % (n=20) al estadio CP C, y el 24 % (n=14) al estadio CP A. La media de MELD-Na al momento de la evaluación fue de 17,8, con un DE de ± 7,6, y un 69 % con MELD-Na ≥15. Los estadios de D'Amico se dividieron en: estadio 6 (29 %), estadio 5 (19 %), estadio 4 (20 %), estadio 3 (2 %), estadio 2 (19 %) y estadio 1 (6 %), hallándose un 5 % con puntuación 0. Al momento de la evaluación, el 15 % (n=9) presentaron falla hepática aguda sobre crónica (ACLF). La analítica sanguínea extraída se visualiza en la **tabla 1**.

Índice de fragilidad hepática

El valor del IFH de los pacientes evaluados presentó una media de 4,03 con un DE

Tabla 1. Analítica sanguínea de los pacientes incluidos en el estudio.

Parámetro	Media ± DE	Valores de referencia
Hemoglobina (g/dL)	11,78 ± 2,04	12,0-15,2
INR	1,47 ± 0,51	1
Plaquetas/µL	115.593 ± 87.537	140.000-400.000
Bilirrubina total (mg/dL)	5,65 ± 1,34	0,30-1,20
Albúmina sérica (mg/dL)	3,5 ± 0,7	3,5-5,20
Creatinina (mg/dL)	0,93 ± 0,39	0,50-1,10
Na^+ (mEq/L)	135,9 ± 6,0	132-146

de ± 0,45, siendo el mínimo valor de IFH obtenido 3,07 y el máximo 5,31.

De la totalidad de los pacientes en los que se calculó el IFH, 90 % eran prefrágiles (n=53) y el 10 % restante eran frágiles (n=6), no clasificándose ningún paciente dentro de la categoría no frágil. Dentro del grupo de pacientes prefrágiles la media del valor de IFH fue de 3,9 con un DE ± 0,4; y en el caso de los pacientes frágiles, la media del valor fue de 4,7 con un DE de ± 0,2.

Del 32 % de individuos no evaluados, en el 68,5 % se desconoce el motivo de la falta de realización del IFH, y en el 31,5 % restante no se pudo calcular debido a un estado clínico de severidad.

Características de los pacientes excluidos

De los pacientes en los que no se pudo calcular el IFH se obtuvieron los siguientes datos: 1 paciente presentaba un estadio CP B, y los 5 restantes fueron categorizados como CP C. Para el *score* MELD-Na se incluyeron 2 pacientes dentro de la categoría 1, y 4 pacientes categorizados como 2. Por último, en relación con el estadio de D'Amico, 1 paciente fue estadio 4, 3 estadio 5, y 2 estadio 6. De los 6 pacientes en quienes no se realizó el IFH, dado su estado clínico de severidad, 4 de ellos cumplían criterios diagnósticos de ACLF.

Etiología de la cirrosis e IFH

Con el objetivo de estudiar si existía asociación entre la etiología de la cirrosis y el valor del IFH se utilizó el modelo ANOVA. Previamente, para poder aplicar dicho test estadístico, se debió excluir del análisis el VHB como categoría etiológica por contar con una única observación dentro del grupo, imposibilitando la comparación de medias. El resultado no halló asociación estadísticamente significativa entre la etiología y el valor del IFH (p>0,05).

IFH y severidad de la cirrosis

Cuando se valoró, mediante el modelo ANOVA, el IFH en relación con la severidad de la cirrosis, representada por el estadio de CP, se observó una asociación objetivable entre el estadio A y C, no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre A y B ni esta última con respecto al estadio C (**figura 2**). Dicho procedimiento se repitió para el *score* MELD-Na tomado como variable cualitativa, evidenciando una relación entre la categoría 0 y la categoría 2, no así al comparar las categorías 0 y 1, y esta última respecto a la 2. Esta misma asociación se valoró tomando ambas variables como cuantitativas a través de una correlación lineal, demostrando una dependencia lineal moderada con un índice de Pearson de 0,49 (**figura**

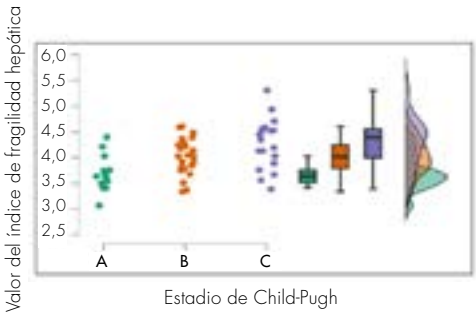


Figura 2. Asociación entre el valor del índice de fragilidad hepática y el estadio de Child-Pugh.

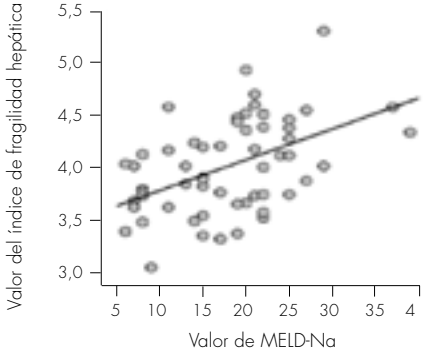


Figura 3. Correlación entre el valor del índice de fragilidad hepática y el MELD-Na.

3). Sobre la severidad reflejada mediante el *score* D'Amico, no se estableció asociación estadísticamente significativa. Finalmente, en la comparación de las tres formas de valorar la severidad respecto al IFH se observó una tendencia creciente entre severidad y fragilidad.

Se utilizó como método estadístico el modelo ANOVA para relacionar la presencia de ACLF y el valor promedio del IFH. No se evidenció asociación estadísticamente significativa entre ambas variables, con un valor *p*=0,067. Sin embargo, al observar la **figura 4** se evidencia cierta tendencia creciente al relacionarlas.

IFH y morbimortalidad

De los 59 pacientes en estudio 10 presentaron complicaciones infecciosas (17 %). Dentro de las complicaciones, 2 pacientes presentaron neumonía asociada a la ventilación, 1 paciente presentó infección del sitio quirúrgico y 8 otras infecciones no especificadas.

La mortalidad global de todos los pacientes valorados para TH (n=78) fue de 12 %. De aquellos individuos con IFH calculado (n=59) fue de 22 %; en los pacientes con un estadio prefrágil se observó una mortalidad de 11 %, y en los que presentaron un estadio frágil la mortalidad fue de 16 %.

En el análisis de sobrevida, mediante la utilización del modelo de Kaplan-Meier, que pretende valorar el impacto del IFH en la mortalidad en lista de espera, no se pudo determinar la mediana de sobrevida dado que solo fallecieron 9 pacientes de los 59 en estudio en el tiempo de observación, siendo la mortalidad acumulada aproximadamente 15,25 por cada 100 pacientes. En la **figura 5** se representa la curva de sobrevida.

Aplicando la regresión de Cox, el valor del IFH no parece estar asociado con un mayor riesgo de muerte (*p*=0,401 [>0,05], IC95% 0,41-9,2).

IFH y trasplante hepático

De la totalidad de pacientes considerados (n=59), 33 (56 %) fueron trasplantados. Dentro de los pacientes con estadio prefrágil, el TH se realizó en 30 de ellos (57 %), y dentro de los pacientes con estadio frágil, se realizó en 3 de ellos (50 %). En cuanto a la relación entre el valor del IFH y la realización o no del TH, la misma se valoró por

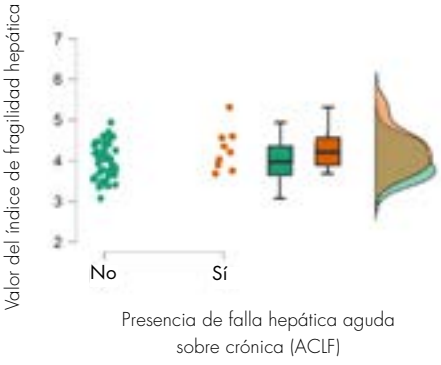


Figura 4. Presencia de falla hepática aguda sobre crónica y valor promedio del índice de fragilidad hepática.

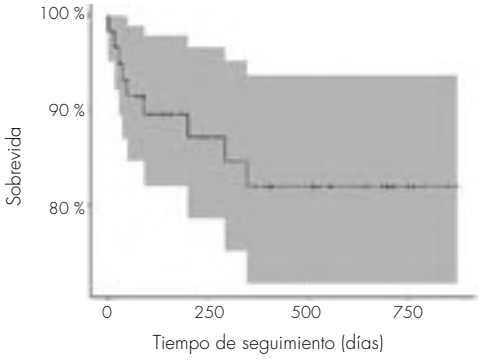


Figura 5. Curva de sobrevida bruta (ejes escalados de 70 % a 100 %).

medio de la elaboración de una regresión logística simple, donde no se evidenció que existiera asociación entre la ocurrencia de TH en función de los valores que adopta el IFH (p=0,387), por lo que la realización del trasplante no parece estar definida por la fragilidad.

Discusión

La inclusión de la fragilidad como herramienta de evaluación en pacientes cirróticos ha justificado su uso en diversos países, e investigaciones internacionales destacan su relevancia por ser un parámetro reproducible y dinámico, contemplando los cambios clínicos de los pacientes cirróticos [7]. A su vez, constituye un factor pronóstico, y el empeoramiento de la fragilidad se asocia significativamente con mayor mortalidad y exclusión de la lista por gravedad, independientemente del estatus de fragilidad inicial y del *score* MELD-Na. En tal sentido, un cambio del IFH de 0,1 unidades en 3 meses se ha asociado con un riesgo 2,04 veces mayor de muerte o *delisting* [4].

Previo a cotejar esta investigación con series internacionales, cabe destacar que no existen datos nacionales sobre las particularidades de la fragilidad en pacientes con enfermedad hepática avanzada, como tampoco en el contexto del TH, y a nivel regional las publicaciones son escasas. Las características de la muestra poblacional de esta investigación difieren de las poblaciones evaluadas en otros países en cuanto al tamaño muestral, dado que la nuestra es significativamente menor; sin embargo, en lo que respecta al valor del IFH, las medias poblaciones fueron similares con predominancia de los pacientes prefrágiles [3].

Desde que se comenzó a implementar el IFH en la Unidad Bi-Institucional de Trasplante Hepático, se observó que valorar la fragilidad mediante dicho *score* es factible, ya que en el 76 % (n=59) de los pacientes se contaba con la realización del mismo. De la totalidad de los pacientes en los que se realizó el IFH, fue llamativamente superior el número de pacientes catalogados como prefrágiles en comparación con aquellos frágiles, correspondiendo estos últimos a la minoría. No se logró clasificar a ningún paciente dentro de la categoría no frágil, es decir, todos los cirróticos evaluados presentaban algún grado de fragilidad según el IFH.

Respecto a la severidad valorada mediante CP y MELD-Na y la relación con el IFH, se evidenció que conforme aumentaba la severidad de la enfermedad, mayor era el grado de fragilidad [5]. Si bien no se logró demostrar la relación entre el estadio de D'Amico con el IFH, existe una tendencia entre el aumento de ambos. Es probable que con un incremento del tamaño muestral pueda demostrarse una correlación con significancia estadística entre cada uno de los *scores* de severidad y la fragilidad medida por el IFH.

La severidad fue considerada un impedimento a la hora de la realización del IFH, ya que en 6 de los 19 pacientes excluidos no se contaba con el cálculo del mismo dada la gravedad de su estado clínico al momento de la evaluación pretrasplante, y la mayoría de estos pacientes (4 de 6) presentaban la forma más grave de descompensación de la cirrosis (ACLF).

En lo referente al eventual trasplante hepático, su realización no parece estar definida por el IFH que presenta el paciente al momento de la evaluación, dado que no se observó una asociación significativa entre la ocurrencia del TH y los valores obtenidos del IFH. Por ende, el grado de fragilidad no parecería representar una limitante para la realización del trasplante según nuestros hallazgos.

De todas formas, estos resultados no descartan que el IFH pueda utilizarse como un predictor de TH, como lo demuestran otras series, siendo un método fidedigno para objetivar, estandarizar y categorizar a los pacientes con cirrosis hepática en lista de espera. A peor estado de fragilidad, mayor es la incidencia de exclusión de la lista de espera para TH, y mayores son las complicaciones en el postrasplante [8].

Respecto a los resultados obtenidos a través del análisis de sobrevida, donde se comparó el tiempo de seguimiento hasta la muerte con el IFH, únicamente ocurrieron 9 muertes, constituyendo estadísticamente una limitante. Para dicha asociación, el mayor número de eventos permitiría estimar la relación entre el valor adoptado por el IFH y el riesgo de muerte en lista de espera.

Debilidades y fortalezas

En lo que concierne a las limitaciones, al enmarcarse la investigación dentro de una unidad curricular, el tipo de estudio se vio sesgado por dificultades temporales. Se trató de un estudio retrospectivo, conformando un tamaño muestral reducido debido a la reciente implementación del IFH como parámetro a nivel nacional.

Los individuos deben cumplir ciertos criterios utilizados como requisitos para poder ser evaluados, ya que en su selección no solo se debe valorar al paciente candidato a TH, sino también el momento óptimo para realizarlo, en busca de un beneficio en su sobrevida y en la calidad de vida. Por dicha razón, pueden perderse aquellos con enfermedad hepática muy avanzada y/o que presentan contraindicaciones mayores para el TH, en los que no sea realizable esta evaluación. A pesar de la utilidad de esta herramienta, únicamente se estima el IFH en la primera evaluación del individuo como posible candidato a TH, a sabiendas de la característica dinámica de esta patología. Contar con registros progresivos de mediciones, en diferentes momentos posteriores al primer contacto con el paciente cirrótico, permitiría valorar los cambios en la fragilidad suscitados conforme pasa el tiempo, y de esta forma relacionarlos con la evolución de su enfermedad.

De la totalidad de los pacientes excluidos, desconocemos la causa por la cual no fue posible valorar la fragilidad en 13 de ellos. Conocer dichos motivos hubiese enriquecido las conclusiones aportadas por el trabajo.

Referente a las fortalezas, se destacan el ser un estudio nacional, con una muestra poblacional que abarcó los subsectores público y privado de la asistencia sanitaria, y procedentes de todo el país. A su vez, existe un protocolo de evaluación aplicable a los pacientes preestablecido y un plan de seguimiento longitudinal una vez incluidos en el programa, a manera de generar un monitoreo continuo en su asistencia integral sin que se pierdan datos relacionados a su asistencia médica y evolución de su enfermedad.

Conclusiones

En primer lugar, se concluye que la fragilidad a través del cálculo del IFH es realizable en pacientes cirróticos en lista de espera para TH, y es una herramienta clínica objetiva que brinda una mirada integral del paciente.

Es probable que los candidatos en etapas más severas de la cirrosis sean más frágiles, ya que se obtuvo un mayor puntaje al aplicar el IFH, demostrando de este modo su capacidad para medir con precisión la gravedad de la enfermedad hepática avanzada. Sin embargo, el IFH no fue un predictor en la eventual realización de TH, no habiéndose establecido con claridad una asociación entre el grado de fragilidad y la ocurrencia de trasplante. Tampoco se pudo asociar la fragilidad con la mortalidad en lista de espera.

Este es uno de los primeros estudios sobre el tema realizado en el país, que valora la fragilidad en pacientes cirróticos en el contexto de la evaluación para TH. Creemos necesario continuar con la medición sistemática del IFH en pacientes con enfermedad hepática avanzada, abriendo la puerta a futuros estudios donde se continúe indagando el impacto del IFH en la hepatología nacional.

Agradecimientos

Al conjunto de integrantes de la Unidad Bi-Institucional de Trasplante Hepático del Hospital de Clínicas y Hospital Central de las FFAA.

Referencias

1. **Kim HJ, Lee HW.** Important predictor of mortality in patients with end-stage liver disease. Clin Mol Hepatol 2013;19:105-115. https://doi.org/10.3350/cmh.2013.19.2.105.
2. **Lai JC, Covinsky KE, Dodge JL, Boscardin WJ, Segev DL, Roberts JP, et al.** Development of a novel frailty index to predict mortality in patients with end-stage liver disease. Hepatology 2017;66:564-574. https://doi.org/10.1002/hep.29219.
3. **Haugen CE, McAdams-DeMarco M, Holscher CM, Ying H, Gurakar AO, Garonzik-Wang J, et al.** Multicenter study of age, frailty, and waitlist mortality among liver transplant candidates. Ann Surg 2020;271:1132-1136. https://doi.org/10.1097/sla.0000000000003207.
4. **Lai JC, Dodge JL, Kappus MR, Dunn MA, Volk ML, Duarte-Rojo A, et al.** Changes in frailty are associated with waitlist mortality in patients with cirrhosis. J Hepatol 2020;73:575-581.https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.029.
5. **Fozouni L, Mohamad Y, Lebsack A, Freise C, Stock P, Lai JC.** Frailty is associated with increased rates of acute cellular rejection within 3 months after liver transplantation. Liver Transpl 2020;26:390-396. https://doi.org/10.1002/lt.25669.
6. **Valverde M.** Cirrosis y sus complicaciones. Uruguay: Departamento de Educación Médica, Facultad de Medicina, Universidad de la República; 2020. Acceso 10 de mayo de 2023. Disponible en https://www.youtube.com/watch?v=iEYP8iJMFwU.
7. **Tapper EB.** Frailty and outcomes after liver transplantation. Curr Transplant Rep 2019;6:1-6. https://doi.org/10.1007/s40472-019-0222-4.
8. **Kardashian A, Ge J, McCulloch CE, Kappus MR, Dunn MA, Duarte-Rojo A, et al.** Identifying an

optimal liver frailty index cutoff to predict wait-list mortality in liver transplant candidates. Hepatology 2021;73:1132-1139. https://doi.org/10.1002/hep.31406.

9. **Laube R, Wang H, Park L, Heyman JK, Vidot H, Majumdar A, et al.** Frailty in advanced liver disease. Liver Int 2018;38:2117-2128. https://doi.org/10.1111/liv.13917.
10. **Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G.** Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2004;59:255-263. https://doi.org/10.1093/gerona/59.3.m255.
11. **Haugen CE, McAdams-DeMarco M, Verna EC, Rahimi RS, Kappus MR, Dunn MA, et al.** Association between liver transplant wait-list mortality and frailty based on body mass index. JAMA Surg 2019;154:1103-1109. https://doi.org/10.1001/jamasurg.2019.2845.
12. **Wang CW, Lebsack A, Chau S, Lai JC.** The range and reproducibility of the liver frailty index. Liver Transpl 2019;25:841-847. https://doi.org/10.1002/lt.25449.
13. **Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al.** Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001;56:M146-M156. https://doi.org/10.1093/gerona/56.3.m146.
14. **Plauth M, Bernal W, Dasarathy S, Merli M, Plank LD, Schütz T, et al.** ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. Clin Nutr 2019;38:485-521. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.12.022.
15. **Lai JC, Rahimi RS, Verna EC, Kappus MR, Dunn MA, McAdams-DeMarco M, et al.** Frailty associated with waitlist mortality independent of ascites and hepatic encephalopathy in a multicenter study. Gastroenterology 2019;156:1675-1682. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.01.028.

Artículo original

Cohorte descriptiva de pacientes adultos con hipertensión portal en una institución de tercer nivel en Colombia

Descriptive cohort of adult patients with portal hypertension at a tertiary care institution in Colombia

Christian Melgar-Burbano[1], *María Paz González-Ovalle*[2], *Ana María Muñoz-Restrepo*[3], *Lina María Leiva-Panqueva*[4], *David Camilo Izquierdo-Córdoba*[5], *Jennifer Nathalia Navia-Fernández*[6], *Liam Maximiliano Pinto-Aguilera*[7]

Resumen

Introducción. La hipertensión portal (HTP) se define como una elevación anormal de la presión venosa en el sistema portal que lleva al desarrollo de vías colaterales para desviar el flujo sanguíneo de la zona. Dentro de su etiología están las relacionadas con la cirrosis hepática y otras causas denominadas no cirróticas. El objetivo de este estudio fue evaluar los principales hallazgos demográficos, clínicos y paraclínicos en un grupo de pacientes con HTP, y determinar el uso de ayudas invasivas y no invasivas, y su disponibilidad para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes en los centros que no cuentan con laboratorio de hemodinamia hepática, reflejando la dinámica de múltiples escenarios en Colombia. **Metodología.** Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal, retrospectivo, en pacientes atendidos en una institución de tercer nivel del sur de Colombia, entre enero del año 2015 y diciembre del año 2020. **Resultados.** Se obtuvo una muestra de 61 pacientes en donde la mayoría de casos correspondían a hombres en la séptima década de la vida, procedentes del área urbana. La principal causa de consulta fue el sangrado digestivo (39,3 %), asociado a la presencia de telangiectasias (arañas vasculares) en el 37,2 %, seguido de circulación colateral (31,3 %) e ictericia (19,7 %). En la ecografía abdominal (realizada en el 57,4 % de los

[1] Médico, Especialista en Medicina Interna, Especialista en Gastroenterología, Fellow de Hepatología, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia. Docente, Universidad Surcolombiana. Neiva, Colombia. E-mail: cemb1878@gmail.com.

[2] Estudiante de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

[3] Ingeniera Química, Estudiante de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

[4] Médica, Especialista en Epidemiología, Residente de Medicina Interna. Grupo de investigación EPIMEDIC, Universidad Surcolombiana, Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo. Neiva, Colombia.

[5] Médico General, Universidad Surcolombiana, Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo. Neiva, Colombia.

[6] Médica General, Universidad Surcolombiana, Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo. Neiva, Colombia.

[7] Médico General, Universidad Surcolombiana, Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo. Neiva, Colombia.

Conflicto de interés: los autores declaran que no tienen conflicto de interés.
Hepatología 2024;5:87-96. https://doi.org/10.59093/27112330.106.
Asociación Colombiana de Hepatología, 2024©.
Recibido el 29 de marzo de 2023; aceptado el 19 de octubre de 2023.

pacientes) predominaron la cirrosis (68 %) y la presencia de esplenomegalia (14,2 %), y en los pacientes con Doppler portal (realizado en el 16,4 %) se encontró hígado cirrótico (80 %) y dilatación portal (40 %). Con respecto a los hallazgos en la esofagogastroduodenoscopia predominó la presencia de várices esofágicas y gastritis crónica. **Conclusión.** El principal motivo de consulta fue el sangrado digestivo, en tanto que la cirrosis fue el antecedente y el hallazgo imagenológico más frecuente, seguido de las várices esofágicas. Se encontró que el uso de paraclínicos, ecografía abdominal, ecografía con Doppler portal y esofagogastroduodenoscopia fueron los más utilizados en el contexto clínico de los pacientes con el diagnóstico de HTP.

Palabras clave: hipertensión portal, várices esofágicas, cirrosis hepática, ecografía abdominal, hemorragia gastrointestinal, elastografía.

Abstract

Introduction. Portal hypertension (PHT) is defined as an abnormal elevation of venous pressure in the portal system that leads to the development of collateral pathways to divert blood flow from the area. Within its etiology are those related to liver cirrhosis and other so-called non-cirrhotic causes. The aim of this study was to evaluate the main demographic, clinical and paraclinical findings in a group of patients with PHT, and to determine the use of invasive and non-invasive aids, and their availability for the diagnosis and follow-up of patients in centers that do not have a hepatic hemodynamics laboratory, reflecting the dynamics of multiple scenarios in Colombia. **Methodology.** A descriptive, retrospective, cross-sectional, retrospective study was conducted in patients attended in a third level institution in Southern Colombia, between January 2015 and December 2020. **Results.** A sample of 61 patients was obtained where the majority of cases corresponded to men in the seventh decade of life, from the urban area. The main cause of consultation was digestive bleeding (39.3%), associated with the presence of telangiectasias (spider veins) in 37.2%, followed by collateral circulation (31.3%) and jaundice (19.7%). In abdominal ultrasound (performed in 57.4% of the patients), cirrhosis (68%) and the presence of splenomegaly (14.2%) predominated, and in patients with portal Doppler (performed in 16.4%), cirrhotic liver (80%) and portal dilatation (40%) were found. With respect to the findings in the esophagogastroduodenoscopy, esophageal varices and chronic gastritis were predominant. **Conclusion.** The main reason for consultation was gastrointestinal bleeding, while cirrhosis was the most frequent history and imaging finding, followed by esophageal varices. It was found that the use of paraclinics, abdominal ultrasound, ultrasound with portal Doppler and esophagogastroduodenoscopy were the most used in the clinical context of patients diagnosed with PHT.

Keywords: portal hypertension, esophageal varices, liver cirrhosis, abdominal ultrasound, gastrointestinal bleeding, elastography.

Introducción

La hipertensión portal (HTP) es el resultado de un aumento en la resistencia del flujo en el sistema venoso portal, lo cual lleva al desarrollo de vías colaterales para desviar el flujo sanguíneo de esta zona [1]. Esto puede conducir a la aparición de dilataciones varicosas en el esófago, duodeno, yeyuno, íleon y recto, y a la presencia de ascitis, posibilidad de peritonitis bacteriana espontánea, encefalopatía hepática y síndrome hepatorrenal [2,3].

Esta enfermedad puede ser simplemente definida como una elevación anormal de la presión venosa en el sistema portal, la cual normalmente supera los 5 mmHg [4],

y varía de 7 mmHg a 12 mmHg en reposo y en ayunas [2]. Para conocer el valor de la presión del sistema portal, actualmente se utiliza el gradiente de presión portal o gradiente de presión venosa hepática (GPVH) a través de la hemodinamia hepática, que es el estándar de oro [5]. Este estudio hemodinámico proporciona información sobre el riesgo de descompensación de una enfermedad antes compensada, además, permite evaluar la eficacia del tratamiento en pacientes que han tenido previamente sangrados digestivos por varices esofágicas [6,7]. Este estudio es una técnica muy segura y precisa en la mayoría de los pacientes, aunque puede dar lugar a algunas complicaciones leves, la más frecuente es la aparición de un hematoma en el sitio de punción que puede controlarse fácilmente y es autolimitado [7].

Actualmente no existen alternativas que igualen la exactitud de la hemodinamia hepática y ninguna puede medir con la misma precisión la presión portal. No obstante, existen algunos estudios que pueden ofrecer información complementaria como la ecografía, la endoscopia, la tomografía y el Doppler portal, aunque estos no miden directamente la presión venosa del sistema portal [7,8].

Esta patología es bastante común en occidente, y se han descrito algunas etiologías probablemente causantes o contribuyentes como son la cirrosis hepática y la trombosis de la vena porta, con o sin extensión a otros segmentos del sistema venoso esplácnico [9,10,11].

Este estudio descriptivo se centró en evaluar los principales hallazgos demográficos, clínicos y paraclínicos en una cohorte de pacientes adultos con hipertensión portal, en una institución de tercer nivel, en donde el diagnóstico resulta de la suma de componentes clínicos y datos derivados de los estudios diagnósticos disponibles, ya que es un centro que no tiene disponibilidad de laboratorio de hemodinamia hepática, como ocurre en la mayoría de los centros de Colombia.

Metodología

Diseño del estudio

Estudio de corte transversal, descriptivo, de una cohorte retrospectiva. Se incluyeron pacientes adultos mayores de 18 años con diagnóstico de hipertensión portal, atendidos en el servicio de consulta externa y hospitalización de una institución de tercer nivel del sur de Colombia, entre enero del 2015 y diciembre del 2020. Se excluyeron aquellos pacientes con datos incompletos que impidieran obtener la información.

Variables

Se evaluaron las características sociodemográficas principales, así como las variables clínicas, de imagen, de laboratorio, los antecedentes personales y farmacológicos y el lugar de atención de los pacientes.

Control de sesgos

Al tratarse de un estudio realizado a partir de los registros de historias clínicas, pueden identificarse sesgos de selección e información por la calidad de los datos obtenidos. Debido a esto, se realizó una recolección de la información, que posteriormente fue revisada por los investigadores para evaluar incongruencias y resolverlas, explorando más profundamente las historias clínicas de cada uno de los pacientes y buscando un consenso con las diferencias.

Análisis estadístico

El análisis descriptivo se realizó mediante frecuencias y porcentajes para las variables categóricas. Para evaluar si existía una diferencia significativa entre los resulta-

dos esperados y los observados se usó la prueba de chi-cuadrado, y para evaluar la significancia de algunos resultados se usó el valor de $p<0,05$.

Aspectos éticos

Previo a su realización, se obtuvo la respectiva aprobación por el Comité de Ética Institucional. Se respetó la confidencialidad e integridad de los datos de los pacientes.

Resultados

Se estudió una población de 61 pacientes con diagnóstico de hipertensión portal, en los cuales la edad media fue de 63,2 años con una desviación estándar de 11,12 años, el 59 % eran del sexo masculino, principalmente procedentes del área urbana en un 88,5 % de los casos, y con predominio del estrato socioeconómico 2 en el 57,4 % de la población.

El 31,1 % ingresaron por primera vez para valoración en el servicio de gastroenterología, y el 68,9 % de los pacientes fue valorado en consulta de control. El antecedente con más relevancia fue la cirrosis hepática, que estuvo presente en el 29,5 % de la población, seguido de diabetes mellitus en el 24,6 % y de hipertensión arterial en el 14,8 % (factores asociados a síndrome metabólico). En el 9,8 % de los pacientes se describió el antecedente de consumo de alcohol. En menor frecuencia se destacaron otros antecedentes como la realización de biopsia hepática en el 3,3 % y el antecedente de hepatitis viral y hepatitis autoinmune en un 1,6 % (**tabla 1**).

De los pacientes atendidos en el área de hospitalización, la principal causa de consulta fue el sangrado digestivo, que se observó en 24 (39,3 %) pacientes, seguido de dolor abdominal en 18 (29,5 %). Además, se presentó ascitis en el 26,2 % y encefalopatía en el 14, 8 % de los casos.

Tabla 1. Distribución según las variables demográficas de los pacientes con diagnóstico de hipertensión portal atendidos en una institución de tercer nivel del sur de Colombia.

Procedencia	Frecuencia	Porcentaje
Urbana	54	88,5
Rural	7	11,5
Estrato socioeconómico	**Frecuencia**	**Porcentaje**
1	10	16,4
2	35	57,4
3	15	24,6
4	1	1,6
Tipo de consulta	**Frecuencia**	**Porcentaje**
Primera vez	19	31,1
Control	42	68,9
Antecedentes personales	**Frecuencia**	**Porcentaje**
Cirrosis	18	29,5
Diabetes mellitus	15	24,6
Hipertensión arterial	9	14,8
Consumo de alcohol	6	9,8
Biopsia hepática	2	3,3
Hepatitis viral	1	1,6
Enfermedad autoinmune	1	1,6

Los principales hallazgos al examen físico fueron telangiectasias (arañas vasculares) en el 37,2 % de los pacientes, seguidas de la presencia de circulación colateral en la pared abdominal en el 31,3 %, ictericia en el 19,7 % y várices rectales en el 5,8 %.

Dentro de las ayudas diagnósticas, a 35 de los 61 pacientes (57,4 %) se les realizó ecografía abdominal, la cual describió

características compatibles con cirrosis en el 68,6 % de los casos, seguida de la presencia de esplenomegalia en el 14,2 %. En un solo paciente se realizó el diagnóstico mediante un procedimiento quirúrgico. En el 16,4 % de los pacientes se realizó ecografía con Doppler portal, en donde en el 80 % se describió hígado cirrótico, seguido del hallazgo de dilatación portal en el 40 %. No se reportaron casos de trombosis portal ni suprahepática.

En el 67,2 % de los pacientes se describió la realización de esofagogastroduodenoscopia, de los cuales en el 90,2 % se evidenció la presencia de várices esofágicas, seguidas de gastritis crónica en el 22,5 %, gastropatía hipertensiva portal en el 17,1 %, gastritis erosiva en el 7,3 % y duodenitis en el 2,4 %.

Solo en el 26,2 % de los pacientes se realizó el antígeno de superficie para hepatitis B (HBsAg), obteniéndose en la totalidad de los datos reportes negativos. En el 27,9 % se realizaron anticuerpos para el virus de la hepatitis C, igualmente todos reportados como negativos. Se destacó la baja frecuencia de realización de los anticuerpos, y además se observó que en el 75,4 % de los pacientes no se realizó alfafetoproteína (**tabla 2**).

En el 78,7 % se registró un antecedente de uso de betabloqueadores, lo cual, al analizar la relación de su uso con la presencia de várices esofágicas, se estableció un valor no estadísticamente significativo (p=0,228), planteando que el uso de estos medicamentos es independiente de la presencia de várices esofágicas. En el 72,1 % de los pacientes se registró un antecedente de uso de diuréticos, pero al analizar su relación con la presencia de ascitis no se estableció asociación, con un valor de significancia estadística de p=0,098. En cuanto a la lactulosa, se describe su uso en el 18 % de los casos, y luego de analizar la

Tabla 2. Características clínicas y paraclínicas de los pacientes con diagnóstico de hipertensión portal atendidos en una institución de tercer nivel del sur de Colombia.

Causa de ingreso a hospitalización	Frecuencia	Porcentaje
Sangrado digestivo	24	39,3
Dolor abdominal	18	29,5
Ascitis	16	26,2
Encefalopatía	9	14,8
Hiponatremia	0	0
Hallazgos al examen físico	**Frecuencia**	**Porcentaje**
Arañas vasculares	19	37,2
Circulación colateral	16	31,3
Ictericia	12	19,7
Várices rectales	3	5,8
Hallazgos en la ecografía abdominal	**Frecuencia**	**Porcentaje**
Cirrosis	24	68,6
Esplenomegalia	5	14,2
Hígado graso	3	8,5
Colelitiasis	3	8,5
Colecistitis	1	2,8
Hallazgos en el Doppler portal	**Frecuencia**	**Porcentaje**
Hígado cirrótico	8	80
Dilatación portal	4	40
Trombosis portal	0	0
Trombosis suprahepática	0	0
Hallazgos en la esofagogastroduodenoscopia	**2**	**3,3**
Várices esofágicas	37	90,2

Continúa

Gastritis crónica	9	22,5
Gastropatía hipertensiva portal	7	17,1
Gastritis erosiva	3	7,3
Duodenitis	1	2,4
Esofagitis	0	0
Valor de la alfafetoproteína	**Frecuencia**	**Porcentaje**
No realizada	46	75,4
Menor a 50 ng/mL	11	18,0
50-100 ng/mL	3	4,9
Mayor a 100 ng/mL	1	1,6

relación de esta con el diagnóstico de encefalopatía se obtuvo un valor de *p*=0,000. Se describió el uso de medicamentos como L-ornitina L-aspartato, en el 1,6 %, albúmina en el 3,3 %, terlipresina en el 4,9 %, aspirina en el 4,9 %, resinas de intercambio en el 9,8 %, e inhibidores de la bomba de protones en el 29,5 % (**tabla 3**).

Se analizaron algunos eventos relacionados como el requerimiento de transfusiones, registrado en el 11,5 % de los pacientes, uso de antibióticos en el 9,8 % y la cirugía por cualquier causa en el 4,9 % de los casos. No se registraron eventos trombóticos a nivel portal, ni muerte intrahospitalaria en los pacientes hospitalizados.

En cuanto al lugar de atención, el 47,5 % de los pacientes fueron valorados de manera ambulatoria. Dentro de los hospitalizados, en el 41 % se registró hospitalización por un tiempo menor a 5 días, y en el 11,5 % hospitalización por un tiempo mayor a 5 días (**tabla 4**).

Discusión

La hipertensión portal es un síndrome complejo que requiere de una minuciosa atención por el hecho de ser el producto de una serie de procesos fisiopatológicos crónicos que ocurren de forma lenta. Es una de las principales complicaciones de la cirrosis y la principal causa de morbimortalidad en pacientes diagnosticados con esta etiología, la cual puede desencadenarse también por patologías distintas a la cirrosis hepática [12].

Los principales factores que contribuyen al desarrollo de la hipertensión portal son la fibrosis hepática y la remodelación vascular [2]. Si bien, como se mencionó anteriormente, la principal causa de hipertensión portal es la cirrosis, el resto de las etiologías representan menos del 10 % de los casos. Existe una clasificación amplia sobre las posibles etiologías que interfieren con el flujo sanguíneo o la resistencia vascular en el sistema venoso portal. Esta clasificación se basa en la localización anatómica, la cual incluye condiciones prehepáticas como la trombosis venosa portal, hepáticas como la cirrosis y las hepatitis alcohólicas y virales, y poshepáticas como el síndrome de Budd-Chiari y la falla cardiaca congestiva [2,4].

Otro factor que influencia el desarrollo de la hipertensión portal es la inflamación inducida por bacterias, que contribuye al deterioro de la circulación hiperdinámica sistémica [13]. Esto es importante, debido a que el estudio de la microbiota ha tomado un papel fundamental en la patogénesis de distintas enfermedades, incluyendo aquellas que hacen parte del síndrome metabólico, guiando hacia la comprensión más amplia de los factores de riesgo asociados a la hipertensión portal, y de cómo los estilos de vida saludable podrían ser un factor protector, pero aún falta evidencia [12].

A pesar de que el diagnóstico definitivo de HTP requiere el uso de métodos invasivos y la disponibilidad del laboratorio de hemodinámia hepática, en la actualidad existen

Tabla 3. Principales tratamientos utilizados en los pacientes con diagnóstico de hipertensión portal en una institución de tercer nivel del sur de Colombia.

		Betabloqueadores		Valor *p*
		Sí	No	
Várices esofágicas	Sí	31 (50,8 %)	6 (9,8 %)	0,228
	No	17 (27,9 %)	7 (11,5 %)	
	Total	48 (78,7 %)	13 (21,3 %)	
		Diuréticos		**Valor *p***
		Sí	No	
Ascitis	Sí	14 (23 %)	2 (3,3 %)	0,098
	No	30 (49,1 %)	15 (24,5 %)	
	Total	44 (72,1 %)	17 (27,9 %)	
		Lactulosa		**Valor *p***
		Sí	No	
Encefalopatía	Sí	6 (9,8 %)	3 (4,9 %)	0,000
	No	5 (8,2 %)	47 (77 %)	
	Total	11 (18 %)	50 (82 %)	
Otros medicamentos				
Inhibidores de la bomba de protones		18 (29,5 %)		
Resinas de intercambio		6 (9,8 %)		
Terlipresina		3 (4,9 %)		
Aspirina		3 (4,9 %)		
Albúmina		2 (3,3 %)		

métodos indirectos que permiten, junto a los hallazgos clínicos, identificar complicaciones y definir los tratamientos precisos en la hipertensión portal [14,15]. Se cuenta con exámenes diagnósticos por imagen de tipo no invasivo como la ecografía, el Doppler portal, la tomografía axial computarizada (TAC) abdominal o la resonancia magnética nuclear (RMN) [16], que son también importantes para el hallazgo de las complicaciones relacionadas a esta patología [12,13].

El abordaje acertado debe estar enmarcado en una adecuada historia clínica y un examen físico detallado; en esta investigación se evidencia que en la vida real el conocimiento de los estigmas de enfermedad hepática crónica al examen físico representa gran utilidad en las decisiones diagnósticas en este tipo de centros, y que el sangrado digestivo, el dolor abdominal y la ascitis son los síndromes clínicos de presentación más frecuentes; esto nos lleva a la consideración de que el diagnóstico de los pacientes con hipertensión portal es tardío, o que en los pacientes donde se ha identificado previamente este síndrome no se están logrando los objetivos de control de la enfermedad necesarios para disminuir el riesgo de complicaciones. En este sentido, se deben implementar procesos de detección temprana y manejo más cercano de los pacientes con hipertensión portal [17].

Tabla 4. Lugar de atención de los pacientes con diagnóstico de hipertensión portal en una institución de tercer nivel del sur de Colombia.

Lugar de atención		
Hospitalizado		Ambulatorio
Menor a 5 días	Mayor a 5 días	
41 %	11,5 %	47,5 %

Las frecuencias presentadas en este estudio no se alejan de lo encontrado a nivel mundial; por ejemplo, la principal causa de hospitalización fue la hemorragia gastrointestinal, y el principal hallazgo al examen físico fueron las telangiectasias. Lo anterior se explica puesto que el sitio clínicamente más importante de flujo colateral está en la mucosa del estómago proximal y el esófago distal [2].

Otro punto que se debe considerar en este estudio es la presencia de esplenomegalia como segundo hallazgo de importancia en la ecografía abdominal, concordando con lo descrito en la literatura, donde se sugiere que la rigidez del bazo podría ser utilizado adicionalmente a la medida de la rigidez hepática para predecir la presencia de várices o ascitis, lo que genera otro espacio para los estudios de elastografía hepática y esplénica [18,19].

Por otro lado, es importante resaltar que los métodos invasivos, como la biopsia hepática, la medición del GPVH [20] y la esofagogastroduodenoscopia, son relevantes [13], ya que permiten conocer con mucha precisión el grado y la severidad de la HTP. El GPVH, en particular, está limitado a centros especializados, lo cual dificulta su disponibilidad en nuestro medio [12].

La esofagogastroduodenoscopia y la ecografía de abdomen superior son unos de los métodos diagnósticos de importancia, ya que, como se pudo evidenciar en los resultados, el motivo de consulta más frecuente fue el sangrado digestivo. En la primera, por lo general, se encuentran várices esofágicas que están fuertemente asociadas a la HTP [21]. Adicionalmente, se resaltan los datos encontrados en el tratamiento profiláctico con betabloqueadores, que tiene el fin de prevenir el sangrado de las várices y, por ende, las muertes relacionadas con sangrado; no obstante, no tienen indicación para prevenir la formación de várices o en los pacientes con várices pequeñas [13]. En algunos pacientes con sangrado agudo, la vasopresina puede ser usada, y su utilidad se basa en la capacidad para promover la vasoconstricción esplácnica, causando una caída en el flujo venoso portal y mejorando el sangrado de forma rápida y efectiva [22].

Adicionalmente, algunos paraclínicos como la albúmina sérica, el *International Normalized Ratio* (INR) y el recuento de plaquetas, podrían ser indicativos de que un paciente cursa con HTP [8], pero como se puede evidenciar en los resultados, en muchas ocasiones no se tienen los datos en las historias clínicas, lo que podría significar una limitante de este estudio retrospectivo; no obstante, se sugiere usar estos paraclínicos regularmente en el diagnóstico de la enfermedad [12]. El uso de la alfafetoproteína, al ser un marcador tumoral, es útil para identificar los pacientes que padecen HTP y que podrían cursar con un proceso maligno que debe ser estudiado más ampliamente [23]. En los resultados encontrados, aunque se evidenció que no se realizó de forma sistemática en los pacientes evaluados, se encontró que del 100 % que representa la población estudiada, el 6,5 % podría estar cursando con complicaciones asociadas a malignidad.

Uno de los hallazgos para resaltar de esta investigación es el bajo número de pacientes en los que se utilizaron las serologías

buscando virus de hepatitis B y C (VHB y VHC), 26,2 % se realizó HBsAg y 27,9 % se realizó anticuerpos para VHC, lo que nos genera gran preocupación y necesidad de realizar más programas en el gremio médico para tratar de hacer una búsqueda activa de estos virus en los pacientes con hipertensión portal.

Conclusión

En este estudio retrospectivo se pudo observar, al evaluar los resultados de los pacientes, que el principal motivo de consulta fue el sangrado digestivo, en tanto que la cirrosis fue el antecedente y el hallazgo imagenológico más frecuente, seguido de las várices esofágicas. Se encontró que el uso de paraclínicos, ecografía abdominal y ecografía con Doppler portal, contribuyeron con la identificación de complicaciones y el manejo de este grupo de pacientes con HTP. Finalmente, se debe destacar la importancia de la esofagogastroduodenoscopia como principal método para realizar el diagnóstico de várices esofágicas generadas por esta patología, puesto que el sangrado de vía digestiva fue el principal motivo de consulta asociado a HTP; y resaltar la necesidad de la búsqueda activa del virus de hepatitis B y hepatitis C en estos pacientes.

Referencias

1. **Oliver TI, Sharma B, John S.** Portal hypertension. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Acceso 17 de junio de 2023. Disponible en https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507718/.
2. **Simonetto DA, Liu M, Kamath PS.** Portal hypertension and related complications: Diagnosis and management. Mayo Clin Proc 2019;94:714-726. https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.12.020.
3. **Bloom S, Kemp W, Lubel J.** Portal hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. Intern Med J 2015;45:16-26. https://doi.org/10.1111/imj.12590.
4. **Montaño-Loza A, Meza-Junco J.** Patogénesis de la hipertensión portal. Rev Invest Clin 2005;57:596-607.
5. **de Franchis R, Bosch J, García-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C.** Baveno VII-Renewing consensus in portal hypertension. J Hepatol 2022;76:959-974. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.12.022.
6. **Balducci G, Sterpetti AV, Ventura M.** A short history of portal hypertension and of its management. J Gastroenterol Hepatol 2016;31:541-545. https://doi.org/10.1111/jgh.13200.
7. **Bañares R, Yepes I.** Estudio hemodinámico hepático. Rev Esp Enferm Dig 2012;104:497. https://dx.doi.org/10.4321/S1130-01082012000900010.
8. **Zardi EM, Di Matteo FM, Pacella CM, Sanyal AJ.** Invasive and non-invasive techniques for detecting portal hypertension and predicting variceal bleeding in cirrhosis: A review. Ann Med 2014;46:8-17. https://doi.org/10.3109/07853890.2013.857831.
9. **Llop E, Seijo S.** Actuación ante la trombosis portal no cirrótica no tumoral. Gastroenterol Hepatol 2016;39:403-410. https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2015.09.007.
10. **Intagliata NM, Caldwell SH, Tripodi A.** Diagnosis, development, and treatment of portal vein thrombosis in patients with and without cirrhosis. Gastroenterology 2019;156:1582-1599. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.01.265.
11. **Intagliata NM, Ferreira CN, Caldwell SH.** Anticoagulación en la trombosis de la vena porta en la cirrosis. Clin Liver Dis (Hoboken) 2016;8:S10-15. https://doi.org/10.1002/cld.599.
12. **Gunarathne LS, Rajapaksha H, Shackel N, Angus PW, Herath CB.** Cirrhotic portal hypertension: From pathophysiology to novel therapeutics. World J Gastroenterol 2020;26:6111-6140. https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i40.6111.
13. **Mauro E, Gadano A.** What's new in portal hypertension? Liver Int 2020;40:S122-127. https://doi.org/10.1111/liv.14366.
14. **Koh C, Heller T.** Approach to the diagnosis of portal hypertension. Clin Liver Dis (Hoboken) 2012;1:133-135. https://doi.org/10.1002/cld.78.

15. **Muñoz-Maya O, Ferrusquía-Acosta J, Serna-Patiño LM, Cárdenas A.** Métodos diagnósticos en hipertensión portal. Rev Colomb Gastroenterol 2021;36:218-226. https://doi.org/10.22516/25007440.692.
16. **Wang C, Huang Y, Liu C, Liu F, Hu X, Kuang X, et al.** Diagnosis of clinically significant portal hypertension using CT- and MRI-based vascular model. Radiology 2023;307:e221648. https://doi.org/10.1148/radiol.221648.
17. **Al-Busafi SA, McNabb-Baltar J, Farag A, Hilzenrat N.** Clinical manifestations of portal hypertension. Int J Hepatol 2012;2012:203794. https://doi.org/10.1155/2012/203794.
18. **Yoo JJ, Kim SG.** The rise of non-invasive tools in the diagnosis of portal hypertension: Validation of the Baveno VII consensus. Clin Mol Hepatol 2023;29:102-104. https://doi.org/10.3350/cmh.2022.0353.
19. **Llop E, Calleja JL.** Spleen stiffness: The "new kid on the block" in the diagnosis of clinical significant portal hypertension. J Clin Exp Hepatol 2023;13:385-386. https://doi.org/10.1016/j.jceh.2023.04.006.
20. **Kim MY, Jeong WK, Baik SK.** Invasive and non-invasive diagnosis of cirrhosis and portal hypertension. World J Gastroenterol 2014;20:4300-4315. https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i15.4300.
21. **Choi AY, Chang KJ.** Endoscopic diagnosis of portal hypertension. Tech Innov Gastrointest Endosc 2022;24:167-175. https://doi.org/10.1016/j.tige.2022.01.003.
22. **Sanyal AJ, Bosch J, Blei A, Arroyo V.** Portal hypertension and its complications. Gastroenterology 2008;134:1715-1728. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.03.007.
23. **Arrieta O, Cacho B, Morales-Espinosa D, Ruelas-Villavicencio A, Flores-Estrada D, Hernández-Pedro N.** The progressive elevation of alpha fetoprotein for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. BMC Cancer 2007;7:28. https://doi.org/10.1186/1471-2407-7-28.

Artículo original

Caracterización clínico-epidemiológica de pacientes con enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica previa al trasplante en un hospital de cuarto nivel

Clinical-epidemiological characterization of patients with steatotic liver disease associated with metabolic dysfunction prior to transplantation in a fourth level hospital

Víctor De la Espriella-Palmett[1], Esteban Pérez-Giraldo[2], Eliana Palacio-Sánchez[3], Edgar Fernando Ayala-Sierra[4]

Resumen

Introducción. La enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD) se ha convertido en la enfermedad hepática crónica más frecuente en los países occidentales, causando un aumento en los costos y en la ocupación hospitalaria. La caracterización integral previa al trasplante hepático en pacientes con MASLD es una gran interrogante, especialmente en nuestro medio. El objetivo del presente estudio fue realizar la caracterización clínico-epidemiológica de pacientes trasplantados por cirrosis hepática (CH) descompensada o carcinoma hepatocelular (CHC) asociado a MASLD. **Metodología.** Se desarrolló un estudio observacional retrospectivo, descriptivo, de corte transversal en el Servicio de Hepatología del Hospital Pablo Tobón Uribe en Medellín, Colombia. Se incluyeron pacientes mayores de 17 años, con diagnóstico de CH o de CHC asociado a MASLD que fueron trasplantados entre los años 2004 a 2017. **Resultados.** Se encontraron 84 pacientes que fueron trasplantados con esas características. La edad promedio de los pacientes fue de 59±10,5 con una mayor proporción significativa de hombres sobre mujeres, llegando casi al 70 %. Con relación a las comorbilidades, se encontró que el sobrepeso/obesidad, la hipertensión arterial y la diabetes mellitus tipo 2 fueron un hallazgo en el 44,1 %, 33,3 % y 33,3 %, respectivamente. Por otro lado, el 14,5 %, el 33,7 % y el 51,8 % presentaron un Child-Pugh A, B y C, respectivamente. La media del puntaje MELD fue de 18,9±6,26. Con respecto a las complicaciones de la cirrosis, el 77,4 % de los pacientes presentó ascitis, el 61,9 % encefalopatía hepática, el 36,9 % hemorragia del tracto digestivo superior y el 29,8 % peritonitis bacteriana espontánea.

[1] Estudiante de Medicina, Grupo de Investigación de Gastrohepatología, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

[2] Estudiante de Medicina, Grupo de Investigación de Gastrohepatología, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

[3] Médica General, Grupo de Investigación de Gastrohepatología, Sección Clínica, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

[4] Médico, Especialista en Medicina Interna, Especialista en Hepatología Clínica, Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia. E-mail: ferchoayal@hotmail.com.

Conflicto de interés: los autores declaran que no tienen conflicto de interés.
Hepatología 2024;5:97-107. https://doi.org/10.59093/27112330.76.
Asociación Colombiana de Hepatología, 2024©.
Recibido el 21 de marzo de 2023; aceptado el 11 de septiembre de 2023.

Conclusión. Los resultados expuestos mostraron nuestra experiencia en trasplante hepático en pacientes con CH y CHC asociado a MASLD. Se debe realizar una evaluación multidisciplinaria antes y después del trasplante en estos pacientes, haciendo especial énfasis en el manejo de la disfunción metabólica y sus componentes, entre los que se destacan la obesidad y la diabetes mellitus.

Palabras clave: hígado graso, trasplante de hígado, obesidad, cirrosis hepática, carcinoma hepatocelular.

Abstract

Introduction. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) has become the most frequent chronic liver disease in Western countries, causing increased costs and hospital occupancy. The comprehensive pre-transplant characterization in patients with MASLD is a major question, especially in our setting. The aim of the present study was to perform the clinical-epidemiological characterization of transplanted patients with decompensated liver cirrhosis (LC) or hepatocellular carcinoma (HCC) associated with MASLD. **Methodology.** A retrospective, descriptive, cross-sectional observational study was carried out in the Hepatology Department of the Pablo Tobón Uribe Hospital in Medellin, Colombia. Patients over 17 years of age, with a diagnosis of LC or HCC associated with MASLD who were transplanted between 2004 and 2017 were included. **Results.** We found 84 patients who were transplanted with these characteristics. The mean age of the patients was 59±10.5 with a significantly higher proportion of men over women, reaching almost 70%. Regarding comorbidities, overweight/obesity, arterial hypertension, and type 2 diabetes mellitus were found in 44.1%, 33.3%, and 33.3%, respectively. On the other hand, 14.5%, 33.7%, and 51.8% had Child-Pugh A, B, and C, respectively. The mean MELD score was 18.9±6.26. Regarding complications of cirrhosis, 77.4% of patients developed ascites, 61.9% hepatic encephalopathy, 36.9% upper gastrointestinal tract hemorrhage, and 29.8% spontaneous bacterial peritonitis. **Conclusion.** The above results showed our experience of liver transplantation in patients with LC and HCC associated with MASLD. A multidisciplinary evaluation should be performed before and after transplantation in these patients, with special emphasis on the management of metabolic dysfunction and its components, including obesity and diabetes mellitus.

Keywords: fatty liver, liver transplantation, obesity, liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma.

Introducción

La enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA), ahora llamada enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD, del inglés, *Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease*), se caracteriza por una acumulación de lípidos en el parénquima hepático. Se define por la presencia de esteatosis en más del 5 % de los hepatocitos, asociada a factores de riesgo metabólico, en particular obesidad y diabetes mellitus tipo 2 (DM2) [1,2]. La MASLD incluye una gama de entidades clínico-patológicas, que van desde la esteatosis con o sin inflamación leve (hígado graso) hasta la esteatohepatitis (MASH, del inglés, *Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis*), cirrosis hepática (CH) e incluso carcinoma hepatocelular (CHC) asociada a MASLD. El curso de la MASLD no es constante ni unidireccional, pues tiene cambios tanto en la actividad de la enfermedad como en el estadio de la fibrosis [3,4].

La MASLD se ha convertido en el trastorno hepático crónico más frecuente, con una

prevalencia mundial del 25 % en la población adulta; de estos, aproximadamente el 60 % padecen MASH. Del mismo modo, por su elevada frecuencia en la población general, la MASLD es actualmente la segunda causa de enfermedad hepática terminal y la segunda causa de CHC entre los adultos que esperan un trasplante hepático (TH) en Estados Unidos [4,5]. Así mismo, se ha convertido en la principal causa de trasplante hepático en las mujeres [6], y se espera que para el 2030 sea igual para los hombres [3,7]. No obstante, a pesar de que la afectación relacionada con el hígado es considerable y va en aumento, su estrecha relación con patologías asociadas al síndrome metabólico, como las enfermedades cardiovasculares, son las principales causas de muerte en las personas con MASLD; esta relación se evidencia porque la prevalencia de MASLD en pacientes con DM2 y obesidad puede llegar a ser del 55 % [8,9]. En consecuencia, se requiere un enfoque integral que permita minimizar el riesgo cardiovascular y reduzca los factores de esteatosis e inflamación sistémica [2]. Actualmente, el manejo integral para la MASLD consiste principalmente en cambios del estilo de vida, sin embargo, el tratamiento farmacológico es un campo en constante evolución, que por el momento no ha tenido resultados concluyentes [10]. Por otro lado, los estadios más graves y avanzados como la CH descompensada y el CHC, dadas las condiciones irreversibles que estos poseen, hacen que el TH sea la única medida terapéutica con respuesta efectiva para mejorar la calidad de vida y el pronóstico de estos pacientes [8].

Por lo anterior, el énfasis en la estratificación del riesgo cardiovascular es imperativo en el período pretrasplante, pues si bien ya se sabe que es causa de complicación previa, es además una de las razones más frecuentes de muerte en el posoperatorio [9-11]. Se considera que el pronóstico de vida postrasplante en estos pacientes, en particular a largo plazo, puede ser menor al de otras indicaciones de TH como son la hepatitis C y la enfermedad hepática alcohólica o colestásica, debido a múltiples complicaciones [8]. Las comorbilidades de los pacientes se reconocen como factores importantes durante el proceso del TH, y la evaluación integral es un componente crítico de la valoración previa al mismo [12].

Ante el hecho de que las múltiples comorbilidades del síndrome metabólico se reconocen como factores principales que contribuyen a la morbimortalidad, el deterioro en la calidad de vida, el aumento de los costos médicos y la sobreutilización de los servicios sanitarios por parte de los receptores de hígado, y ante la falta de datos propios de la región, se realizó una caracterización de 84 pacientes que fueron trasplantados por CH descompensada o por CHC asociados a MASLD, entre los años 2004 y 2017, en el Hospital Pablo Tobón Uribe (HPTU) de la ciudad de Medellín, Colombia.

Metodología

Se desarrolló un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo, de corte transversal, en el Servicio de Hepatología del HPTU en Medellín, en el cual se examinaron y analizaron registros médicos para seleccionar una muestra de pacientes con base en el censo disponible. Los criterios de inclusión fueron todos los pacientes mayores de 17 años con diagnóstico de CH o CHC asociado a MASLD que fueron sometidos a trasplante entre 2004 y 2017. Se define paciente con MASLD a aquellos que presentaron diabetes mellitus, obesidad u otros componentes del síndrome metabólico, y que tenían antecedentes de esteatosis hepática por imagen en la historia clínica o diagnóstico histopatológico de MASLD por biopsia. Se excluyeron aquellos pacientes que presentaban infección causada por virus hepatotropos.

Para identificar el estado basal de los participantes se definieron las variables demográficas, bioquímicas y patológicas de los pacientes, tomándose el dato previo más cercano al trasplante. Entre ellas, edad, lugar de procedencia, índice de masa corporal (IMC), evento cardiovascular mayor (infarto agudo al miocardio, enfermedad cerebrovascular), comorbilidades metabólicas y descompensaciones hepáticas previas al trasplante. Así mismo, estudios paraclínicos como alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y bilirrubina, al igual que los *scores* Child-Pugh y MELD (del inglés, *Model for End-stage Liver Disease*).

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del HPTU. La recolección de los datos y el acceso a las historias clínicas se realizó con el permiso de la dirección del hospital, donde se recurrió a los registros hospitalarios e historias clínicas electrónicas del mismo.

Para mantener el anonimato de los pacientes no se registraron nombres ni apellidos u otros datos que pudieran permitir su identificación. La confidencialidad se logró limitando el acceso a los datos únicamente a los investigadores. Los datos fueron digitados y exportados a un paquete estadístico para el cálculo y generación de gráficas y análisis de resultados. Se aplicaron medidas de estadística descriptiva mediante el uso de Excel. Para las variables categóricas se obtuvieron las frecuencias absolutas y relativas (porcentajes), para las variables cuantitativas se estimaron medidas de tendencia central como las media aritmética, y de dispersión como la desviación estándar (DE).

Resultados

A lo largo del período del estudio se evaluaron un total de 84 pacientes que recibieron TH por cirrosis descompensada o CHC asociado a MASLD y sus complicaciones secundarias. De estos, 58 (69,1 %) fueron hombres y 26 (30,9 %) mujeres, resultando en una relación hombre/mujer de 2,23. En términos de edad, los pacientes se encontraban entre los 17 y 77 años, con una media de 59 años y una DE±10,49 años.

Dentro de la procedencia de estos pacientes se indentificó que el 76,2 % (n=64) eran ciudadanos colombianos, mientras que el 13,1 % (n=11) eran procedentes de Israel. Adicionalmente, se incluyeron 4 pacientes de Venezuela (4,8 %), 3 pacientes de Panamá (3,6 %), un paciente de Estados Unidos (1,2 %) y un paciente de Guatemala (1,2 %). Dentro de los pacientes colombianos, luego de hacer una discriminación por regiones, el 51,6 % (n=33) provenían del Área Metropolitana del Valle de Aburrá (**tabla 1**).

Con relación a las comorbilidades asociadas a MASLD que los pacientes tenían previo al trasplante, se encontró que la más común fue el sobrepeso/obesidad, donde el 44,1 % (n=37) de los pacientes cursaban con alguna de ellas. En nuestra población, también encontramos que el IMC promedio fue de 28,7+/-4,9 (valor normal entre 18,5 y 24,9). Así mismo, la hipertensión arterial primaria y la DM2 fueron un hallazgo en el 33,3 % (n=28) de los pacientes. De igual manera, la dislipidemia fue una comorbilidad asociada en un 31 % de los pacientes; sin embargo, únicamente 5 (6 %) pacientes presentaron un evento cardiovascular mayor en su período previo al trasplante (**tabla 1**). En nuestra base de datos encontramos que la polifarmacia, definida como el consumo de 5 o más medicamentos previo al trasplante, fue del 51,2 % (n=43).

Por su parte, de los 84 pacientes que se incluyeron en el estudio, 45 de ellos (53,6 %) tenían biopsia pretrasplante debido a incer-

Tabla 1. Características clínicas y comorbilidades previas al trasplante hepático en 84 pacientes.

Características			n (%)
Edad, media (DE)			59 (±10,5)
Sexo	Masculino		58 (69,1)
	Femenino		26 (30,9)
Lugar de procedencia	Colombia	Región Valle de Aburrá	33 (38,8)
		Resto del país	31 (36,9)
	Israel		11 (13,1)
	Venezuela		4 (4,8)
	Panamá		3 (3,6)
	Estados Unidos		1 (1,2)
	Guatemala		1 (1,2)
Comorbilidad metabólica	Sobrepeso u obesidad		37 (44,1)
	Hipertensión arterial		28 (33,3)
	Diabetes mellitus tipo 2		28 (33,3)
	Dislipidemia		26 (31)
Evento cardiovascular mayor	Infarto agudo de miocardio		4 (4,76)
	Accidente cerebrovascular		1 (1,19)

teza en el diagnóstico inicial, de estos, el 42,2 % (n=19) tenía CHC, el 40 % (n=18) CH, el 13,3 % (n=6) MASH, y el 4,4 % (n=2) esteatosis hepática. Los diagnósticos por los cuales estos pacientes fueron trasplantados se presentan en la **tabla 2**. Por otro lado, los 39 pacientes restantes tenían diagnóstico de esteatosis hepática en la historia clínica, por lo que no existen datos histopatológicos de esta porción de la población.

En lo que a paraclínicos se refiere, en el período pretrasplante se encontró un promedio de ALT y AST de 59,43 U/L y 69,97 U/L, respectivamente; por otro lado, la media de los niveles de bilirrubina total fue de 3,46 mg/dL, con 43 de 84 pacientes sobrepasando el valor de 1,5 mg/dL (**tabla 3**). Los estudios infecciosos de virus hepatotropos u otros virus solo arrojaron que dos pacientes tenían infección por virus no hepatotropos. Con respecto a la función hepatocelular medida por Child-Pugh, encontramos que el 14,5 %, el 33,7 % y el 51,8 % presentaron un Child A, B y C, respectivamente (**figura 1**). La media del puntaje MELD fue de 18,9, con una desviación estándar de 6,26.

Con respecto a las complicaciones de la cirrosis y el CHC previas al trasplante, el 77,4 % de los pacientes presentó ascitis, el 61,9 % encefalopatía hepática, el 36,9 % hemorragia del tracto digestivo superior, el 29,8 % peritonitis bacteriana espontánea, el 44 % cursó con desnutrición, el 53,6 % con ictericia grave, el 54,8 % con coagulopatía y el 23,8 % con síndrome hepatorrenal (**figura 2**).

Tabla 2. Resultados de la biopsia pretrasplante.

Resultados de la biopsia pretrasplante	n (%)
Carcinoma hepatocelular	19* (42,2)
Cirrosis hepática	18* (40)
Esteatohepatitis no alcohólica	6 (13,3)
Esteatosis hepática	2 (4,4)
Total	**45 (100)**

*Se definió paciente con MASLD a todos los pacientes que presentaron diabetes mellitus, obesidad u otros componentes del síndrome metabólico, y que tenían antecedentes de esteatosis hepática por imagen en la historia clínica.

Tabla 3. Características paraclínicas y estratificación previas al trasplante hepático.

Paraclínicos y estratificación de los pacientes	Resultado
MELD *score*, media (DE)	18,9 (±6,26)
ALT, media	59,43 U/L
AST, media	69,97 U/L
Bilirrubina, media	3,46 mg/dL

MELD: del inglés, *Model for End-stage Liver Disease*; ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa.

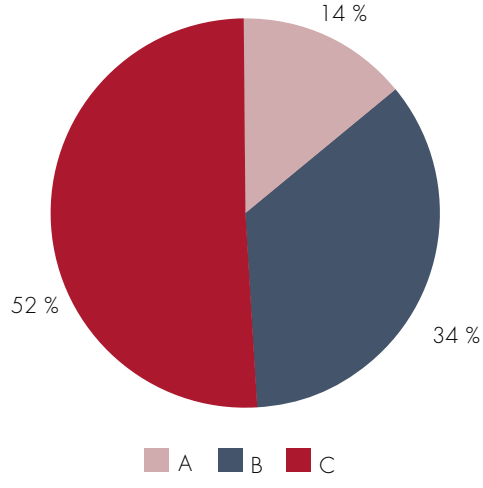


Figura 1. Distribución de los pacientes de acuerdo con la clasificación Child-Pugh.

Discusión

El TH se ha convertido en el estándar de oro como opción curativa en pacientes con enfermedad hepática terminal, realizándose 7.060 TH en Estados Unidos para el 2022 según los datos de *Organ Procurement and Transplantation Network*; no obstante, para el mismo año, 10.938 personas se encontraban en lista de espera [13]. Por otra parte, debido a su elevada prevalencia en la población general, la MASLD se ha convertido en la segunda causa más común de cáncer primario de hígado entre los adultos que esperan un TH en Estados Unidos [14]. Esta tendencia también se observa en Europa, donde la MASLD representa el 8,4 % de los trasplantes anuales [15]. El creciente número de trasplantes de hígado por cirrosis asociada a MASLD hace pensar en el potencial de esa entidad en cuanto a la progresión de fibrosis y sus complicaciones [1,12].

En esta población de 84 pacientes con MASLD que fueron sometidos a TH, se encontró que el promedio de la edad del trasplante de 59±10,5 años no difiere a lo reportado en la literatura [16]. Sin embargo, se observó que hay una proporción significativa de hombres sobre mujeres llegando casi al 70 % de la población estudiada en comparación con otros estudios que usualmente están cercanos a una relación 1:1 [17]. Lo último puede ser parcialmente explicado con el estudio de Arun *et al.*, quienes encontraron que el sexo masculino se asociaba a una mayor incidencia de MASH (2,7; IC95% 1,3-5,6; *p*=0,006), por lo que son pacientes con un

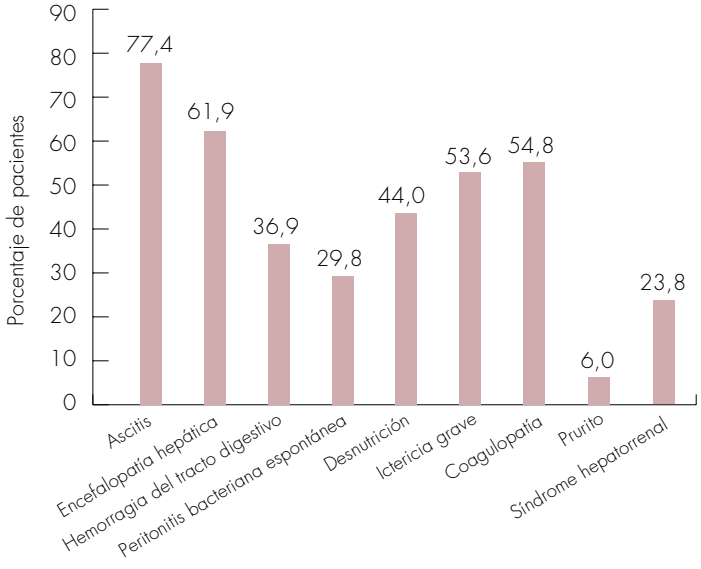


Figura 2. Complicaciones de la cirrosis previas al trasplante hepático.

mayor riesgo de CH o CHC [18]. Hasta la fecha no se conocen otras publicaciones acerca de la caracterización del TH asociado a MASLD en nuestro medio, pero es relevante reportar que de los pacientes que se trasplantaron aproximadamente el 25 % de ellos no eran ciudadanos colombianos.

La MASLD se ha descrito como la manifestación hepática del síndrome metabólico, y, como tal, la constelación de comorbilidades como diabetes, hipertensión arterial, dislipidemia y obesidad son significativamente comunes en estos pacientes [2,4,5,19]. En esta población se encontró que el sobrepeso/obesidad puede llegar hasta un 45 % en los pacientes que se someten a TH, con una media de IMC de 28,7±4,9, que realmente está en concordancia con las series que se han estudiado de pacientes con MASLD que van o no a trasplante [20]. Por otro lado, la hipertensión arterial primaria y la DM2 se hallaron ambas en el 33,3 % de los pacientes que se sometieron a TH en nuestra serie. Así mismo, 26 pacientes presentaron algún grado de dislipidemia. Uno de los datos que llama la atención, es una menor prevalencia de hipertensión arterial y DM2 en comparación al metaanálisis publicado por Taylor *et al.* [20], donde sus prevalencias eran 41,6 % y 47,8 %, respectivamente. Por su parte, las complicaciones relacionadas con estas comorbilidades, como la enfermedad renal crónica y la enfermedad coronaria, son bastante comunes en pacientes con MASLD, y su mayor prevalencia plantea importantes desafíos clínicos en el manejo de pacientes con MASLD en lista de espera para TH, y durante el período peri y postrasplante [15]; sin embargo, únicamente 6 % de los pacientes que se sometieron a TH entre el período de este estudio presentaron un evento cardiovascular mayor previo al trasplante.

Considerando las indicaciones para TH, en una cohorte europea, la MASLD fue la indicación en 2.741 (4,0 %) pacientes de

un total de 68.950, pero la proporción fue aumentando significativamente con el tiempo, desde 1,2 % en 2002, al 8,4 % en 2016 (p<0,001), de los cuales el 39,1 % tenían CHC. De hecho, mientras que las proporciones de CHC relacionado con el virus de la hepatitis C o con la enfermedad hepática relacionada con el alcohol permanecieron estables, la proporción de CHC asociado a MASLD/MASH aumentó 7,7 veces [14,15]. En nuestros datos encontramos que se trasplantaron 19 pacientes con diagnóstico de CHC confirmado histopatológicamente, sin embargo, debido a que solamente el 53,6 % de nuestra población tenía confirmación histológica, no creemos que esto refleje la verdadera incidencia de este en la población total. Adicionalmente, a pesar de que solo 8 de 45 biopsias tenían hallazgos de esteatosis hepática, la población restante que se incluyó en el estudio tenía diagnóstico de MASLD por parámetros clínicos asociados a métodos diagnósticos no invasivos como imágenes dinámicas contrastadas por LIRADS.

Con respecto a la evaluación de los resultados paraclínicos de esta población, se encontró un promedio de ALT y AST de 59,43 U/L y 69,97 U/L, respectivamente. Por su parte, la media de los niveles de bilirrubina total fue de 3,46 mg/dL, con 43 de los 84 pacientes sobrepasando el valor de 1,5 mg/dL [17]; datos que son consonantes con los que se encuentran en el estudio por Molnar *et al.* [17]; por su parte, Park *et al.* [21] encontraron que niveles elevados de bilirrubina, especialmente la bilirrubina preoperatoria superior a 3,5 mg/dL se asoció con delirio posoperatorio (p=0,002), por lo que es un factor que se debe tener en cuenta en estos pacientes, especialmente dado que el promedio en esta cohorte sobrepasa el mencionado valor. Por su parte, el MELD *score* de nuestra población fue de 18,9, con una DE de ±6,26, el cual puede predecir mortalidad del paciente cirrótico, sin embargo, su rol en la predicción de mortalidad y sobrevida del injerto postrasplante ha sido cuestionado por el metaanálisis conducido por Klein *et al.* [22], quienes encontraron que, a pesar de que la mayoría de los estudios forman una asociación entre la puntuación MELD previa al trasplante y la supervivencia posterior al mismo, representaban un nivel de evidencia bajo. Aún más, un estudio que incluyó más de 300 pacientes de un único centro no encontró diferencias en la mortalidad de los pacientes entre el puntaje MELD, sin embargo, la supervivencia del injerto fue significativamente inferior en los receptores con puntuaciones MELD superiores a 35 [23].

Adicionalmente, el 51,8 % de los pacientes presentaron un Child-Pugh C similar a lo reportado en la literatura, lo cual fue afín a lo encontrado en otros estudios colombianos de los años 2004-2010 y 2011-2016 de trasplante por todas las causas [24-26]. Desafortunadamente, la clase C de Child-Pugh se asocia a una mayor morbilidad posoperatoria precoz, al igual que a un estado muscular disminuido [27]. El Child-Pugh está relacionado con la mortalidad postrasplante con un área bajo la curva de 0,770 (0,647-0,908) al año, por lo que la sobrevida de estos pacientes es peor cada vez que aumenta su *score* [28].

En términos de complicaciones secundarias a la enfermedad hepática terminal en pacientes con MASLD, se cree que se comportan de forma similar a la población general sin MASLD; sin embargo, Van-Wagner *et al.* [29] encontraron diferencias en la prevalencia de varias complicaciones de la enfermedad hepática terminal en el grupo MASLD en comparación con el grupo no-MASLD, donde reportan que el 87,6 %, el 76,0 % y el 7,8 % de los pacientes con MASLD presentaron ascitis, encefalopatía hepática y hemorragia del tracto digestivo superior, respectivamente;

en contraste con el 73,9 %, el 61,1 % y el 6,0 % de los pacientes no-MALSD, mostrando un aumento de dichas complicaciones en pacientes MASLD de manera estadísticamente significativa. Esto difiere de forma importante con nuestra población, especialmente en hemorragia del tracto digestivo superior, donde el 36,9 % de nuestros pacientes presentaron este evento previo al trasplante. No obstante, está descrito que el sangrado esofágico puede estar reportado en un 25 % a 35 % de los pacientes con cirrosis de cualquier etiología, y hasta en un 85 % de los cirróticos descompensados; esto quiere decir que el comportamiento de nuestra población es similar al descrito en la población cirrótica, independiente de su causa [30,31].

Nuestro estudio no está exento de limitaciones, primero que todo, es observacional retrospectivo, descriptivo y de corte transversal, por lo que no se pueden generalizar los hallazgos, especialmente debido a que tuvimos una población no uniforme de pacientes que tuvieron diagnóstico histopatológico o clínico; donde este último se realizó por la asociación de componentes del síndrome metabólico y esteatosis hepática por imagen, pero sin claridad de qué método imagenológico fue utilizado. Sin embargo, nos acerca más a las características poblacionales de nuestra región, con las cuales se podrán identificar situaciones que ameriten el ajuste de los protocolos o guías de práctica clínica en pro de mitigar, controlar y corregir los factores que condicionan los resultados en la atención de este grupo poblacional.

Conclusión

La CH asociada a MASLD/MASH se viene convirtiendo en una de las principales indicaciones de TH en los países occidentales. Los resultados expuestos mostraron la experiencia de TH en pacientes con CH y CHC asociado a MASLD, y con esto consideramos que se deben realizar más estudios que muestren los comportamientos poblaciones de los pacientes con MASLD que son sometidos a trasplante. Así mismo, se debe realizar una evaluación multidisciplinaria antes y después del TH en estos pacientes, haciendo especial énfasis en el manejo de los trastornos metabólicos y enfermedades crónicas asociadas, como la obesidad, la diabetes mellitus y la hipertensión arterial.

Referencias

1. **Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al.** A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. Hepatology 2023. https://doi.org/10.1097/hep.0000000000000520.
2. **European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO).** EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol 2016;64:1388-1402. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004.
3. **Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT, Bantel H, Bellentani S, Caballeria J, et al.** Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030. J Hepatol 2018;69:896-904. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.05.036.
4. **Younossi ZM.** Non-alcoholic fatty liver disease-A global public health perspective. J Hepatol 2019;70:531-544. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.10.033.
5. **Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M.** Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. Hepatology 2016;64:73-84. https://doi.org/10.1002/hep.28431.
6. **Noureddin M, Vipani A, Bresee C, Todo T, Kim IK, Alkhouri N, et al.** NASH leading cause of liver transplant in women: Updated analysis of indications for liver transplant and

ethnic and gender variances. Am J Gastroenterol 2018;113:1649-1659. https://doi.org/10.1038/s41395-018-0088-6.

7. **Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ.** Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. Hepatology 2018;67:123-133. https://doi.org/10.1002/hep.29466.
8. **Villeret F, Dharancy S, Erard D, Abergel A, Barbier L, Besch C, et al.** Liver transplantation for NAFLD cirrhosis: Age and recent coronary angioplasty are major determinants of survival. Liver Int 2022;42:2428-2441. https://doi.org/10.1111/liv.15385.
9. **Ahn JC, Sundaram V.** Obesity and liver decompensation. Clin Liver Dis (Hoboken) 2019;14:12-15. https://doi.org/10.1002/cld.807.
10. **Berzigotti A, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Morillas R, et al.** Obesity is an independent risk factor for clinical decompensation in patients with cirrhosis. Hepatology 2011;54:555-561. https://doi.org/10.1002/hep.24418.
11. **Younossi ZM, Stepanova M, Saab S, Kalwaney S, Clement S, Henry L, et al.** The impact of type 2 diabetes and obesity on the long-term outcomes of more than 85 000 liver transplant recipients in the US. Aliment Pharmacol Ther 2014;40:686-694. https://doi.org/10.1111/apt.12881.
12. **Burra P, Becchetti C, Germani G.** NAFLD and liver transplantation: Disease burden, current management and future challenges. JHEP Rep 2020;2:100192. https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100192.
13. **Organ Procurement and Tranplantation Network (OPTN).** National data. Overall by organ. Viginia, USA: OPTN. Acceso 9 de noviembre de 2022. Disponible en https://optn.transplant.hrsa.gov/data/view-data-reports/national-data/#.
14. **Younossi ZM, Stepanova M, Ong J, Trimble G, AlQahtani S, Younossi I, et al.** Nonalcoholic steatohepatitis is the most rapidly increasing indication for liver transplantation in the United States. Clin Gastroenterol Hepatol 2021;19:580-589. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.05.064.
15. **Haldar D, Kern B, Hodson J, Armstrong MJ, Adam R, Berlakovich G, et al.** Outcomes of liver transplantation for non-alcoholic steatohepatitis: A European Liver Transplant Registry study. J Hepatol 2019;71:313-322. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.04.011.
16. **Tokodai K, Karadagi A, Kjaernet F, Romano A, Ericzon BG, Nowak G.** Characteristics and risk factors for recurrence of nonalcoholic steatohepatitis following liver transplantation. Scand J Gastroenterol 2019;54:233-239. https://doi.org/10.1080/00365521.2019.1577484.
17. **Molnar MZ, Joglekar K, Jiang Y, Cholankeril G, Abdul MKM, Kedia S, et al.** Association of pretransplant renal function with liver graft and patient survival after liver transplantation in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Liver Transpl 2019;25:399-410. https://doi.org/10.1002/lt.25367.
18. **Arun J, Clements RH, Lazenby AJ, Leeth RR, Abrams GA.** The prevalence of nonalcoholic steatohepatitis is greater in morbidly obese men compared to women. Obes Surg 2006;16:1351-1358. https://doi.org/10.1381/096089206778663715.
19. **Powell EE, Wong VW, Rinella M.** Non-alcoholic fatty liver disease. Lancet 2021;397:2212-2224. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32511-3.
20. **Taylor RS, Taylor RJ, Bayliss S, Hagström H, Nasr P, Schattenberg JM, et al.** Association between fibrosis stage and outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. Gastroenterology 2020;158:1611-1625. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.043.
21. **Park KH, Son HJ, Choi YJ, Park GH, Lee YS, Park JY, et al.** Liver transplant patients with high preoperative serum bilirubin levels are at increased risk of postoperative delirium: A retrospective study. J Clin Med 2020;9:1591. https://doi.org/10.3390/jcm9051591.
22. **Klein KB, Stafinski TD, Menon D.** Predicting survival after liver transplantation based on pretransplant MELD score: a systematic review of the literature. PLoS One 2013;8:e80661. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080661.
23. **Bleszynski MS, Punnen S, Desai S, Hussaini T, Marquez V, Yoshida EM, et al.** Outcomes of

liver transplant recipients with high MELD scores: an experience from a Canadian centre. Can J Surg 2022;65:E425-e439. https://doi.org/10.1503/cjs.025520.

24. **Santos O, Londoño M, Marín J, Muñoz O, Mena Á, Guzmán C, et al.** An experience of liver transplantation in Latin America: a medical center in Colombia. Colomb Med 2015;46:8-13.
25. **Morales-Ortiz AF, Luján-Ramos MA, Donado-Gómez JH, Marín-Zuluaga JI.** Comparación entre dos esquemas de inmunosupresión en pacientes con trasplante hepático en un hospital universitario en Medellín, Colombia. Hepatología 2020;1:145-156. https://doi.org/10.52784/27112330.122.
26. **Santos Ó, Muñoz O, Marín JI, Restrepo. JC.** Trasplante hepático en un centro de Colombia: comparación de dos períodos. Rev Col Gastroenterol 2019;34:117-124. https://doi.org/10.22516/25007440.391.
27. **Abbott WJ, Thomson A, Steadman C, Gatton ML, Bothwell C, Kerlin P, et al.** Child-Pugh class, nutritional indicators and early liver transplant outcomes. Hepatogastroenterology 2001;48:823-827.
28. **Guo Z, He X, Wu L, Ju W, Hu A, Tai Q, et al.** Model for end-stage liver disease versus the Child-Pugh score in predicting the post-transplant 3-month and 1-year mortality in a cohort of Chinese recipients. Surg Today 2010;40:38-45. https://doi.org/10.1007/s00595-009-4114-6.
29. **VanWagner LB, Lapin B, Skaro AI, Lloyd-Jones DM, Rinella ME.** Impact of renal impairment on cardiovascular disease mortality after liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis cirrhosis. Liver Int 2015;35:2575-2583. https://doi.org/10.1111/liv.12872.
30. **Liu YB, Chen MK.** Epidemiology of liver cirrhosis and associated complications: Current knowledge and future directions. World J Gastroenterol 2022;28:5910-5930. https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i41.5910.
31. **Baiges A, Hernández-Gea V.** Management of liver decompensation in advanced chronic liver disease: Ascites, hyponatremia, and gastroesophageal variceal bleeding. Clin Drug Investig 2022;42:25-31. https://doi.org/10.1007/s40261-022-01147-5.

Comparte tu información y conocimiento

PUBLICA CON NOSOTROS

Revista indexada en Lantindex, Lilacs,
Biblat, Amelica y Periódica

HEPATOLOGÍA

Revista de la Asociación Colombiana de Hepatología

Envíanos tu manuscrito
editor@revistahepatologia.com

Revista de la Asociación Colombiana de Hepatología
www.revistahepatologia.com

Asociación Colombiana
de Hepatología

Asociación Colombiana
de Hepatología

HEPATOLOGÍA