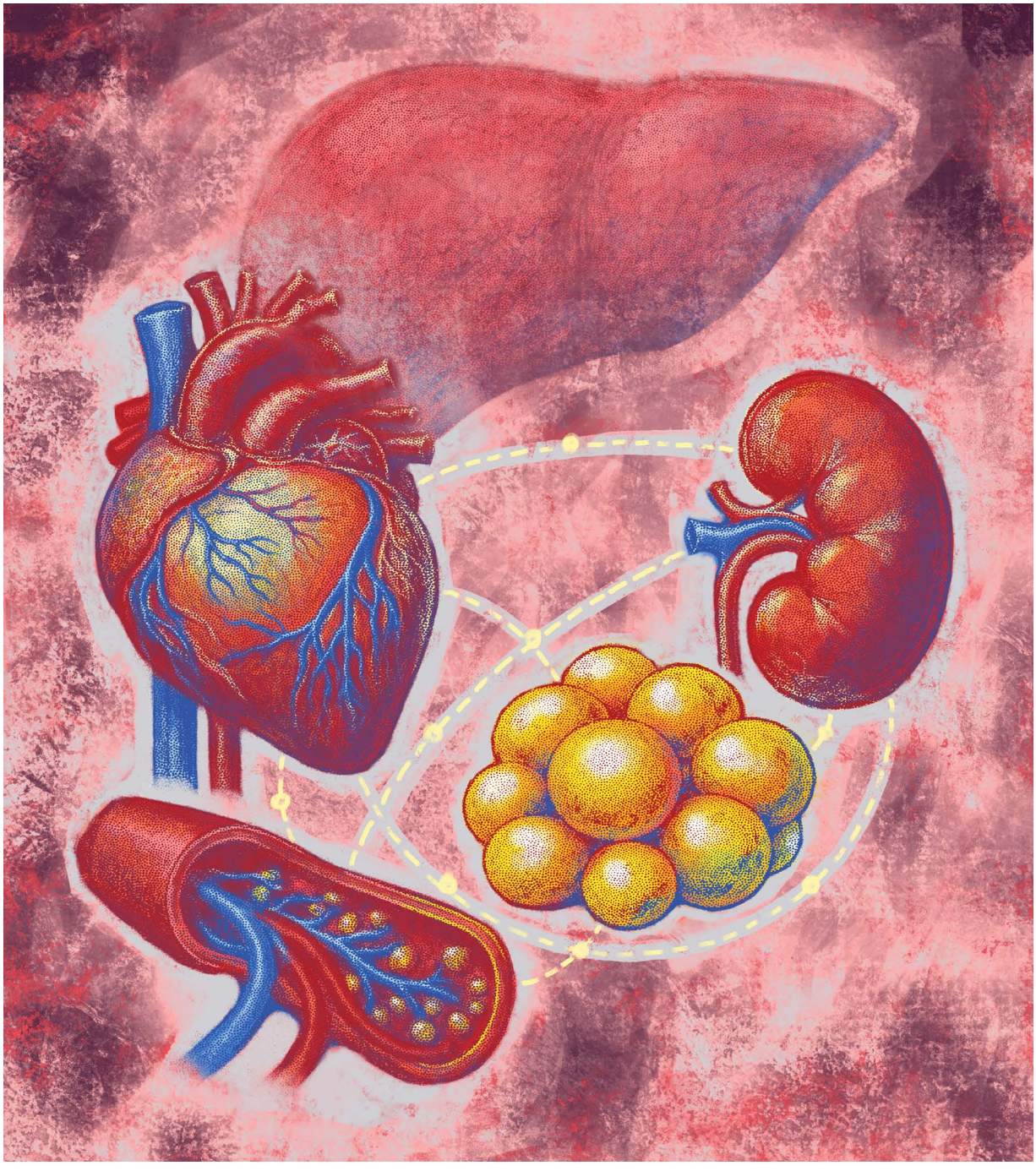
Volumen 7 · Número 3 · Sep-Dic 2026
ISSN 2711-2330 · ISSN-e 2711-2322

HEPATOLOGÍA

Revista de la Asociación Colombiana de Hepatología



www.revistahepatologia.org

HEPATOLOGÍA
Revista de la Asociación Colombiana de Hepatología

Volumen 7 · Número 3 · Sep-Dic 2026
ISSN 2711-2330 · ISSN-e 2711-2322

Tabla de contenido | *Contents*

Editorial | *Editorial*

MASLD: cuando el hígado deja de ser el único protagonista | *MASLD: when the liver is no longer the main actor* — *179*
Juan Carlos Restrepo-Gutiérrez

Artículos de revisión | *Review articles*

MASLD como enfermedad crónica sistémica: integrando hígado y riñón en un mismo paradigma | *MASLD as a chronic systemic disease: Integrating liver and kidney into the same paradigm* — *182*
Jorge Rico-Fontalvo, María Raad-Sarabia, Jorge Ortiz-Patrón, Ismael Yepes-Barreto, María X. Cardona-Blanco, José Lucas Daza, Valeria Duque-Navarrete, Javier Jiménez-Quintero, Rodrigo Daza-Arnedo

Colestasis intrahepática del embarazo: de la fisiopatología al tratamiento | *Intrahepatic cholestasis of pregnancy: From pathophysiology to treatment* — *196*
María Auxiliadora Ospino-Rodríguez, Marco Antonio Luján-Ramos

Papel de la disfunción endotelial en pacientes con hepatopatía crónica e hipertensión portal | *Role of endothelial dysfunction in patients with chronic liver disease and portal hypertension* — *208*
Brissa Jarely Cossio-Pérez, Ana Paula Madariaga-Traconis, Varenka Julieta Barbero-Becerra

Puntos claves de la nueva guía para la prevención, el diagnóstico, la atención y el tratamiento de personas con infección crónica por VHB | *Key points of the new guidelines for the prevention, diagnosis, care and treatment for people with chronic hepatitis B infection* 221
Sara Yesenia Munera-Ibagué, Angy Vanesa Murillo-Murillo, María-Cristina Navas-Navas

Interpretación de las pruebas diagnósticas en medicina clínica y hepatología | *Interpretation of diagnostic tests in clinical medicine and hepatology* 240
Gilberto J. Vizcaíno-Salazar, Mervin Villalobos-Orozco

Artículo original | *Original article*

Factores asociados a mortalidad en pacientes trasplantados por falla hepática aguda: experiencia en un centro de referencia en Medellín, Colombia | *Factors associated with mortality in patients transplanted for acute liver failure: Experience at a referral center in Medellín, Colombia* 266
Marcela Polo-Trujillo, Octavio Germán Muñoz-Maya, Jorge Hernando Donado-Gómez

Caso clínico | *Case report*

Hemangioendotelioma epitelioide hepático: un gran imitador la cirrosis | *Hepatic epithelioid hemangioendothelioma: a great mimicker of the liver cirrhosis* 279
Johan Sebastián Prada-Cubillos, Pablo Salomón Montes-Arcón, Carlos De la Peña-Pérez, Andrea Carolina Díaz-Pérez, Jorge Mario Ortiz-Patrón

HEPATOLOGÍA
Revista de la Asociación Colombiana de Hepatología

Volumen 7 · Número 3 · Sep-Dic 2026

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

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

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 7 · Número 3 · Sep-Dic 2026
ISSN 2711-2330 · ISSN-e 2711-2322

Hepatología es una revista cuatrimestral, publicada en los meses de enero, mayo y septiembre, indexada en REDALYC, LATINDEX, LILACS, BIBLAT, AMELICA, DIALNET 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 nueva nomenclatura de la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD) refleja un cambio profundo: el hígado ya no puede entenderse de manera aislada, sino como parte de un sistema cardiometabólico donde convergen obesidad, diabetes, hipertensión y dislipidemia. El verdadero reto no es solo prevenir la progresión hepática, sino reconocer que el pronóstico del paciente depende también de su riesgo cardiovascular y metabólico.

Asociación Colombiana de Hepatología

www.revistahepatologia.org
editor@revistahepatologia.org

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.org 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

MASLD: cuando el hígado deja de ser el único protagonista

MASLD: when the liver is no longer the main actor

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

La Hepatología ha tenido un cambio importante en los últimos años. Lo que durante mucho tiempo llamamos hígado graso no alcohólico o NAFLD ahora se conoce como enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD, del inglés *Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease*), un cambio que no es solo de nombre. La nueva forma de llamarlo refleja un cambio en lo que pensamos. El hígado ya no se puede ver solo, sino como parte de un sistema más grande que incluye obesidad, diabetes tipo 2, alteraciones del colesterol, presión alta y resistencia a la insulina [1].

Este cambio es muy importante para quienes trabajan con pacientes en atención primaria, medicina interna, gastroenterología y hepatología. MASLD es hoy una de las enfermedades hepáticas más comunes en el mundo. Su importancia no solo está en el riesgo de progresar a fibrosis, cirrosis o cáncer de hígado. El verdadero problema es entender que el riesgo del paciente va más allá del hígado. Las enfermedades cardiovasculares y las complicaciones metabólicas son parte fundamental de lo que puede ocurrir [2,3].

Por eso, tal vez ya no debamos preguntarnos solo: "¿tiene hígado graso?" y debamos empezar a preguntarnos: "¿qué tan grave es el problema metabólico de este paciente y qué nivel de fibrosis tiene?". Esta nueva pregunta cambia la forma en que trabajamos. También cambia nuestra responsabilidad como médicos: ya no basta con reconocer una alteración hepática, sino que debemos interpretar qué significa dentro del contexto global de cada paciente.

Que haya grasa en el hígado según una ecografía no debe ser el final del diagnóstico. Debe ser una oportunidad para identificar a los pacientes con mayor riesgo. Las guías actuales de EASL-EASD-EASO recomiendan buscar fibrosis en personas con diabetes, obesidad y otros factores cardiometabólicos, así como en quienes tienen enzimas hepáticas elevadas o esteatosis confirmada. El enfoque progresivo con herramientas no invasivas, como el índice FIB-4 y, posteriormente, la elastografía, ayuda a identificar a los pacientes de bajo riesgo y a aquellos que necesitan una evaluación especializada [2].

Este enfoque también tiene consecuencias prácticas. Las enzimas hepáticas no deben ser utilizadas como único indicador de gravedad. Un paciente con MASLD avanzado

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

Hepatología 2026;7:179-181. https://doi.org/10.59093/27112330.176.

puede tener enzimas normales o levemente elevadas. No tener enzimas muy altas no significa que no exista fibrosis. Por eso, debemos enfocarnos más en la fibrosis y en el riesgo de complicaciones hepáticas. El FIB-4 y la elastografía son herramientas muy útiles para este propósito [2,3].

También hay un cambio importante en el tratamiento. Durante mucho tiempo, la recomendación para MASLD se centró en perder peso, hacer ejercicio y controlar los factores metabólicos. Estas acciones siguen siendo esenciales y probablemente siempre lo serán. Sin embargo, la investigación reciente ha mostrado que los medicamentos específicos pueden modificar la enfermedad [2,3].

El estudio MAESTRO-NASH mostró que resmetirom, un medicamento que actúa sobre un receptor de hormona tiroidea, mejoró la grasa y la fibrosis en pacientes con MASLD [4]. Más recientemente, el estudio ESSENCE mostró que semaglutida ayudó a mejorar la grasa y la fibrosis en pacientes con MASLD [5]. También el estudio SYNERGY-NASH mostró resultados favorables con tirzepatida [6]. Estos avances abren una nueva etapa en el tratamiento y sugieren que modificar el metabolismo puede convertirse en una estrategia terapéutica cada vez más importante.

Pero estos avances también nos exigen cuidado. No debemos ver MASLD solo como una enfermedad que se trata con medicamentos. La pérdida de peso, el ejercicio, la alimentación saludable, el tratamiento de la diabetes, la presión alta y las alteraciones del colesterol, y especialmente la reducción del riesgo cardiovascular, siguen siendo fundamentales [2,3]. La llegada de nuevas terapias no debería llevarnos a olvidar que el tratamiento de MASLD continúa siendo, ante todo, una oportunidad para intervenir sobre el riesgo global del paciente.

El hígado puede ser el lugar donde se descubre la enfermedad, pero no siempre es el que decide el futuro del paciente. Quizá este sea uno de los cambios más importantes que debemos incorporar a nuestra práctica: el hallazgo de MASLD no debería cerrar una evaluación, sino abrirla. Detrás de una alteración hepática puede existir un paciente con un riesgo metabólico y cardiovascular que merece ser identificado y tratado de manera integral.

Tal vez esta sea la enseñanza más importante de la nueva forma de llamarla. MASLD no es solo un nuevo nombre para el hígado graso. Es una invitación a cambiar la forma de pensar [1,2]. El cambio de nomenclatura nos recuerda que las enfermedades no siempre respetan los límites de los órganos con los que las identificamos.

El paciente con MASLD no debería seguir un camino que empieza en la ecografía, continúa con las enzimas y termina en la consulta de hepatología. Deberíamos construir un camino diferente: identificar el riesgo metabólico, evaluar la fibrosis, promover cambios sostenibles en el estilo de vida, tratar adecuadamente los factores cardiovasculares y metabólicos y derivar a los pacientes que realmente necesitan atención especializada [2,3].

El hígado seguirá siendo un protagonista fundamental de la Hepatología. Pero en MASLD, quizá el verdadero cambio consiste en reconocer que nunca fue el único protagonista.

Referencias

1. **Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al.** A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. Hepatology 2023;78:1966-1986. https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000520.
2. **European Association for the Study of the Liver; European Association for the Study of Diabetes; European Association for the Study of Obesity.** EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). J Hepatol 2024;81:492-542. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.04.031.
3. **Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D, et al.** AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2023;77:1797-1835. https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000323.
4. **Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, Schattenberg JM, Loomba R, Taub R, et al.** A phase 3, randomized, controlled trial of resmetirom in NASH with liver fibrosis. N Engl J Med 2024;390:497-509. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2309000.
5. **Sanyal AJ, Newsome PN, Kliers I, Harms Østergaard L, Long MT, Skalshøi Kjær M, et al.** Phase 3 trial of semaglutide in metabolic dysfunction-associated steatohepatitis. N Engl J Med 2025;392:2089-2099. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2413258.
6. **Loomba R, Hartman ML, Lawitz EJ, Vuppalanchi R, Boursier J, Bugianesi E, et al.** Tirzepatide for metabolic dysfunction-associated steatohepatitis with liver fibrosis. N Engl J Med 2024;391:299-310. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2401943.

MASLD como enfermedad crónica sistémica: integrando hígado y riñón en un mismo paradigma

MASLD as a chronic systemic disease: Integrating liver and kidney into the same paradigm

Jorge Rico-Fontalvo[1], *María Raad-Sarabia*[2], *Jorge Ortiz-Patrón*[3], *Ismael Yepes-Barreto*[4], *María X. Cardona-Blanco*[5], *José Lucas Daza*[6], *Valeria Duque-Navarrete*[7], *Javier Jiménez-Quintero*[8], *Rodrigo Daza-Arnedo*[9]

Resumen

La enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD) ha dejado de entenderse como una alteración confinada al hígado para consolidarse como una entidad sistémica con repercusiones cardiovasculares, metabólicas y renales, con una prevalencia cada vez más elevada a nivel mundial. Así mismo, la enfermedad renal crónica (ERC) continúa aumentando en todo el mundo, impulsada en gran medida por la obesidad, la resistencia a la insulina, la diabetes tipo 2 y otras expresiones del síndrome cardiovascular-reno-metabólico. En este contexto, la coexistencia entre MASLD y ERC no parece obedecer únicamente a factores de riesgo compartidos, sino a mecanismos biológicos convergentes que favorecen la lesión glomerular y tubular, la inflamación persistente, el estrés oxidativo, la lipotoxicidad, la activación neurohormonal y la fibrosis progresiva. Esta revisión analiza la relación entre MASLD y ERC desde una perspectiva clínica, con énfasis en los ejes fisiopatológicos compartidos y las implicaciones diagnósticas y terapéuticas. Reconocer

[1] Médico, Facultad de Medicina, Departamento de Nefrología, Universidad Simón Bolívar. Barranquilla, Colombia. Asociación Colombiana de Nefrología e HTA (ASOCOLNEF). Bogotá, Colombia. Email: jorgericof@yahoo.com.

[2] Médica, Facultad de Medicina, Departamento de Nefrología, Universidad Simón Bolívar. Barranquilla, Colombia.

[3] Médico, Asociación Colombiana de Hepatología. Bogotá, Colombia.

[4] Médico, Asociación Colombiana de Hepatología. Bogotá, Colombia. Universidad de Cartagena, Facultad de Medicina, Departamento de investigaciones. Cartagena, Colombia.

[5] Médica, Asociación Colombiana de Nefrología e HTA (ASOCOLNEF). Bogotá, Colombia.

[6] Médico, Asociación Colombiana de Nefrología e HTA (ASOCOLNEF). Bogotá, Colombia.

[7] Médica, Facultad de Medicina, Universidad EIA. Envigado, Colombia.

[8] Médico, Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada. Colombia.

[9] Médico, Asociación Colombiana de Nefrología e HTA (ASOCOLNEF). Bogotá, Colombia.

Conflicto de intereses: J.R.F. ha recibido honorarios como conferencista de Novo Nordisk, AstraZeneca, Eli Lilly, Bayer, Sanofi, Boehringer Ingelheim, Merck y MSD. R.D.A. ha recibido honorarios como conferencista de Novo Nordisk, AstraZeneca, Bayer y Boehringer Ingelheim. Los autores declaran que estos vínculos no guardan relación con la realización ni con el contenido del presente artículo. Asimismo, los demás autores declaran no mantener actividades, intereses o vínculos que puedan constituir un conflicto de intereses.

Hepatología 2026;7:182-195. https://doi.org/10.59093/27112330.171.
Asociación Colombiana de Hepatología, 2026.
Recibido el 16 de abril de 2025; aceptado el 29 de junio de 2026.

CC BY NC ND

esta interacción no solo mejora la estratificación del riesgo, sino que también abre la puerta a estrategias de intervención más tempranas y multidimensionales.

Palabras clave: enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD), enfermedad renal crónica, albuminuria, síndrome cardiorrenometabólico, lipotoxicidad, resistencia a la insulina.

Abstract

Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) is no longer understood as a condition confined to the liver, but rather as a systemic entity with cardiovascular, metabolic, and renal repercussions and an increasingly high prevalence worldwide. Likewise, chronic kidney disease (CKD) continues to rise globally, driven largely by obesity, insulin resistance, type 2 diabetes, and other manifestations of the cardiovascular-kidney-metabolic (CKM) syndrome. In this context, the coexistence of MASLD and CKD does not appear to be solely due to shared risk factors but rather to convergent biological mechanisms that promote glomerular and tubular injury, persistent inflammation, oxidative stress, lipotoxicity, neurohormonal activation, and progressive fibrosis. This review analyzes the relationship between MASLD and CKD from a clinical perspective, emphasizing shared pathophysiological axes and their diagnostic and therapeutic implications. Recognizing this interaction not only improves risk stratification but also opens the door to earlier and more multidimensional intervention strategies.

Keywords: metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD), chronic kidney disease, albuminuria, cardiorenometabolic syndrome, lipotoxicity, insulin resistance.

Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC) representa uno de los principales problemas de salud pública del siglo XXI; su carga global continúa creciendo, impulsada por el envejecimiento poblacional y por la expansión sostenida de factores de riesgo cardiometabólico, como la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), la hipertensión arterial y la disfunción metabólica sistémica [1,2]. En América Latina, esta situación resulta especialmente preocupante, no solo por la alta prevalencia de estas condiciones, sino también por el subdiagnóstico y la limitada implementación de estrategias de tamizaje y tratamiento oportuno de la lesión renal temprana [3-5].

Por otra parte, el concepto de enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD, por sus siglas en inglés) ha evolucionado a lo largo del tiempo. El término enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD, por sus siglas en inglés) ha reemplazado progresivamente a denominaciones previas, al reflejar mejor la base fisiopatológica del proceso: una alteración hepática estrechamente ligada a la resistencia a la insulina, la adiposidad visceral, la inflamación crónica de bajo grado, la dislipidemia y la acumulación ectópica de grasa [6]. La transición desde NAFLD hacia conceptos más recientes, como enfermedad del hígado graso asociada al metabolismo (MAFLD) y, posteriormente, hacia MASLD, refleja un cambio sustancial en la forma de entender esta entidad; mientras que MAFLD representó un avance al desplazar un enfoque diagnóstico basado en la exclusión hacia uno sustentado en la presencia de disfunción metabólica, MASLD ha consolidado esta evolución dentro de una clasificación más amplia y clínicamente integradora de la enfermedad hepática esteatósica aso-

ciada al compromiso metabólico [7]. Este nuevo marco no solo reconoce con mayor precisión la base metabólica del trastorno, sino que también facilita su interpretación como una condición multisistémica, estrechamente vinculada a complicaciones extrahepáticas, entre ellas, la ERC. Bajo este concepto, MASLD se reconoce hoy como una enfermedad multisistémica y no exclusivamente hepática.

Recientemente, se ha propuesto el término de enfermedad renal metabólica (ERM) para referirnos a la disfunción renal derivada de los trastornos metabólicos. Este nuevo concepto busca integrar las alteraciones metabólicas como una causa de ERC. Así, se propone que la obesidad, la prediabetes, la DM2 y la MASLD sean consideradas causas de disfunción metabólica asociada con disfunción renal [8]. También, en este nuevo paradigma, el eje central de estos trastornos es la adiposopatía y, además, comparten mecanismos fisiopatológicos comunes. Bajo este nuevo concepto integrador, podemos hablar con mayor detalle la de la relación entre MASLD y ERC (**figura 1**).

La relación entre MASLD y ERC ha cobrado creciente interés en los últimos años debido a que se han documentado bases fisiopatológicas en común y un papel fundamental de ambas patologías en la enfermedad cardiovascular (ECV). Aunque ambas entidades comparten factores de riesgo clásicos, la evidencia actual sugiere que su asociación va más allá. De hecho, MASLD parece contribuir de manera directa a la lesión renal a través de múltiples vías interrelacionadas, incluyendo la liberación de hepatocinas, el aumento del estrés oxidativo, la activación inflamatoria sistémica, la alteración del metabolismo lipídico, la disfunción endotelial y la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) [9].

Desde una perspectiva clínica, la relación entre MASLD y ERC debe interpretarse dentro de un continuo metabólico, en el que la disfunción sistémica subyacente se manifiesta de forma simultánea en distintos órganos. En este contexto, el hígado y el riñón no actúan de manera independiente, sino como órganos diana expuestos a una misma agresión metabólica persistente, caracterizada por inflamación de bajo grado, resistencia a la insulina y alteraciones hemodinámicas.

El presente artículo tiene como objetivo revisar de forma crítica la relación entre MASLD y ERC, integrando los principales mecanismos fisiopatológicos, la evidencia clínica disponible y sus implicaciones en el diagnóstico precoz y el abordaje terapéutico.

La MASLD dentro del continuo cardio-reno-metabólico

La relación existente entre el compromiso patológico del hígado, el riñón, el tejido adiposo, el páncreas y el sistema cardiovascular en el contexto de la enfermedad metabólica se entiende hoy bajo el concepto del síndrome cardio-reno-metabólico (SCRM) [10]. Este modelo propone que la disfunción metabólica no afecta a los órganos de forma aislada, sino que desencadena una red de alteraciones interdependientes en la que la inflamación, la resistencia a la insulina, la activación neurohormonal y la disfunción endotelial amplifican la lesión multiorgánica [8].

La MASLD incluye un espectro de afecciones hepáticas que van desde la esteatosis simple (grasa en >5 % de los hepatocitos) hasta la esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH), caracterizada por fibrosis avanzada, cirrosis y carcinoma hepatocelular [7,11]. De acuerdo con la literatura reciente, en presencia de esteatosis hepática, el hallazgo de cualquier factor de riesgo cardiometabólico (FRCM) conferiría un diagnóstico de

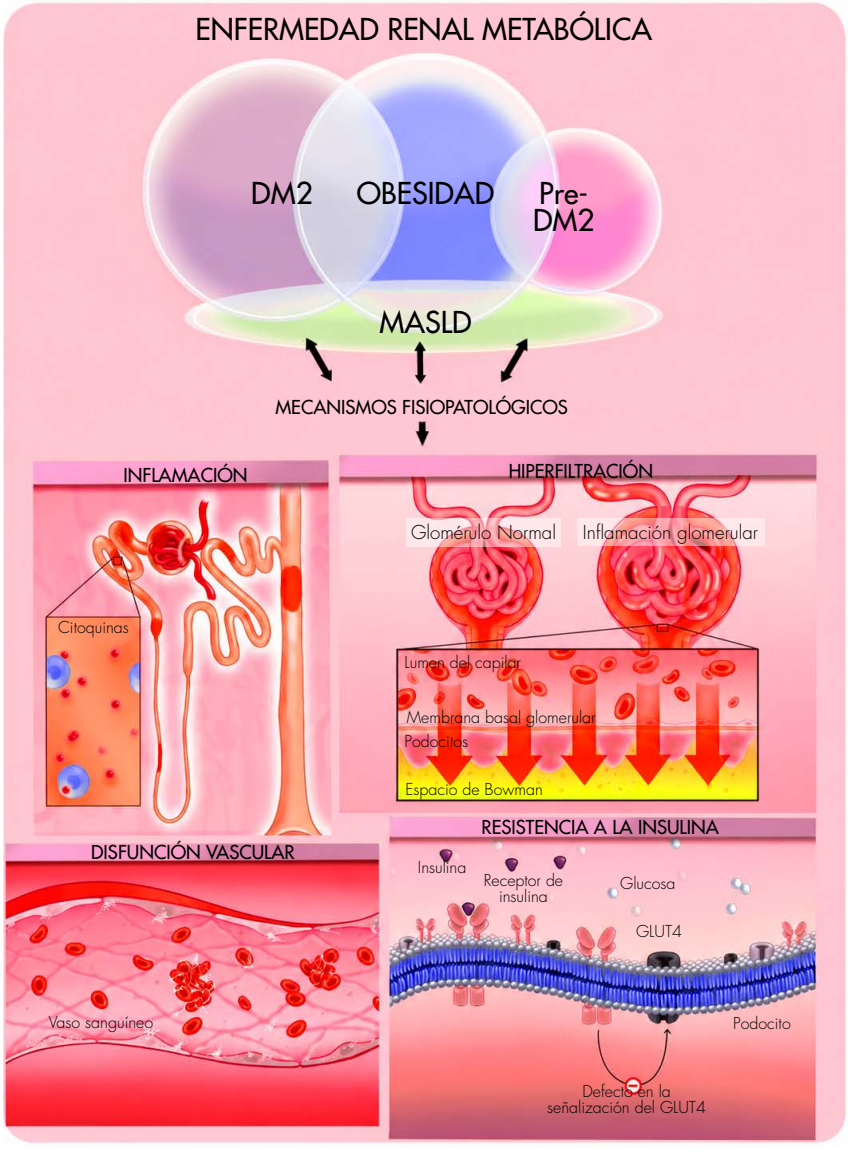


Figura 1. Modelo integral de la enfermedad renal crónica (ERC) metabólica. Tomado y adaptado de [8]. DM2: diabetes mellitus tipo 2; MASLD: enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica.

MASLD si no hay otras causas de esteatosis hepática [7]. Los FRCM que se aceptan para la definición clínica de MASLD incluyen: obesidad definida por un índice de masa corporal (IMC) ≥25 kg/m² o circunferencia de cintura >94 cm en hombres o ≥80 cm en mujeres; diabetes mellitus tipo 2 o valores de hemoglobina glucosilada (HbA1c) ≥5,7 %, glucosa sérica en ayunas ≥100 mg/dL o poscarga a las dos horas ≥140 mg/dL; hipertensión arterial o presión arterial ≥130/85 mmHg;

dislipidemia en tratamiento o triglicéridos ≥150 mg/dL y colesterol HDL ≤40 mg/dL en hombres y ≤50 mg/dL en mujeres [7].

El desarrollo y la progresión de MASLD están vinculados a múltiples factores que actúan simultáneamente, lo que promueve la inflamación hepática crónica. En general, MASLD es una entidad multifactorial impulsada por la interacción entre la resistencia a la insulina, la disfunción del tejido adiposo, la predisposición genética y los factores ambientales, que favorecen un aumento del flujo de ácidos grasos libres hacia el hígado, un incremento de la lipogénesis *de novo* y una reducción relativa de la β-oxidación y de la exportación de lípidos, condicionando la acumulación de triglicéridos intrahepáticos y, de forma más relevante, la acumulación de especies lipídicas tóxicas, como ácidos grasos saturados, colesterol libre, ceramidas y lisofosfatidilcolina [9]; esta lipotoxicidad induce estrés del retículo endoplásmico, disfunción mitocondrial, sobreproducción de especies reactivas de oxígeno, activación de vías inflamatorias e inmunometabólicas como JNK, NF-κB y NLRP3, y muerte celular regulada por apoptosis, necroptosis, piroptosis y ferroptosis, promoviendo daño hepatocelular persistente [12].

En relación con la ECV, la MASLD se ha consolidado como una condición estrechamente vinculada con un incremento significativo del riesgo aterosclerótico y de eventos cardiovasculares mayores, que constituyen, de hecho, una de las principales causas de morbimortalidad en esta población [13]. La evidencia disponible sugiere que los pacientes con MASLD presentan un riesgo superior de ECV en comparación con aquellos sin esteatosis hepática, asociación que, además se acompaña de marcadores subclínicos de daño vascular, como el aumento del grosor íntima-media carotídeo y una mayor prevalencia de placas ateromatosas de alto riesgo [14-16].

A raíz de esta asociación epidemiológica y fisiopatológica, MASLD debe entenderse actualmente como una expresión central de un fenotipo cardiometabólico sistémico. En este sentido, se ha propuesto recientemente un nuevo concepto: el síndrome cardiovascular-renal-hepático-metabólico, que amplía el paradigma clásico del SCRM al incorporar al hígado como un órgano clave dentro de una red fisiopatológica interdependiente [17]. Este modelo integrador reconoce que la interacción entre hígado, riñón, sistema cardiovascular y tejido adiposo está mediada por mecanismos compartidos, entre ellos la inflamación metabólica crónica, la disfunción adipocitaria, la resistencia a la insulina, el estrés oxidativo y la activación neurohormonal (figura 2).

La enfermedad renal crónica dentro del síndrome cardio-reno-metabólico

La ERC se reconoce actualmente como un componente central del SCRM. Se ha descrito que el daño renal puede iniciarse en fases tempranas del espectro metabólico, incluso en ausencia de hiperglucemia sostenida, como resultado de una interacción compleja entre la obesidad visceral, la resistencia a la insulina, la disfunción del tejido adiposo y las alteraciones inflamatorias sistémicas [18,19]. En este contexto, la ERC debe interpretarse como parte de un continuo en el que el riñón, el sistema cardiovascular, el tejido adiposo y, más recientemente, el hígado participan de forma interdependiente, lo que ha llevado al desarrollo de conceptos integradores, como la ERM, que engloba el daño renal asociado a la disfunción metabólica en sus distintas etapas y fenotipos [8,20].

Desde el punto de vista fisiopatológico, la ERC en el SCRM se origina a partir de

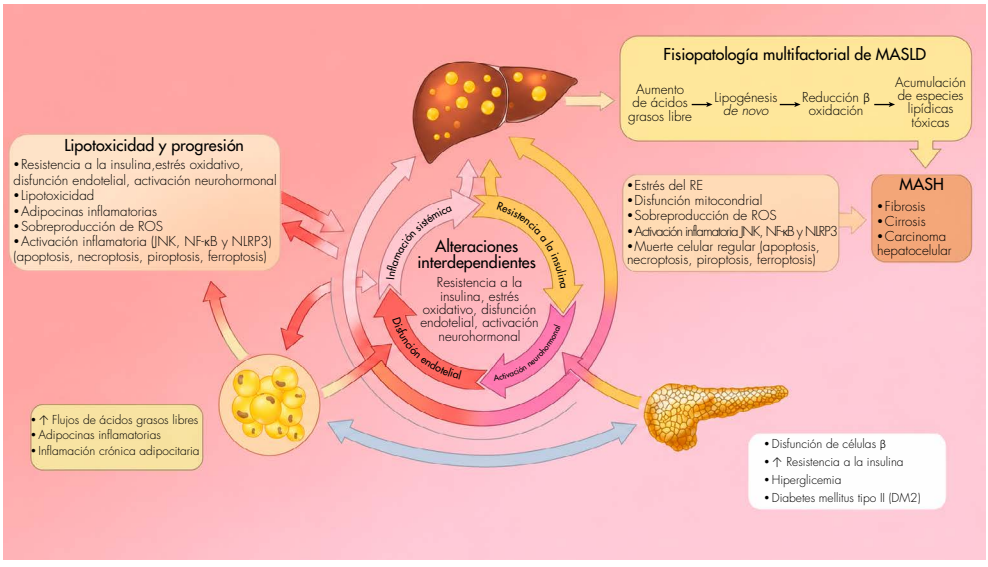


Figura 2. Mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD) en el síndrome cardio-reno-metabólico (SCRM). ROS: especies reactivas de oxígeno; RE: retículo endoplásmico; MASH: esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica. Elaboración propia con apoyo de herramientas de inteligencia artificial.

múltiples mecanismos convergentes. La resistencia a la insulina constituye uno de los ejes iniciales, promoviendo hiperinsulinemia, aumento de la reabsorción tubular de sodio y alteraciones en el *feedback* túbulo-glomerular, lo que favorece la vasodilatación de la arteriola aferente y la hiperfiltración glomerular. Este estado de hipertensión intraglomerular sostenida genera estrés mecánico sobre la barrera de filtración, con daño podocitario progresivo y aparición de albuminuria [21,22]. De forma paralela, la disfunción del tejido adiposo contribuye a un estado de inflamación crónica de bajo grado que impacta tanto en el endotelio como en el parénquima renal, favoreciendo la disfunción endotelial, el estrés oxidativo y el remodelado tisular [8,23].

Adicionalmente, la activación neurohormonal desempeña un papel relevante. El sistema SRAA y el sistema nervioso simpático se encuentran crónicamente activados en estados de disfunción metabólica como la ECV, favoreciendo la vasoconstricción, la retención de sodio, la inflamación y la fibrosis, tanto a nivel renal como cardiovascular [24]. A esto se suma la disfunción endotelial, mediada por la reducción de la biodisponibilidad de óxido nítrico y el aumento del estrés oxidativo, lo que altera la autorregulación renal y perpetúa el daño microvascular. En conjunto, estos procesos configuran un entorno propicio para la progresión desde alteraciones funcionales tempranas (como hiperfiltración y albuminuria) hacia lesiones estructurales irreversibles, incluyendo glomeruloesclerosis y fibrosis intersticial [8,25].

Desde la perspectiva integradora actual, la ERC en el SCRM no debe considerarse una entidad aislada, sino la expresión renal de una agresión metabólica sistémica compartida con otras condiciones como

la MASLD, la obesidad y la diabetes. El compromiso renal ya no debe interpretarse exclusivamente como una consecuencia tardía de la diabetes manifiesta o de la hipertensión establecida, pues cada vez hay más evidencia de que el daño renal puede comenzar en fases previas, cuando ya existen obesidad visceral, hiperinsulinemia, prediabetes, hígado graso y otros marcadores de alteración metabólica [26,27].

Ejes fisiopatológicos compartidos entre MASLD y la enfermedad renal crónica

La MASLD no debe considerarse solo un acompañante de la ERC, sino en conjunto, una de sus asociaciones sistémicas más relevantes debido a las bases fisiopatológicas en común. El hígado esteatósico funciona como un órgano metabólicamente activo, capaz de modular el riesgo renal mediante señales inflamatorias, endocrinas y lipotóxicas [28]. De forma paralela, el riñón responde a esta agresión con hiperfiltración inicial, alteraciones podocitarias, albuminuria, inflamación tubulointersticial y fibrosis progresiva. Esta interacción ayuda a explicar por qué los pacientes con aparente enfermedad hepática leve pueden ya presentar marcadores subclínicos de lesión renal [22,29] (figura 3).

1. Resistencia a la insulina e hiperfiltración glomerular

Uno de los puentes más consistentes entre MASLD y ERC es la resistencia a la insulina. Esta condición no solo favorece la acumulación de grasa hepática, sino que también induce alteraciones hemodinámicas renales tempranas. Entre ellas destacan el aumento de la reabsorción tubular de sodio, la reducción del *feedback* túbulo-glomerular, la vasodilatación de la arteriola aferente y la hiperfiltración glomerular. Estas alteraciones, aunque inicialmente compensatorias, generan estrés mecánico sobre el glomérulo y contribuyen al desarrollo progresivo de albuminuria y esclerosis glomerular [12,30] .

La hiperinsulinemia también se asocia con mayor actividad simpática, activación del SRAA y alteración de la biodisponibilidad de óxido nítrico, lo que perpetúa un ambiente proinflamatorio y vasculopático. En consecuencia, el riñón de un paciente con MASLD puede encontrarse expuesto a lesión funcional y estructural incluso antes de que aparezca una diabetes clínicamente establecida [11,31].

2. Inflamación crónica de bajo grado

La inflamación sistémica de bajo grado, crónica y sostenida en el tiempo, es probablemente el denominador común más importante entre MASLD y ERC. El tejido adiposo visceral, el hígado esteatósico y el endotelio disfuncional contribuyen a la producción sostenida de citocinas proinflamatorias como TNF-α, IL-6 y otros mediadores que alteran la homeostasis metabólica y vascular. Esta inflamación no suele expresarse con un fenotipo clínico florido, pero sí mantiene un estado persistente y silencioso de agresión tisular [6,8,12].

En el riñón, este entorno inflamatorio favorece la lesión endotelial, la alteración de podocitos, la activación de células mesangiales y la progresión del daño túbulo-intersticial [8]. En el hígado, el mismo entorno acelera la transición desde simple esteatosis hacia inflamación hepática, fibrosis y mayor severidad metabólica [6]. En otras palabras, tanto el hígado como el riñón se convierten en órganos vulnerables frente a una misma señal biológica de fondo.

3. Lipotoxicidad y acumulación ectópica de grasa

La acumulación de grasa ectópica constituye otro nexo central. En MASLD, la sobre-

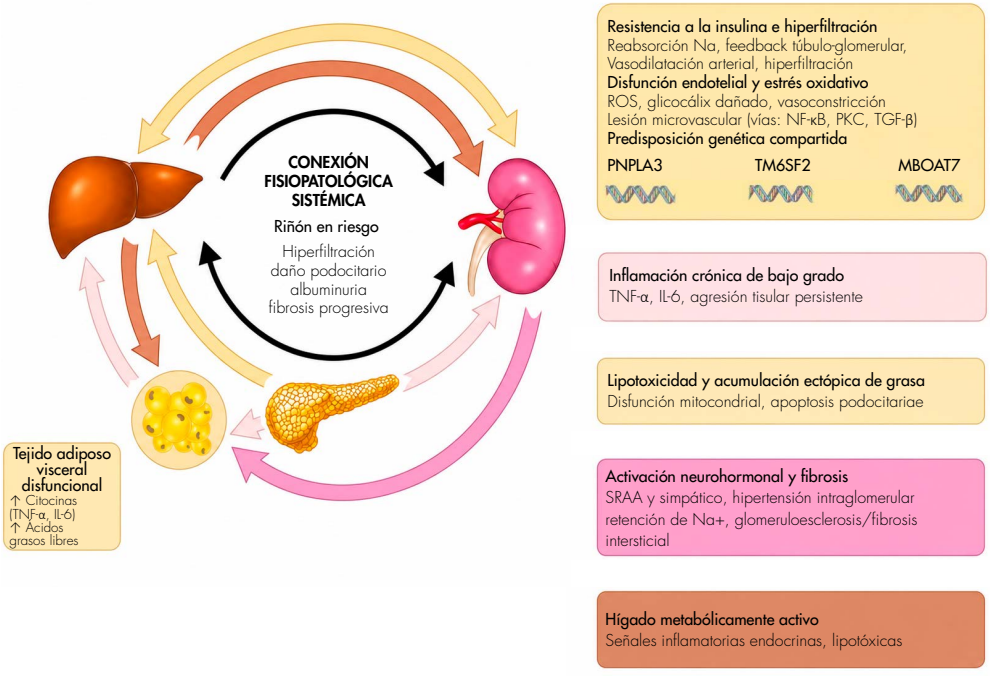


Figura 3. Conexión fisiopatológica entre la enfermedad renal crónica (ERC) y la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD). SRAA: sistema renina angiotensina aldosterona. Elaboración propia con apoyo de herramientas de inteligencia artificial.

carga lipídica hepática no es simplemente un depósito inerte de triglicéridos, sino una manifestación de una desregulación profunda del metabolismo de los ácidos grasos. Cuando la capacidad de almacenamiento y procesamiento metabólico se ve superada, se generan intermediarios lipídicos tóxicos que promueven disfunción mitocondrial, estrés del retículo endoplásmico y apoptosis celular [9].

Este fenómeno no se limita al hígado. En el riñón, la lipotoxicidad afecta particularmente a podocitos, células tubulares y mesangiales, alterando la integridad de la barrera glomerular y favoreciendo la progresión de la fibrosis [32]. El resultado clínico puede expresarse como albuminuria persistente, caída progresiva del filtrado glomerular o ambas.

4. Disfunción endotelial y estrés oxidativo

Tanto MASLD como ERC comparten un entorno de disfunción endotelial, estrés oxidativo y reducción de la reserva vasodilatadora [12]. La acumulación de especies reactivas de oxígeno altera la señalización celular, daña el glicocálix vascular y favorece la vasoconstricción, la microinflamación y la lesión microvascular. En el riñón, esto se traduce en mayor vulnerabilidad glomerular y tubulointersticial; en el hígado, contribuye a perpetuar la progresión de la enfermedad esteatósica.

El daño oxidativo también se relaciona con la activación de vías intracelulares como NF-κB, proteína quinasa C y TGF-β, que actúan como puentes entre inflamación y fibrosis. Estas rutas, descritas ampliamente en el

contexto de la enfermedad renal metabólica, ayudan a explicar por qué la progresión puede mantenerse incluso cuando el deterioro clínico parece lento o silencioso [31].

5. Activación neurohormonal y fibrosis

La activación inapropiada del SRAA y del sistema nervioso simpático representa un mecanismo adicional de convergencia. En pacientes con obesidad, insulinorresistencia y MASLD, la activación del SRAA favorece la hipertensión intraglomerular, la retención de sodio, la inflamación y la fibrosis. Este proceso se ve reforzado por señales derivadas del tejido adiposo y por la alteración del metabolismo hepático [33,34].

A largo plazo, el resultado es una remodelación tisular progresiva tanto en el hígado como en el riñón. En el primero, ello se traduce en fibrosis hepática; en el segundo, en glomeruloesclerosis y fibrosis intersticial. El paralelismo biológico entre ambos órganos es uno de los argumentos más sólidos para considerar que MASLD y ERC forman parte de un mismo continuo patogénico [31].

6. Predisposición genética compartida

Aunque el entorno metabólico es determinante, también existe evidencia de susceptibilidad genética compartida. Variantes como *PNPLA3*, *TM6SF2* y *MBOAT7*, clásicamente asociadas con mayor severidad de MASLD, también se han relacionado con mayor vulnerabilidad renal. Este hallazgo refuerza la idea de que la conexión hígado-riñón no depende solo de la coexistencia de obesidad o diabetes, sino también de vías biológicas intrínsecas compartidas [31].

Evidencia clínica de la asociación entre MASLD y enfermedad renal crónica

La asociación entre enfermedad hepática y daño renal ha sido respaldada por estudios observacionales, revisiones narrativas y metaanálisis [6,15,35,36]. De manera consistente, los pacientes con MASLD muestran mayor probabilidad de presentar albuminuria, descenso del filtrado glomerular estimado y criterios de ERC en comparación con individuos sin esteatosis hepática. Esta relación se ha observado tanto en poblaciones con diabetes como en cohortes sin diabetes manifiesta, lo que sugiere que MASLD puede presentarse en pacientes con diferentes estadios de disfunción metabólica [22,36].

Un aspecto particularmente relevante es que el riesgo renal parece incrementarse a medida que aumenta la severidad metabólica y estructural del compromiso hepático [36]. Es decir, no todos los fenotipos de MASLD parecen comportarse igual. Los pacientes con mayor adiposidad visceral, peor perfil inflamatorio, mayor fibrosis hepática o coexistencia de diabetes e hipertensión constituyen un subgrupo con especial vulnerabilidad renal.

Desde el punto de vista clínico, esta asociación tiene dos implicaciones importantes. La primera es que la presencia de MASLD debería motivar una búsqueda más activa de lesión renal temprana, incluso cuando el paciente no haya desarrollado aún ERC manifiesta. La segunda es que la presencia de albuminuria o deterioro del filtrado glomerular en un paciente con disfunción metabólica obliga a considerar un espectro más amplio de enfermedad renal metabólica, que debe incluir la disfunción hepática [16]. A continuación, se presenta evidencia clínica que demuestra la relación entre ERC y MASLD (**tabla 1**).

La evidencia clínica disponible sugiere que la relación entre MASLD y ERC tiene implicaciones clínicas claras. En pacientes con MASLD, especialmente aquellos con obesidad, diabetes, hipertensión o mayor severidad hepática, debería considerarse la bús-

Tabla 1. Estudios observacionales sobre la asociación entre la enfermedad renal crónica (ERC) y la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD). Elaboración propia.

Autor	Diseño	Población	Desenlace	Hallazgo principal
Kwon *et al.* (22)	Cohorte retrospectiva (NHIS Corea)	169.707 pacientes con ERC	Falla renal (diálisis o trasplante)	MASLD asociada con mayor riesgo de progresión a falla renal (HR 1,146; IC95% 1,078–1,219); efecto más marcado en mujeres
Heo *et al.* (37)	Cohorte retrospectiva	214.145 adultos con función renal normal	ERC incidente (TFGe <60) y albuminuria	MASLD mostró mayor asociación con ERC (HR 1,21) que NAFLD; NAFLD-only no fue significativo; MASLD se asoció fuertemente con albuminuria (HR ~1,96)
Goh *et al.* (36)	Cohorte poblacional (NHANES)	20.516 adultos	Mortalidad global y cardiovascular	Fenotipo combinado MASLD (+)/ERC (+) con mayor mortalidad (HR 2,18); ERC principal determinante, MASLD amplifica riesgo
Gao *et al.* (38)	Cohorte prospectiva (Kailuan)	79.540 participantes sin ERC basal	ERC incidente (TFGe <60 o proteinuria)	Riesgo de ERC aumenta con severidad: leve (HR 1,06), moderada (HR 1,34), severa (HR 1,50); la remisión reduce el riesgo pero no lo normaliza en esteatosis moderada/severa
Yepes *et al.* (39)	Cohorte	64 pacientes	Presencia de fibrosis hepática significativa y cirrosis	Una alta prevalencia de fibrosis hepática significativa (17 %) en pacientes diabéticos con enfermedad renal crónica terminal en hemodiálisis, con más del 60 % de estos casos ya en estadio de cirrosis y sin diagnóstico previo.

queda sistemática de daño renal mediante la estimación del filtrado glomerular y la determinación de albuminuria. De forma recíproca, en pacientes con ERC de probable origen metabólico, resulta razonable incluir una evaluación hepática dirigida, dado que la MASLD puede coexistir de manera subclínica y aportar información pronóstica adicional. Este enfoque bidireccional permite una detección más temprana y una mejor estratificación del riesgo.

En cuanto a la evidencia local, en una cohorte de pacientes diabéticos con ERC terminal en hemodiálisis, se evidenció una prevalencia de fibrosis hepática significativa cercana al 17 %, con más de la mitad de los casos en estadio de cirrosis y sin diagnóstico previo, lo que pone de manifiesto una importante carga subclínica de enfermedad hepática en esta población. Los factores asociados incluyeron variables del eje cardiometabólico y vascular, como el índice de masa corporal, el control glucémico, el colesterol total y la presencia de enfermedad vascular, lo que refuerza el concepto de una fisiopatología compartida entre MASLD y la ERC avanzada. De manera relevante, herramientas no invasivas ampliamente utilizadas como los puntajes NAFLD y APRI mostraron un desempeño limitado en este contexto, lo que sugiere que la ERCT podría modificar la expresión clínica y los marcadores tra-

dicionales de enfermedad hepática. En conjunto, estos hallazgos respaldan la necesidad de estrategias de tamizaje dirigidas y una aproximación integrada del eje hígado-riñón en pacientes con disfunción metabólica avanzada [39].

Conclusiones

La relación entre la MASLD y la ERC representa mucho más que la coexistencia de dos enfermedades prevalentes y debe entenderse como la expresión de un continuo de disfunción metabólica sistémica, en el que convergen la resistencia a la insulina, la inflamación crónica de bajo grado, la lipotoxicidad, el estrés oxidativo, la activación neurohormonal y la progresión fibrótica. Bajo esta perspectiva, el hígado y el riñón no actúan como órganos independientes, sino como blancos simultáneos de una misma agresión biológica. Sin embargo, más allá de compartir mecanismos fisiopatológicos, existe una interacción bidireccional dinámica en la que el daño hepático puede exacerbar la lesión renal y, a su vez, la disfunción renal puede agravar el compromiso hepático, configurando un círculo vicioso de progresión orgánica.

La evidencia actual respalda que MASLD se asocia con mayor riesgo de albuminuria, deterioro del filtrado glomerular y progresión hacia ERC, incluso más allá de la influencia de la obesidad, la hipertensión o la diabetes. Este hallazgo tiene implicaciones prácticas claras: el paciente con MASLD debe ser considerado un individuo con potencial vulnerabilidad renal y, por tanto, candidato a una evaluación renal temprana y sistemática.

Reconocer esta interacción obliga a replantear el abordaje clínico tradicional. Más que tratar enfermedades, se impone una estrategia integrada, orientada al riesgo del síndrome cardiovascular-renal-hepático-metabólico global. En este escenario, la identificación precoz de alteraciones renales y el uso oportuno de intervenciones dirigidas a la raíz metabólica del problema pueden modificar de manera significativa la trayectoria clínica del paciente.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial

Las herramientas de inteligencia artificial se utilizaron como apoyo para la elaboración de las figuras 2 y 3. Los autores revisaron, editaron y validaron el contenido científico de todas las ilustraciones.

Referencias

1. **Mark PB, Stafford LK, Grams ME, Aalruz H, ElHafeez SA, Abdelgalil AA, et al.** Global, regional, and national burden of chronic kidney disease in adults, 1990–2023, and its attributable risk factors: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2023. The Lancet 2025;40:2461-2482. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)01853-7.
2. **Correa-Rotter R, Méndez-Durán A, Vallejos A, Rico-Fontalvo J, Cusumano AM, Rosa-Diez GJ, et al.** Unmet needs of CKD in Latin America: A Review from Expert Virtual Working Group. Kidney Int Rep 2023;8:954-967. https://doi.org/10.1016/j.ekir.2023.02.1082.
3. **Rico-Fontalvo J, Elbert A, Lorca E, Daza-Arnedo R, Castellaro C, Villavicencio V, et al.** Situación de la enfermedad renal crónica en América Latina, con énfasis en la enfermedad renal diabética: dificultades y desafíos. Nefro Latinoam 2025;22:31-40. https://doi.org/10.24875/nefro.m24000055.
4. **Cueto-Manzano AM, Carlino-Bauza MC, Ríos-Sarro PG, Vallejos AC, Martín CAZS, Zúñiga-Saravia EA, et al.** Kidney health programs in Latin America: Results of the SLANH survey 2024. Semin Nephrol 2025;45:151606. https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2025.151606.
5. **Calice-Silva V, Neyra JA, Ferreiro-Fuentes A, Singer-Wallbach Massai KK, Arruebo S, Bello AK, et al.** Capacity for the management of kidney failure in the International Society of Nephro-

logy Latin America region: report from the 2023 ISN Global Kidney Health Atlas (ISN-GKHA). Kidney Int Suppl 2024;13:43-56. https://doi.org/10.1016/j.kisu.2024.01.001.

6. **Zheng H, Sechi LA, Navarese EP, Casu G, Vidili G.** Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and cardiovascular risk: A comprehensive review. Cardiovasc Diabetol 2024;23:346.https://doi.org/10.1186/s12933-024-02434-5.
7. **Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al.** A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. Ann Hepatol 2024;29:101133. https://doi.org/10.1016/j.aohep.2023.101133.
8. **Fontalvo JR, Arnedo RD, Sarabia MR, Jiménez J, Montejo-Hernández J, Rodríguez-Yánez T, et al.** Metabolic kidney disease: A new concept in the interaction between obesity, prediabetes, diabetes and liver dysfunction. G Ital Nefrol 2026;43:2026-vol1. https://doi.org/10.69097/43-01-2026-06.
9. **Iturbe-Rey S, Maccali C, Arrese M, Aspichueta P, Oliveira CP, Castro RE, et al.** Lipotoxicity-driven metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). Atherosclerosis 2025;400:119053. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2024.119053.
10. **Ndumele CE, Neeland IJ, Tuttle KR, Chow SL, Mathew RO, Khan SS, et al.** A synopsis of the evidence for the science and clinical management of cardiovascular-kidney-metabolic (CKM) syndrome: A scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2023;148:1636-1664. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001186.
11. **Habibullah M, Jemmieh K, Ouda A, Haider MZ, Malki MI, Elzouki AN.** Metabolic-associated fatty liver disease: A selective review of pathogenesis, diagnostic approaches, and therapeutic strategies. Front Med 2024;11:1291501. https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1291501.
12. **Kuchay MS, Choudhary NS, Ramos-Molina B.** Pathophysiological underpinnings of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. Am J Physiol Cell Physiol 2025;328:C1637-C1666. https://doi.org/10.1152/ajpcell.00951.2024.
13. **Ibrahim MK, Simon TG, Rinella ME.** Extrahepatic outcomes of nonalcoholic fatty liver disease: nonhepatocellular cancers. Clin Liver Dis 2023;27:251-273. https://doi.org/10.1016/j.cld.2023.01.004.
14. **Hagström H, Kechagias S, Ekstedt M.** Risk for hepatic and extra-hepatic outcomes in nonalcoholic fatty liver disease. J Intern Med 2022;292:177-189. https://doi.org/10.1111/joim.13343.
15. **Sethasine S, Trakarnvanich T, Ruamtawee W, Treerasoradaj N, Susantitaphong P.** Association of noninvasive tests of liver fibrosis with chronic kidney disease in MASLD: A systematic review and meta-analysis. Sci Rep 2025;15:42681. https://doi.org/10.1038/s41598-025-26752-0.
16. **Agustanti N, Soetedjo NNM, Damara FA, Iryaningrum MR, Permana H, Bestari MB, et al.** The association between metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab Syndr 2023;17:102780. https://doi.org/10.1016/j.dsx.2023.102780.
17. **Theodorakis N, Nikolaou M.** From cardiovascular-kidney-metabolic syndrome to cardiovascular-renal-hepatic-metabolic syndrome: Proposing an expanded framework. Biomolecules 2025;15:213. https://doi.org/10.3390/biom15020213.
18. **Rico-Fontalvo J, Daza-Arnedo R, Rodríguez-Yanez T, Osorio W, Suarez-Romero B, Soto O, et al.** Obesidad y enfermedad renal crónica. Una mirada desde los mecanismos fisiopatológicos. REV SEN 2022;10:97-107. https://doi.org/10.56867/32.
19. **León-Román J, López-Martínez M, Esteves A, Ciudin A, Núñez-Delgado S, Álvarez T, et al.** Obesity-related kidney disease: A growing threat to renal health. Int J Mol Sci 2025;26:6641. https://doi.org/10.3390/ijms26146641.
20. **Rico-Fontalvo J, Daza-Arnedo R, Sarabia MR, Montejo-Hernández J, Rodríguez-Yánez T, Jiménez-Quintero J, et al.** Obesity and cardiorenal dysfunction: The impact of inflammation and lipotoxicity. Rev Co-

lomb Nefrol 2026;13:e1071. https://doi.org/10.22265/acnef.13.1.1071.

21. **Oshima M, Shimizu M, Yamanouchi M, Toyama T, Hara A, Furuichi K, et al.** Trajectories of kidney function in diabetes: A clinicopathological update. Nat Rev Nephrol 2021;17:740-750. https://doi.org/10.1038/s41581-021-00462-y.
22. **Kwon JK, Kim M, Lee J, Oh J ik, Koh JH, Kang MW, et al.** Association of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and kidney failure in the CKD population.Kidney Int Rep 2026;11:106414.https://doi.org/10.1016/j.ekir.2026.106414.
23. **Qu L, Jiao B.** The interplay between immune and metabolic pathways in kidney disease. Cells 2023;12:1584. https://doi.org/10.3390/cells12121584.
24. **Ndumele CE, Rangaswami J, Chow SL, Neeland IJ, Tuttle KR, Khan SS, et al.** Cardiovascular-kidney-metabolic health: A presidential advisory from the American. Circulation 2023;148:1606-1635. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001184.
25. **Bansal A, Chonchol M.** Metabolic dysfunction-associated kidney disease: Pathogenesis and clinical manifestations. Kidney Int 2025;108:194-200. https://doi.org/10.1016/j.kint.2025.01.044.
26. **Massy ZA, Drueke TB.** Combination of cardiovascular, kidney, and metabolic diseases in a syndrome named cardiovascular-kidney-metabolic, with new risk prediction equations. Kidney Int Rep 2024;9:2608-2618. https://doi.org/10.1016/j.ekir.2024.05.033.
27. **Ibrahim R, Patel D, Pham HN, Abdelnabi M, Pathangey G, Motairek I, et al.** Historical redlining and cardio-kidney-metabolic disease risk factors, prevalence, and outcomes: A scoping review. JACC Adv 2025;4:101830.https://doi.org/10.1016/j.jacadv.2025.101830.
28. **Ismail B, Nabilou P, Gluud LL, Møller S.** Cardiovascular implications of MASLD: overview of the evidence. Scand J Gastroenterol 2025;60:910-918. https://doi.org/10.1080/00365521.2025.2536585.
29. **Sandireddy R, Sakthivel S, Gupta P, Behari J, Tripathi M, Singh BK.** Systemic impacts of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) and metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH) on heart, muscle, and kidney related diseases. Front Cell Dev Biol 2024;12:1433857. https://doi.org/10.3389/fcell.2024.1433857.
30. **Sriperumbuduri S, Saravanan PB, Gupta G, Sanyal A.** The metabolic dysfunction–associated steatotic liver disease–CKD axis: intersecting pathways and opportunities for early intervention. Kidney Int Rep 2025;11:103757. https://doi.org/10.1016/j.ekir.2025.103757.
31. **Kyhl LK, Nordestgaard BG, Tybjærg-Hansen A, Nielsen SF.** Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, cardiometabolic risk factors, and cardiovascular disease. Atherosclerosis 2025;411:120551. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2025.120551.
32. **Ren L, Cui H, Wang Y, Ju F, Cai Y, Gang X, et al.** The role of lipotoxicity in kidney disease: From molecular mechanisms to therapeutic prospects. Biomed Pharmacother 2023;161:114465. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114465.
33. **Tsioufis C, Tatsis I, Thomopoulos C, Wilcox C, Palm F, Kordalis A, et al.** Effects of hypertension, diabetes mellitus, obesity and other factors on kidney haemodynamics. Curr Vasc Pharmacol 2014;12:537-548. https://doi.org/10.2174/1570161112031405181737 00.
34. **Rüster C, Wolf G.** The Role of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Obesity-Related Renal Diseases. Semin Nephrol 2013;33:44-53. https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2012.12.002.
35. **Godoy-Matos AF, Valério CM, Júnior WSS, de Araujo-Neto JM, Sposito AC, Suassuna JHR.** CARDIAL-MS (CArdio-Renal-DIAbetes-Liver-Metabolic Syndrome): a new proposition for an integrated multisystem metabolic disease. Diabetol Metab Syndr 2025;17:218. https://doi.org/10.1186/s13098-025-01796-4.
36. **Goh RSJ, Koh J, Intaran MAU, Chin Y, Kong G, Chong B, et al.** Population-based study on the coexistence of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and chronic kidney disease Am Heart Assoc 2025;14:e041834. https://doi.org/10.1161/JAHA.125.041834.

37. **Heo JH, Lee MY, Kim SH, Zheng MH, Byrne CD, Targher G, et al.** Comparative associations of non-alcoholic fatty liver disease and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease with risk of incident chronic kidney disease: a cohort study. Hepatobiliary Surg Nutr 2024;13:801-813. https://doi.org/10.21037/hbsn-23-558.
38. **Gao J, Li Y, Zhang Y, Zhan X, Tian X, Li J, et al.** Severity and remission of metabolic dysfunction–Associated fatty/steatotic liver disease with chronic kidney disease occurrence. J Am Heart Assoc 2024;13:e032604. https://doi.org/10.1161/JAHA.123.032604.
39. **Yepes-Barreto I, Romero D, Coronado-Daza J.** Risk factors for liver fibrosis in diabetic patients with end-stage renal disease. Rev Colomb Gastroenterol 2023;38:278–89. https://doi.org/10.22516/25007440.1061.

Artículo de revisión

Colestasis intrahepática del embarazo: de la fisiopatología al tratamiento

Intrahepatic cholestasis of pregnancy: From pathophysiology to treatment

María Auxiliadora Ospino-Rodríguez[1], *Marco Antonio Luján-Ramos*[2]

Resumen

La colestasis intrahepática del embarazo es una entidad frecuente, aunque probablemente subdiagnosticada en nuestro medio debido al desconocimiento de la enfermedad y a la variabilidad de sus manifestaciones clínicas. Se caracteriza principalmente por prurito y elevación de ácidos biliares. Aunque su etiología no se encuentra completamente esclarecida, cada vez existen más teorías sobre los mecanismos implicados en su desarrollo, lo que podría ampliar futuras posibilidades terapéuticas. Su reconocimiento oportuno es fundamental debido al impacto que puede generar sobre el binomio materno-fetal. La presente revisión ofrece un resumen práctico y actualizado de esta entidad, con el propósito de favorecer el diagnóstico temprano, la identificación de los principales diagnósticos diferenciales y la aplicación de estrategias terapéuticas basadas en las guías de manejo más recientes.

Palabras clave: colestasis intrahepática del embarazo, ácidos biliares, proteínas de transporte, genes, prurito, ácido ursodesoxicólico.

Abstract

Intrahepatic cholestasis of pregnancy is a common condition, although it is likely underdiagnosed in our setting due to limited awareness of the disease and the variability of its clinical presentation. It is mainly characterized by pruritus and elevated bile acids. Although its etiology has not been fully elucidated, increasing evidence regarding the mechanisms involved in its development may broaden future therapeutic possibilities. Early recognition is essential because of its potential impact on both maternal and fetal outcomes. This review provides a practical and updated overview of the condition, aiming to promote early diagnosis, facilitate the identification of the main differential diagnoses, and support the implementation of therapeutic strategies based on the most recent management guidelines.

Keywords: intrahepatic cholestasis of pregnancy, bile acids, transport proteins, genes, pruritus, ursodeoxycholic acid.

[1] Médica, Especialista en Medicina Interna, Universidad Simón Bolívar. Barranquilla, Colombia.

[2] Médico, Especialista en Medicina Interna, Especialista en Hepatología Clínica, Clínica de la Costa. Barranquilla, Colombia.

Conflicto de intereses: los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.
Hepatología 2026;7:196-207. https://doi.org/10.59093/27112330.178.
Asociación Colombiana de Hepatología, 2026.
Recibido el 1 de mayo de 2025; aceptado el 15 de julio de 2026.

Introducción

La colestasis intrahepática del embarazo (CIE) es una enfermedad hepática específica de la gestación asociada a la presencia de prurito palmoplantar de predominio nocturno, con elevación de los niveles de ácidos biliares (AB) y/o aminotransferasas séricas, en ausencia de otras causas que expliquen el cuadro clínico. Por lo general, se desarrolla durante el segundo o tercer trimestre de embarazo y se resuelve espontáneamente después del parto [1]; aunque la mayoría de los casos ocurre en etapas avanzadas de la gestación, se han descrito casos de presentación desde el primer trimestre [2,3].

La CIE del embarazo es reconocida como la enfermedad hepática más frecuente relacionada con la gestación [4]. Un metaanálisis reciente, que incluyó más de 42 millones de embarazadas y 302 estudios, estimó una incidencia global agrupada del 2,9 % (IC95%: 2,5-3,3) [5]; sin embargo, en algunas poblaciones suramericanas, como los indios araucanos de Chile y Bolivia, la incidencia puede alcanzar hasta el 15 % [6]. Asimismo, los países en vías de desarrollo y aquellos con menores ingresos reportan incidencias más elevadas en comparación con países desarrollados [5,7]. Las diferencias observadas entre regiones podrían explicarse por factores genéticos, ambientales, criterios diagnósticos variados y limitaciones en el acceso a los sistemas de salud y a pruebas diagnósticas especializadas [8].

No se encontraron estudios epidemiológicos amplios realizados en Latinoamérica que describan la prevalencia general de la CIE. Lo más cercano en Colombia es un estudio de cohorte retrospectivo realizado entre enero de 2010 y junio de 2016 en la Clínica Universitaria Bolivariana de Medellín, donde se incluyeron 271 pacientes, de las cuales 134 tenían CIE y 137 conformaban el grupo control. Se reportó una mediana de edad de presentación de 29 años y una mayor frecuencia en embarazos múltiples. Entre las principales complicaciones maternas y perinatales se destacó la inducción de trabajo de parto pretérmino [9].

Los principales factores de riesgo asociados de forma independiente incluyen antecedentes familiares de CIE, embarazos múltiples, índice de masa corporal (IMC) elevado en el momento del parto (25±2 - 27±2), trastornos hipertensivos del embarazo, diabetes gestacional, hiperlipidemia e infección por el virus de la hepatitis C (VHC), la cual ha mostrado una asociación significativa con el desarrollo de CIE y otras enfermedades hepatobiliares durante la gestación [10,23].

El objetivo de esta revisión es ofrecer una síntesis clara y actualizada de la patología, con el fin de promover el diagnóstico oportuno, identificar los principales diagnósticos diferenciales e instaurar tratamientos de acuerdo con las guías de manejo más recientes. La relevancia clínica de esta entidad radica en su impacto sobre la calidad de vida materna y en su asociación con desenlaces fetales adversos, incluyendo parto pretérmino, sufrimiento fetal y muerte fetal intrauterina.

Etiología

Su etiología no está del todo clara; se sabe que es multifactorial y resulta de la interacción entre factores genéticos, hormonales y ambientales.

Factores genéticos

Estos se relacionan con alteraciones en los genes que codifican las proteínas de transporte canalicular, conocidas como BSEP y MDR3 [11,12,13,14]. El gen codificador de la BSEP, responsable del transporte de

ácidos biliares, es el *ABCB11*; mientras que el gen codificador de la MDR3, encargada de transportar la fosfatidilcolina, es el *ABCB4* [15,16]. Estas alteraciones favorecen la acumulación intrahepática de ácidos biliares y el desarrollo de colestasis.

Factores hormonales

La enfermedad se presenta, por lo general, a partir del segundo trimestre del embarazo, momento en que los niveles de estrógeno y progesterona alcanzan su punto máximo, y con mayor frecuencia en embarazos gemelares, caracterizados por concentraciones séricas elevadas [17,18]; así como después de hiperestimulación ovárica [19,20,21]. Esto se explica porque estas hormonas son metabolizadas a nivel hepático, y el exceso de metabolitos de estrógeno altera la función de las proteínas de transporte canalicular, siendo el principal el estradiol-17β-D-glucurónido. Este mecanismo podría explicar por qué el embarazo es un estado potencialmente colestásico, el mayor riesgo de recurrencia en gestaciones posteriores y la mayor frecuencia de la enfermedad en embarazos múltiples [22].

Enfermedades hepáticas subyacentes

La CIE puede coexistir con enfermedades hepatobiliares previas o no diagnosticadas, entre ellas hepatitis C crónica, enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica y colestasis hereditarias. En algunos casos, la gestación actúa como desencadenante clínico de trastornos hepáticos subyacentes previamente silentes [23].

Fisiopatología

Los niveles elevados de ácidos biliares inducen daño hepático citotóxico, estrés oxidativo, daño mitocondrial y activación del inflamasoma, lo que conlleva a inflamación o fibrosis [24]. En el cuerpo humano se producen diferentes tipos de ácidos biliares: primarios, como el ácido cólico y el ácido quenodesoxicólico; secundarios, como el ácido litocólico y el ácido desoxicólico; y terciarios, como el ácido ursodesoxicólico y el ácido hiodesoxicólico.

Los primarios se sintetizan a nivel hepático por catabolismo del colesterol; aproximadamente 500 mg de colesterol al día se convierten en ácidos biliares mediante un proceso mediado por la colesterol 7 alfa-hidroxilasa, una enzima perteneciente a la familia del citocromo P450 [25]. Posteriormente, estos ácidos biliares primarios se conjugan con glicina o taurina (relación 3:1), perdiendo así la capacidad de atravesar libremente las membranas celulares.

Los ácidos biliares conjugados son transportados hacia los conductos biliares mediante un transportador dependiente de ATP denominado bomba exportadora de sales biliares (BSEP), producto del gen *ABCB11*, que solo transporta ácidos biliares conjugados. Los ácidos biliares son el componente principal de la bilis y su concentración puede ser hasta 1.000 veces mayor en la bilis que en el hepatocito.

Otro componente importante de la bilis es la fosfatidilcolina, trasportada hacia el conducto biliar mediante la proteína de resistencia a múltiples fármacos MDR3, también dependiente de energía y codificada por el gen *ABCB4* [26]. La principal función de la fosfatidilcolina es proteger el epitelio que recubre los conductos biliares contra los efectos nocivos de los ácidos biliares, permitiendo su secreción sin ocasionar daño celular.

La bilis se almacena en la vesícula biliar y, bajo el estímulo de la colecistoquinina, es liberada hacia el intestino delgado, donde emulsifica las grasas y vitaminas liposolubles. Posteriormente, bajo la influencia de

flora bacteriana anaerobia intestinal, se forman los ácidos biliares secundarios y, a nivel hepatointestinal se forman en menor proporción, los terciarios [27].

Los ácidos biliares cumplen cuatro funciones principales [25,28]: emulsificación de las grasas, absorción de vitaminas liposolubles, eliminación del exceso de colesterol, y prevención de la precipitación del colesterol en la vesícula biliar. Durante un embarazo normal hay un ligero aumento de los ácidos biliares a medida que avanza la gestación. Se ha descrito que los ácidos biliares secundarios no aumentan significativamente, mientras que los primarios, especialmente el ácido quenodesoxicólico, pueden elevarse considerablemente alrededor del momento del parto (incluso duplicarse), sin mostrar un cambio significativo del ácido cólico (proporción 2:1 o 3:1) [29].

Asimismo, se ha descrito la hipercolanemia asintomática del embarazo, caracterizada por la elevación de ácidos biliares, principalmente a expensas del ácido cólico, sin cambios en los niveles de ácido quenodesoxicólico y en ausencia de síntomas clínicos o alteraciones paraclínicas. Solo entre el 2 % a 3 % de estas pacientes desarrollan colestasis en el segundo trimestre de embarazo [30]. La figura 1 resume los principales mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo de la colestasis intrahepática del embarazo.

Manifestaciones clínicas

El cuadro clínico de la CIE se caracteriza por la presencia de prurito, que constituye el síntoma predominante y, con frecuencia, el único hallazgo clínico [31]. Este prurito suele localizarse en las palmas de las manos y las plantas de los pies, aunque también puede extenderse a la pared abdominal y la región dorsal. Generalmente, se intensifica durante la noche y aumenta en severidad a medida que progresa la gestación. En menor proporción, las pacientes pueden presentar coluria, esteatorrea o ictericia; mientras que síntomas como dolor abdominal, malestar general, fatiga o insomnio no forman parte del espectro clínico típico de esta entidad [31].

Clasificación

La clasificación de la CIE se realiza según los niveles séricos de ácidos biliares. Se considera leve cuando los valores son menores de 40 µmol/L, moderada entre 41 y 99 µmol/L, y severa cuando superan los 100 µmol/L [32]. Esta categorización tiene relevancia clínica, dado que niveles persistentemente elevados se han asociado con un mayor riesgo de desenlaces fetales adversos.

Diagnóstico

El diagnóstico de la CIE se fundamenta en la presencia de prurito en una gestante y la confirmación mediante la determinación de niveles séricos de ácidos biliares, acompañados o no de alteraciones en las pruebas de función hepática [31]. En la mayoría de los casos, el examen físico resulta completamente normal. Sin embargo, pueden observarse lesiones cutáneas secundarias al rascado, principalmente escoriaciones o, en casos más avanzados, lesiones de tipo prúrigo nodular [31]. En casos de presentación atípica o cuando la sospecha clínica es baja, es necesario considerar diagnósticos diferenciales, aunque no suele ser preciso realizar estudios de imagen de forma rutinaria.

Esquema diagnóstico

Sospecha clínica

La CIE debe sospecharse por la presencia de prurito en mujeres embarazadas durante el segundo y el tercer trimestre. Aunque las zonas clásicamente afectadas son las

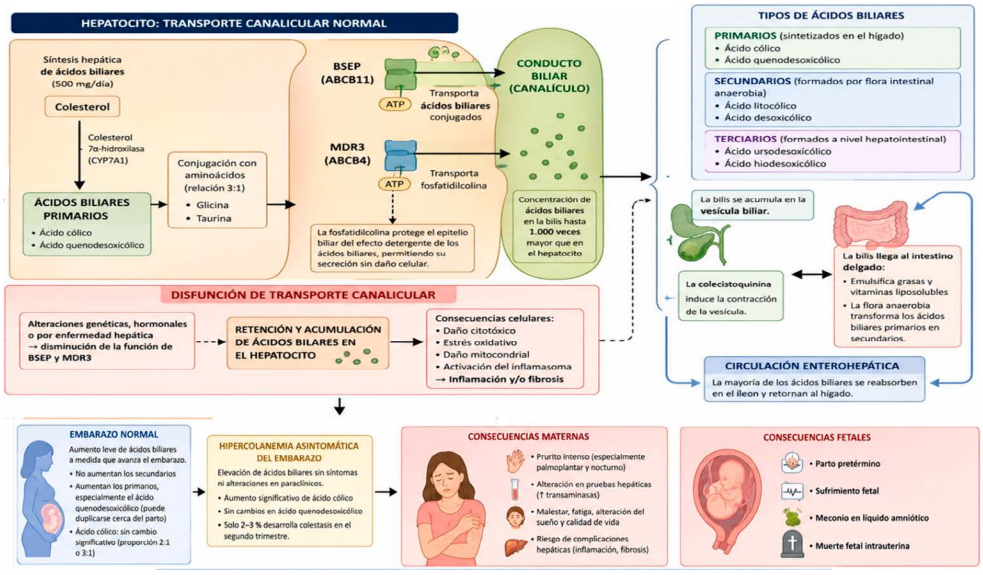


Figura 1. Fisiopatología simplificada de la colestasis intrahepática del embarazo. La interacción entre factores genéticos, hormonales y hepatobiliares favorece la disfunción del transporte canalicular hepatocitario, con acumulación de ácidos biliares y aparición de complicaciones maternas y fetales. Elaboración propia con apoyo de herramientas de inteligencia artificial.

palmas de las manos y las plantas de los pies, el prurito puede presentarse en cualquier parte del cuerpo. Inicialmente no suelen existir lesiones cutáneas primarias; sin embargo, pueden desarrollarse cambios cutáneos secundarios, tipo escoriaciones o nódulos de prúrigo por el rascado.

El prurito a menudo precede los cambios bioquímicos, por lo que, en una paciente con sospecha clínica y ácidos biliares normales, lo más recomendable es repetirlos en 1 a 2 semanas; sin embargo, cuando la sospecha diagnóstica es alta, puede ser necesario repetirlos en un intervalo menor, ya que se han reportado incrementos significativos en menos de 36 horas [33,34].

Evaluación bioquímica

El siguiente paso consiste en realizar un análisis de ácidos biliares séricos y pruebas de perfil hepático [35]. Puede observarse elevación de uno o ambos parámetros. Un valor sérico de ácidos biliares superior a 10 µmol/L es diagnóstico de CIE [36]. Se debe tener en cuenta que los ácidos biliares pueden ser discretamente más elevados en estado posprandial, por lo que se prefiere tomar muestras sin ayuno para minimizar el riesgo de falsos negativos [32,37].

Diagnóstico diferencial

No es necesario realizar un cribado a todas las pacientes con sospecha de CIE para descartar diagnósticos diferenciales si la paciente cursa con prurito y elevación de ácidos biliares. Solo es necesario en los casos de presentación clínica atípica, resistencia al tratamiento o presencia de pruebas de función hepática persistentemente alteradas en posparto [38]. Las aminotransferasas, por su parte, pueden encontrarse entre 2 y

30 veces por encima de lo normal en un subconjunto de pacientes, pero no son necesarias para el diagnóstico ni tienen valor pronóstico significativo [31,39].

En este punto, es de suma importancia descartar entre los principales diagnósticos diferenciales, según el prurito se asocie con ácidos biliares normales o elevados (**figura 2**):

- Prurito dermatológico: secundario a reacción medicamentosa, urticaria, xerosis, pénfigo, entre otras.

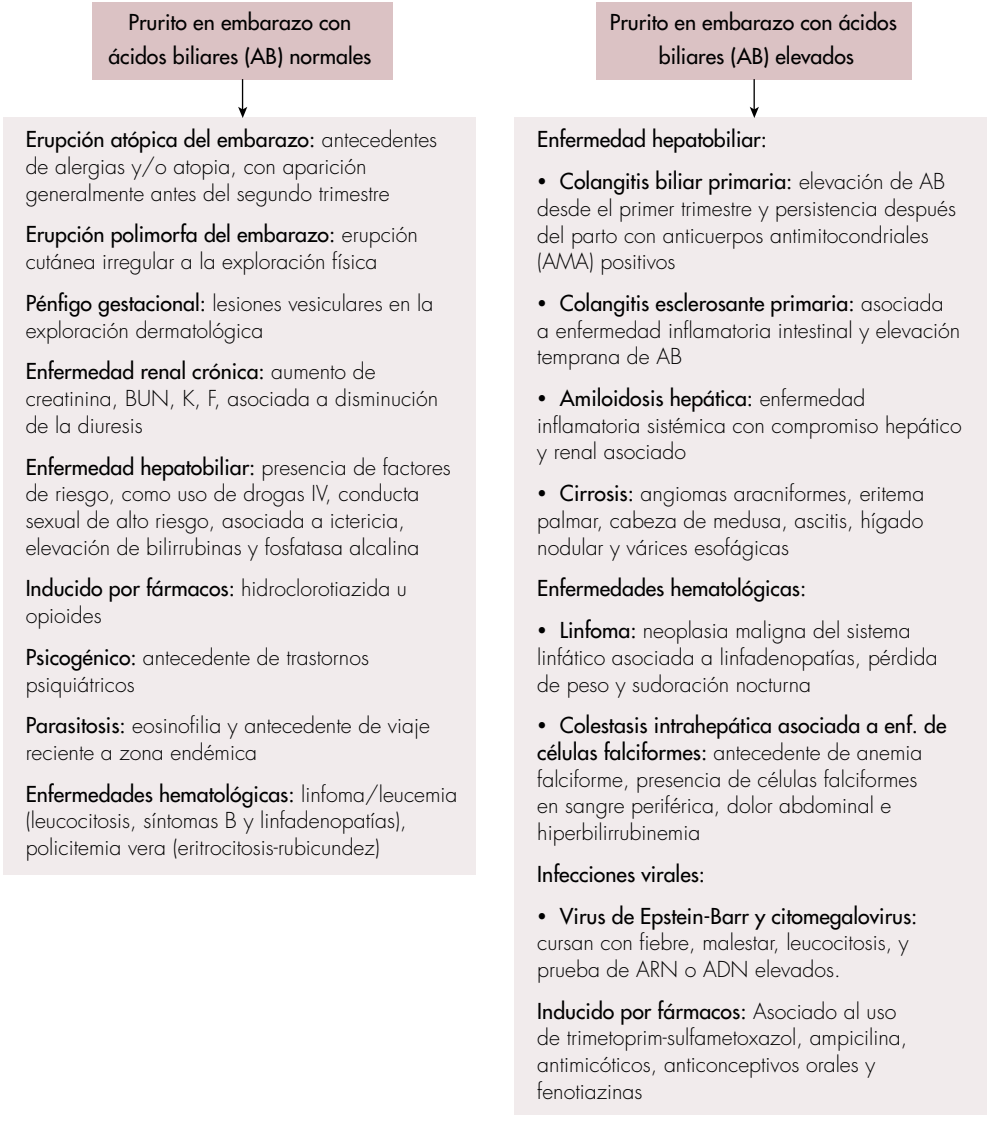


Figura 2. Diagnóstico diferencial de la colestasis intrahepática del embarazo (CIE) según la asociación del prurito con niveles normales o elevados de ácidos biliares (AB). Tomado y adaptado de [40,41,42].

- Síndrome colestásico: prurito asociado a ictericia, que amerita la realización de ecografía hepatobiliar.
- Enfermedades hepáticas infecciosas o autoinmunes: prurito con bioquímica hepática alterada, siendo importante descartar hepatitis B, hepatitis C y citomegalovirus, entre otras.
- Trastornos vasculares del embarazo: preeclampsia y síndrome de HELLP (en los cuales el prurito generalmente no está presente).

La figura 2 resume el enfoque diagnóstico recomendado para la CIE.

Tratamiento

El manejo de la CIE se fundamenta principalmente en las recomendaciones de la guía del *American College of Gastroenterology* (ACG, 2016) y de la *European Association for the Study of the Liver* (EASL, 2023). Adicionalmente, la *American Gastroenterological Association* (AGA) publicó en 2024 una actualización de práctica clínica (*Clinical Practice Update*) con recomendaciones prácticas sobre diagnóstico y manejo de las enfermedades gastrointestinales y hepáticas relacionadas con el embarazo [43-45]. En la figura 3 se resumen las principales recomendaciones terapéuticas y estrategias de seguimiento propuestas por estas sociedades científicas.

Manejo posparto

En términos generales, el pronóstico de la CIE es favorable. La lactancia materna se puede realizar a libre demanda. Se debe realizar control paraclínico dentro de las primeras 48 horas posteriores al parto. Los valores séricos de ácidos biliares empiezan a disminuir después de la primera semana posparto y pueden mantenerse alterados, al igual que las pruebas del perfil hepático, hasta seis u ocho semanas posparto [46,47,48].

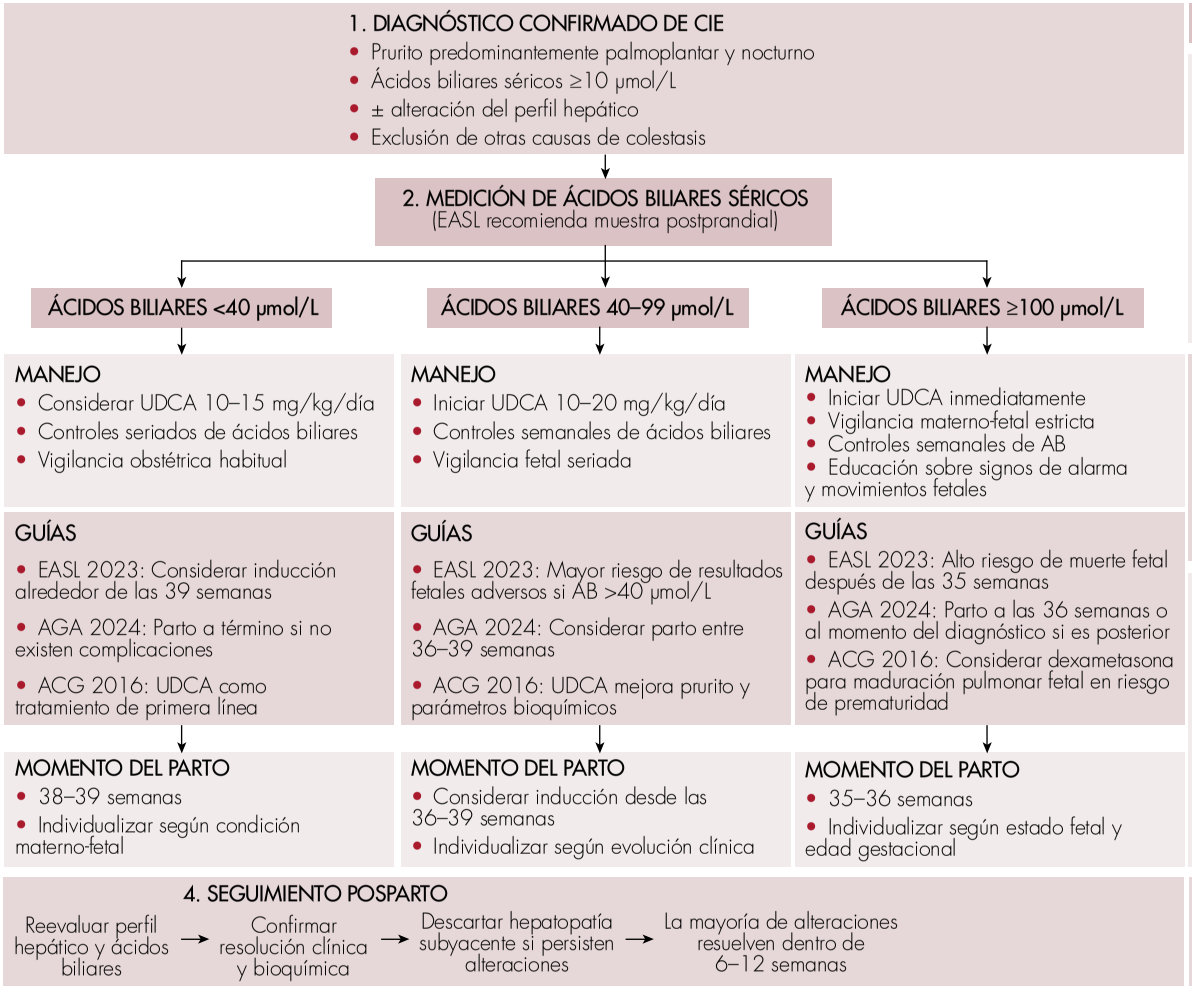
Repercusiones maternas

En pacientes con antecedente de CIE, el riesgo de desarrollar colangitis biliar primaria (CBP) es relativamente alto. Un estudio poblacional realizado en Suecia reportó que 3 de 10.067 pacientes con CIE desarrollaron CBP, en comparación con 5 de 94.863 pacientes del grupo control; sin embargo, no se tienen claros los mecanismos implicados [49].

Asimismo, se ha descrito una relación entre CIE y diversas enfermedades hepatobiliares, como hepatitis C, colecistitis y colelitiasis, aunque la causa de esta asociación permanece incierta. En algunos casos, los trastornos hepáticos crónicos podrían estar siendo diagnosticados durante el embarazo como una CIE, lo que sugiere que esta condición puede ser un indicador de enfermedades más graves, previamente no diagnosticadas, para las que ya existe un tratamiento [50]. Por esta razón, se recomienda realizar pruebas de hepatitis C a toda mujer embarazada con hallazgos sugestivos de CIE [51].

Conclusión

La colestasis intrahepática del embarazo es una patología frecuente y con importante impacto negativo sobre el binomio materno-fetal, siendo este de mayor relevancia en el feto. Su principal síntoma es prurito, pero no es patognomónico de esta enfermedad, de ahí la importancia de una buena anamnesis y examen físico. Es de suma importancia la determinación de niveles de ácidos biliares y bioquímica hepática para la confirmación diagnóstica y el inicio oportuno del tratamiento ya que, según los valores de ácidos biliares y la semana de gestación, se define la mejor conducta terapéutica para la paciente. El



3. RECOMENDACIONES GENERALES

EASL 2023

- Controles de AB semanalmente desde las 32 semanas
- No se recomienda seguimiento rutinario de bilirrubina ni transaminasas para predicción fetal
- Los trastornos bioquímicos suelen resolverse en los primeros 3 meses posparto
- Tomar muestra de AB después de comer (pueden incrementarse 2 a 3 veces después de la comida)

ACG 2016

- UDCA (10–15 mg/kg/día) es el tratamiento de primera línea
- UDCA más eficaz que colestiramina o dexametasona para el control del prurito
- Dexametasona puede utilizarse para promover la madurez pulmonar fetal ante la mayor tasa de prematuridad

AGA 2024

- Fosfatasa alcalina puede estar levemente elevada; aminotransferasas hasta 10–20 veces el valor normal; bilirrubina total <6 mg/dL
- Mayor riesgo de muerte fetal cuando AB >100 µmol/L: recomiendan parto temprano
- El prurito debe mejorar dentro de las 6 semanas posteriores al parto; si no ocurre, realizar estudios adicionales para descartar patologías crónicas asociadas

TERAPIAS NO RECOMENDADAS DE RUTINA

Se tiene poca evidencia sobre los efectos y uso de rifampicina, colestiramina o carbón activado para control del prurito

Figura 3. Algoritmo simplificado para el manejo de la colestasis intrahepática del embarazo (CIE) basado en recomendaciones de la EASL 2023, ACG 2016 y AGA *Clinical Practice Update* 2024. AB: ácidos biliares; UDCA: ácido ursodesoxicólico. Tomado y adaptado de [43,44,45].

tratamiento de elección (*gold standard*) es el ácido ursodesoxicólico, además de la planificación del parto temprano según la semana gestacional. Asimismo, una vez concluido el embarazo, se debe realizar un monitoreo clínico y paraclínico continuo tanto de la madre como del feto. Este es indispensable debido a reportes de casos con aparición posterior de colangitis biliar primaria. Por último, la implementación de algoritmos diagnósticos y terapéuticos basados en evidencia, junto con un seguimiento multidisciplinario oportuno, podría contribuir a disminuir las complicaciones maternofetales asociadas con esta entidad.

Referencias

1. **Toro LG, Correa EM, Calle LF, Ocampo A, Vélez SM.** Enfermedades hepáticas y embarazo. Rev Col Gastroenterol 2019;34:385-398. https://doi.org/10.22516/25007440.367.
2. **Salame AA, Jaffal MJ, Mouanness MA, Nasser Eddin AR, Ghulmiyyah LM.** Unexplained first trimester intrahepatic cholestasis of pregnancy: A case report and literature review. Case Rep Obstet Gynecol 2019;2019:4980610. https://doi.org/10.1155/2019/4980610.
3. **Stulic M, Culafic D, Boricic I, Stojkovic-Lalosevic M, Pejic N, Jankovic G, Milovanovic T, Culafic-Vojinovic V, Vlaisavljevic Z, Culafic M.** Intrahepatic cholestasis of pregnancy: A case study of the rare onset in the first trimester. Medicina 2019;55:454. https://doi.org/10.3390/medicina55080454.
4. **Vierling JM, Stribling RJ**. Clinical Updates in Women's Health Care Summary: Liver disease: Reproductive considerations. Obstet Gynecol 2017;129:236. https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001858.
5. **Jamshidi-Kerachi A, Shahlaee MA, Habibi P, Dehdari-Ebrahimi N, Ala M, Sadeghi A.** Global and regional incidence of intrahepatic cholestasis of pregnancy: A systematic review and meta-analysis. BMC Med 2025;23:129. https://doi.org/10.1186/s12916-025-03935-0.
6. **Gurung V, Middleton P, Milan SJ, Hague W, Thornton JG.** Interventions for treating cholestasis in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2013;2013:CD000493. https://doi.org/10.1002/14651858.CD000493.
7. **Contreras-Vidal C, Wichmann-Pérez I, Carvajal-Cabrera J**. Evaluación retrospectiva de la colestasia intrahepática del embarazo en chile: baja mortalidad y alta prematuridad. Rev Chil Obstet Ginecol 2024;89:259-264. https://doi.org/10.24875/RECHOG.23000152.
8. **Sadeghi A.** Global incidence of intrahepatic cholestasis of pregnancy: A protocol for systematic review and meta-analysis. Health Sci Rep 2024;7:e1901. https://doi.org/10.1002/hsr2.1901.
9. **Palacios-Llorente MA, Ramírez-Sierra L, Campo-Campo MN, Sanín-Blair JE, Echavarría-Restrepo LG, Parra-Rodas LM, et al.** Colestasis intrahepática del embarazo: implicaciones maternas y perinatales. Ginecol Obstet Méx 2019; 87: 567-575. https://doi.org/10.24245/gom.v87i9.3070.
10. **Li P, Jiang Y, Xie M, You Y.** Factors associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy and its influence on maternal and infant outcomes. Medicine 2023;102:e32586. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000032586.
11. **Dixon PH, Weerasekera N, Linton KJ, Donaldson O, Chambers J, Egginton E, Weaver J, Nelson-Piercy C, de Swiet M, Warnes G, Elias E, Higgins CF, Johnston DG, McCarthy MI, Williamson C.** Heterozygous MDR3 missense mutation associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy: evidence for a defect in protein trafficking. Hum Mol Genet 2000;9:1209-1217. https://doi.org/10.1093/hmg/9.8.1209.
12. **Floreani A, Carderi I, Paternoster D, Soardo G, Azzaroli F, Esposito W, Variola A, Tom-**

masi AM, Marchesoni D, Braghin C, Mazzella G. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: three novel MDR3 gene mutations. Aliment Pharmacol Ther. 2006;23:1649-1653. https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.02869.x.

13. Müllenbach R, Linton KJ, Wiltshire S, Weerasekera N, Chambers J, Elias E, Higgins CF, Johnston DG, McCarthy MI, Williamson C. ABCB4 gene sequence variation in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. J Med Genet 2003;40:e70. https://doi.org/10.1136/jmg.40.5.e70.
14. Wasmuth HE, Glantz A, Keppeler H, Simon E, Bartz C, Rath W, Mattsson LA, Marschall HU, Lammert F. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: the severe form is associated with common variants of the hepatobiliary phospholipid transporter ABCB4 gene. Gut 2007;56:265-270. https://doi.org/10.1136/gut.2006.092742.
15. Gonzalez A, Fant C, Waks A, Le T, Steller JG. Early-onset intrahepatic cholestasis of pregnancy resulting from a genetic mutation: A case report. Case Rep Womens Health 2025;46:e00714. https://doi.org/10.1016/j.crwh.2025.e00714.
16. Dixon PH, Wadsworth CA, Chambers J, Donnelly J, Cooley S, Buckley R, et al. An expanded role for heterozygous mutations of ABCB4, ABCB11, ATP8B1, ABCC2 and TJP2 in intrahepatic cholestasis of pregnancy. Sci Rep 2017;7:11823. https://doi.org/10.1038/s41598-017-11626-x.
17. Shan D, Hu Y, Qiu P, Mathew BS, Chen Y, Li H, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy in women with twin pregnancy. Twin Res Hum Genet 2016;19:697-707. https://doi.org/10.1017/thg.2016.74.
18. Reyes H, Simon FR. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: An estrogen-related disease. Semin Liver Dis 1993;13:289-301. https://doi.org/10.1055/s-2007-1007357.
19. Mutlu MF, Aslan K, Guler I, Mutlu I, Erdem M, Bozkurt N, Erdem A. Two cases of first onset intrahepatic cholestasis of pregnancy associated with moderate ovarian hyperstimulation syndrome after IVF treatment and review of the literature. J Obstet Gynaecol 2017;37:547-549. https://doi.org/10.1080/01443615.2017.1286302.
20. Zamah AM, El-Sayed YY, Milki AA. Two cases of cholestasis in the first trimester of pregnancy after ovarian hyperstimulation. Fertil Steril 2008;90:1202.e7-1202.e10. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.08.072.
21. Marin L, Ambrosini G, Nuzzi L, Buzzaccarini G, Esposito F, Capobianco G, Chiantera V, Laganà AS, Andrisani A. Intrahepatic cholestasis of pregnancy after ovarian hyperstimulation syndrome with wild-type ABCB4 gene: A peculiar case and literature review. BMC Womens Health 2023;23:316. https://doi.org/10.1186/s12905-023-02471-4.
22. Kondrackiene J, Kupcinskas L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy-Current achievements and unsolved problems. World J Gastroenterol 2008;14:5781-5788. https://doi.org/10.3748/wjg.14.5781.
23. Marschall HU, Wikström Shemer E, Ludvigsson JF, Stephansson O. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated hepatobiliary disease: A population-based cohort study. Hepatology 2013;58:1385-1391. https://doi.org/10.1002/hep.26444.
24. Elliott EI, Sutterwala FS. Initiation and perpetuation of NLRP3 inflammasome activation and assembly. Immunol Rev 2015;265:35-52. https://doi.org/10.1111/imr.12286.
25. Shulpekova Y, Zharkova M, Tkachenko P, Tikhonov I, Stepanov A, Synitsyna A, et al. The role of bile acids in the human body and in the development of diseases. Molecules 2022;27:3401. https://doi.org/10.3390/molecules27113401.
26. Boyer JL, Soroka CJ. Bile formation and secretion: An update. J Hepatol 2021;75:190-201. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.02.011.
27. Grüner N, Mattner J. Bile acids and microbiota: Multifaceted and versatile regulators of the liver–gut axis. Int J Mol Sci 2021;22:1397. https://doi.org/10.3390/ijms22031397.
28. Hylemon PB, Zhou H, Pandak WM, Ren S, Gil G, Dent P. Bile acids as regulatory molecules. J Lipid Res 2009;50:1509-1520. https://doi.org/10.1194/jlr.R900007-JLR200.
29. Heikkinen J, Maentausta O, Ylostalo P, Janne O. Changes in serum bile acid concentrations during

normal pregnancy, in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy and in pregnant women with itching. BJOG 1981;88:240-245. https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1981.tb00975.x.

30. **He Y, Zhang X, Shao Y, Xu B, Cui Y, Chen X, Chen H, Luo C, Ding M.** Recognition of asymptomatic hypercholanemia of pregnancy: Different clinical features, fetal outcomes and bile acids metabolism from intrahepatic cholestasis of pregnancy. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis 2022;1868:166269. https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2021.166269.
31. **Gurung V, Williamson C, Chappell LC.** Interventions for treating cholestasis in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2013;6:CD000493. https://doi.org/10.1002/14651858.CD000493.pub2.
32. **Girling J, Knight CL, Chappell L.** Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Green-top Guideline No. 43 June 2022. BJOG 2022;129:e95-114. https://doi.org/10.1111/1471-0528.17206.
33. **Yang JJ, Sarofim M.** Obstetric cholestasis: A case report on rapid bile acid elevation. Case Rep Womens Health 2023;38:e00519. https://doi.org/10.1016/j.crwh.2023.e00519.
34. **Yang X, Williamson NJ, Sajous J, Mitchell AL, Chambers J, Dixon PH, et al.** Characteristics associated with alterations in pruritus severity across gestation in intrahepatic cholestasis of pregnancy: A longitudinal cohort study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2025;313:114590. https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2025.114590.
35. **Rodriguez N, Katzenstein C, Sigel K, Sperling R, Sarkar M, Kushner T.** Risk stratification in suspected intrahepatic cholestasis of pregnancy: the role of liver tests in a diverse U.S. cohort of over 4,000 patients. Gastroenterology 2025;169:S1812. https://doi.org/10.1016/S0016-5085(25)05037-1.
36. **Sarkar M, Brady, Carla W, Fleckenstein J, Forde K, Khungar V, Molleston JP.** Reproductive health and liver disease: Practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 2021;73:318-365. https://doi.org/10.1002/hep.31559.
37. **Hobson SR, Cohen ER, Gandhi S, Jain V, Niles KM, Roy-Lacroix MÈ, Wo BL.** Guideline No. 452: Diagnosis and management of intrahepatic cholestasis of pregnancy. J Obstet Gynaecol Can 2024;46:102618. https://doi.org/10.1016/j.jogc.2024.102618.
38. **Donet A, Girault A, Pinton A, Lepercq J.** Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Is a screening for differential diagnoses necessary? J Gynecol Obstet Hum Reprod 2020;49:101907. https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2020.101907.
39. **Jasak K, Gajzlerska-Majewska W, Jabiry-Zieniewicz Z, Litwińska-Korcz E, Litwińska M, Ludwin A, Szpotańska-Sikorska M.** Intrahepatic cholestasis of pregnancy: diagnosis, management, and future directions-a review of the literature. Diagnostics (Basel) 2025;15:2002. https://doi.org/10.3390/diagnostics15162002.
40. **Fusi D, Corsello FP, Piacentino R, Marchino GL, Grio R.** La colestasi gravidica [Cholestasis in pregnancy]. Minerva Ginecol 1993;45:307-314. Italian.
41. **Stefaniak AA, Pereira MP, Zeidler C, Ständer S. Pruritus in pregnancy.** Am J Clin Dermatol 2022 Mar;23:231-246. https://doi.org/10.1007/s40257-021-00668-7.
42. **Dajti E, Tripodi V, Hu Y, Estiù MC, Shan D, Mazzella G, Azzaroli F.** Intrahepatic cholestasis of pregnancy. Nat Rev Dis Primers 2025;11:51. https://doi.org/10.1038/s41572-025-00633-2.
43. **Kothari S, Afshar Y, Friedman LS, Ahn J.** AGA clinical practice update on pregnancy-related gastrointestinal and liver disease: Expert review. Gastroenterology 2024;167:1033-1045. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2024.06.014.
44. **Hamud A, Cohen MJ, Hochner-Celnikier D, Bar-Oz B, Ackerman Z.** Gradual dosing of ursodeoxycholic acid in mothers with intrahepatic cholestasis of pregnancy may improve composite neonatal outcome. Ann Hepatol 2024;29:101490. https://doi.org/10.1016/j.aohep.2024.101490.
45. **Hobson SR.** Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Contemporary management and evidence-based guidance. J Obstet Gynaecol Can 2025;103063. https://doi.org/10.1016/j.jogc.2025.103063.

46. **Rosales LA, Nayeli L, Villa RD.** Colestasis intrahepática del embarazo. In: Actualizaciones en Obstetricia. 2021. p. 20-36.
47. **Almeida J.** Protocolo: colestasis intrahepática gestacional. Hospital Clínic Barcelona. 2020. p. 1-8. Disponible en: http://www.medicinafetalbarcelona.org.
48. **García M, García A, Pérez C, Grande J, Hernández JM, de la Fuente P.** Colestasis intrahepática del embarazo: diagnóstico y manejo. Prog Obstet Ginecol 2005;73:189-191.
49. **Chahal D, Yoshida EM, Arbour L, Wallach JP.** Post-partum primary biliary cholangitis preceded by intrahepatic cholestasis of pregnancy in three first nation patients. Dig Dis Sci 2021;66:1367-1369. https://doi.org/10.1007/s10620-020-06333-z.
50. **Ropponen A, Sund R, Riikonen S, Ylikorkala O, Aittomäki K.** Intrahepatic cholestasis of pregnancy as an indicator of liver and biliary diseases: A population-based study. Hepatology 2006;43(4):723-728. https://doi.org/10.1002/hep.21111.
51. **Marschall HU, Wikström Shemer E, Ludvigsson JF, Stephansson O.** Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated hepatobiliary disease: A population-based cohort study. Hepatology 2013;58:1385-1391. https://doi.org/10.1002/hep.26444.

Papel de la disfunción endotelial en pacientes con hepatopatía crónica e hipertensión portal

Role of endothelial dysfunction in patients with chronic liver disease and portal hypertension

Brissa Jarely Cossio-Pérez[1], *Ana Paula Madariaga-Traconis*[2], *Varenka Julieta Barbero-Becerra*[3]

Resumen

La disfunción endotelial desempeña un papel central en la fisiopatología de la hepatopatía crónica y la hipertensión portal, contribuyendo al aumento de la resistencia vascular intrahepática y a la progresión de la enfermedad. En el contexto de la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica, la disfunción endotelial se asocia con resistencia a la insulina, inflamación crónica y progresión de la fibrosis hepática, actuando como un vínculo entre la enfermedad hepática y el daño sistémico. El objetivo de esta revisión es integrar los mecanismos fisiopatológicos de la disfunción endotelial en la hipertensión portal, junto con el componente metabólico emergente de la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica, proponiendo una visión unificada de la enfermedad hepática como un proceso sistémico. Asimismo, se discuten las principales implicaciones clínicas y las estrategias terapéuticas actuales. La evidencia actual posiciona a la disfunción endotelial como un mecanismo central en la hipertensión portal, al integrar alteraciones vasculares, metabólicas e inflamatorias en un mismo eje patogénico. Además, se vincula con la resistencia a la insulina, la inflamación crónica y la progresión del daño hepático. Los tratamientos actuales se enfocan principalmente en la reducción de la presión portal y el manejo de las complicaciones, por lo que se evidencia la necesidad de desarrollar estrategias dirigidas a modular la función endotelial y, a su vez, establecer su papel en la práctica clínica.

Palabras clave: endotelio, enfermedad hepática, hipertensión portal, síndrome metabólico.

Abstract

Endothelial dysfunction plays a central role in the pathophysiology of portal hypertension and chronic

[1] Estudiante del Programa de Verano de Investigación Biomédica, Unidad de Investigación Traslacional, Fundación Clínica Médica Sur. Ciudad de México, México. Estudiante, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Baja California. Mexicali, Baja California, México.

[2] Médica, Coordinadora de Estudios Clínicos, Unidad de Investigación Traslacional, Fundación Clínica Médica Sur. Ciudad de México, México.

[3] Química Farmacéutica Bióloga, Maestra en Biología Experimental, PhD en Biología Experimental. Coordinadora de la Unidad de Investigación Traslacional, Fundación Clínica Médica Sur. Ciudad de México, México. Email: vbarberob@medicasur.org.mx.

Conflicto de intereses: las autoras declaran que no tienen conflicto de intereses.
Hepatología 2026;7:208-220. https://doi.org/10.59093/27112330.174.
Asociación Colombiana de Hepatología, 2026.
Recibido el 23 de junio de 2026; aceptado el 25 de agosto de 2026.

liver disease, contributing to increased intrahepatic vascular resistance and disease progression. In the context of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, endothelial dysfunction is associated with insulin resistance, chronic inflammation, and the progression of hepatic fibrosis, acting as a link between liver disease and systemic damage. This review aims to integrate the pathophysiological mechanisms of endothelial dysfunction in portal hypertension with the emerging metabolic component of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, proposing a unified view of liver disease as a systemic process. The main clinical implications and current therapeutic strategies are also discussed. Current evidence positions endothelial dysfunction as a central mechanism in portal hypertension, integrating vascular, metabolic, and inflammatory alterations into a single pathogenic axis. It is also associated with insulin resistance, chronic inflammation, and the progression of liver damage. Current treatments focus primarily on reducing portal pressure and managing complications; however, these findings highlighting the need for strategies aimed at modulating endothelial function, while also establishing its role in clinical practice.

Keywords: endothelium, liver disease, portal hypertension, metabolic syndrome.

Introducción

La hepatopatía crónica constituye una causa importante de morbimortalidad a nivel mundial y engloba diversas entidades etiológicas, entre las que actualmente destaca la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD, por sus siglas en inglés) [1]. La MASLD se caracteriza principalmente por la presencia de esteatosis en el parénquima hepático, asociada a sobrepeso u obesidad, hipertensión, dislipidemias y/o diabetes mellitus tipo 2 [2]. Esta enfermedad puede progresar desde la simple esteatosis hacia la etapa inflamatoria y fibrótica, denominada esteatohepatitis asociada al metabolismo (MASH, por sus siglas en inglés), o progresar hasta hepatopatías crónicas como la cirrosis o el cáncer. En consecuencia, las enfermedades hepáticas crónicas, cardíacas, renales y oncológicas son algunos de los desenlaces asociados con la MASLD [1].

Los principales estudios sobre este tema se centran en el daño a los hepatocitos relacionado con la muerte celular y la progresión de la enfermedad [3]. Sin embargo, los cambios que se producen en el parénquima hepático, desde la simple acumulación de lípidos hasta el infiltrado de células inmunes y la deposición de fibras de colágeno, se relacionan con el inicio y la progresión de la resistencia vascular intrahepática. Las células sinusoidales endoteliales hepáticas (LSEC, del inglés, *Liver Sinusoidal Endothelial Cells*) juegan un papel fundamental en los aspectos vasculares de la enfermedad hepática, principalmente por su participación en la pérdida de los procesos antifibróticos y antiinflamatorios propios de este tipo celular [4].

La enfermedad hepática crónica representa un problema creciente de salud pública en México, particularmente en el contexto de la elevada prevalencia de obesidad, diabetes mellitus tipo 2 y síndrome metabólico [5]. La hipertensión portal constituye una de sus complicaciones más relevantes y se asocia con una elevada morbilidad y mortalidad [6]. A pesar de los avances en la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos que contribuyen a su desarrollo, gran parte de la literatura especializada se encuentra publicada en inglés, lo que limita su difusión en el ámbito clínico hispanohablante [4,6-8]. En este contexto, el presente artículo revisa el papel de la disfunción

endotelial como un mecanismo central en la fisiopatología de la hipertensión portal y la hepatopatía crónica. A diferencia de revisiones previas, este trabajo integra de manera específica los mecanismos de disfunción endotelial en la hipertensión portal con el componente metabólico emergente representado por la MASLD, proporcionando una visión unificada de la enfermedad hepática como un proceso sistémico que involucra alteraciones vasculares, metabólicas e inflamatorias.

Metodología

La presente revisión narrativa se elaboró mediante una búsqueda estructurada de literatura científica en la base de datos PubMed/MEDLINE, con el objetivo de identificar estudios relevantes sobre la disfunción endotelial en la hipertensión portal y la hepatopatía crónica, tomando como referencia algunos elementos de la guía PRISMA para la descripción de la estrategia de búsqueda y la selección de la literatura. Adicionalmente, se consultaron guías de práctica clínica, documentos de consenso y artículos de referencia para contextualizar aspectos fisiopatológicos y terapéuticos desarrollados a lo largo del manuscrito.

Se utilizaron combinaciones de los términos *endothelium, endothelial dysfunction, portal hypertension, chronic liver disease, cirrhosis, MASLD* y *metabolic syndrome*. Se incluyeron revisiones, estudios experimentales y clínicos que abordaran los mecanismos fisiopatológicos de la disfunción endotelial y su relación con la progresión de la enfermedad hepática. No se estableció un límite estricto para el año de publicación; sin embargo, se priorizaron artículos recientes y trabajos considerados fundamentales en el campo. Los estudios seleccionados se evaluaron de acuerdo con su relevancia temática, calidad metodológica y contribución al entendimiento de los mecanismos vasculares implicados en la hipertensión portal. Asimismo, se excluyeron aquellos estudios con un enfoque exclusivamente cardiovascular o renal sin relación hepática, ausencia de análisis fisiopatológico o publicados antes de la adopción de las definiciones actuales de MASLD.

Fisiología del endotelio vascular hepático

El endotelio vascular desempeña un papel fundamental en la regulación del tono vascular, la permeabilidad, la hemostasia y la respuesta inflamatoria. Está formado por una monocapa de células que recubre la pared luminal de los vasos sanguíneos. Este órgano responde a diferentes estímulos, que pueden ser físicos, tales como el *shear stress*, definido como la tensión de roce en la pared interna del vaso ejercida por el flujo sanguíneo, el estiramiento y el aumento o la disminución de la presión; o químicos como cambios en el pH, sustancias del sistema nervioso autónomo, diversas hormonas locales o sistémicas y citoquinas [9,10]. Otra de las principales características del endotelio es su función de barrera, la cual es indispensable para mantener el equilibrio fisiológico vascular, ya que permite mantener el contacto célula-célula y limita el paso de ciertas sustancias y moléculas, separando la sangre de la pared vascular y, a nivel capilar, de los tejidos [11]. Esta función se ve reforzada por el contacto y la formación de uniones estrechas entre las células endoteliales (EC) y los pericitos, que poseen capacidad contráctil y angiogénica, controlando el pasaje de sustancias y células de forma selectiva. Las EC también están en contacto con células de músculo liso vascular, que permiten el acoplamiento eléctrico, además de eritrocitos y plaquetas circulantes [9,12,13].

Una capacidad vital del endotelio vascular es la regulación de la hemostasia. Un endotelio sano previene la coagulación in-

travascular, ya que produce moléculas de superficie, tales como los glucosaminoglucanos, cofactores de la antitrombina que actúan como barrera anticoagulante en vasos sin lesión endotelial. La trombomodulina, al unirse a la trombina, hace que esta cambie su actividad procoagulante por una anticoagulante y, por último, se encuentra el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI), que es el principal inhibidor del complejo factor tisular-factor VIIa [14,15].

Simultáneamente, el endotelio libera otras moléculas como el óxido nítrico (NO) y la prostaciclina (PGI_2), que tienen un rol inhibitorio sobre la adhesión y la agregación plaquetaria [15]. El NO es uno de los principales mediadores responsables de mantener la función adecuada de las EC. Su producción fisiológica depende de la sintasa de óxido nítrico endotelial (eNOS), que es específica del endotelio vascular. Sin embargo, la sintasa inducible de óxido nítrico (iNOS) y la sintasa neuronal de óxido nítrico (nNOS) son otras isoformas que pueden producir NO, pero con diferentes blancos biológicos [16]. Otra de las actividades más importantes del endotelio es la regulación del tono vascular, la cual depende del balance que existe entre la producción de sustancias vasodilatadoras como el NO, la PGI_2 y los ácidos epoxieicosatrienoicos, y vasoconstrictoras como la endotelina-1, la angiotensina II y el tromboxano A2 (**tabla 1**). Un punto sumamente relevante es que su alteración se considera el evento inicial en el desarrollo de la disfunción endotelial [4,8,17].

En el hígado, el endotelio presenta características estructurales y funcionales espe-

Tabla 1. Principales vasodilatadores y vasoconstrictores producidos por el endotelio.

Clasificación	Sustancia	Origen	Mecanismo de acción
Vasodilatadores endoteliales	NO	L-arginina; la eNOS es activada por *shear stress*	Aumenta el GMPc y promueve la relajación del MLV
	PGI_2	Producto de la vía COX	Aumenta el AMPc y promueve la relajación en MLV
	EETs	Liberación en respuesta a la bradicinina, el *shear stress* y/o el flujo sanguíneo, a través de la vía de la epoxigenasa CYP450	Activan receptores acoplados a proteínas G (EP1, EP2, EP4) y promueve la relajación en MLV
Vasoconstrictores endoteliales	Endotelina-1	Preproendotelina-1 (proteína preprohormonal)	Actúa sobre receptores de endotelina y produce vasoconstricción vía Gq
	Angiotensina II	Generación a partir de angiotensina I por acción de la ECA	Receptor AT_1, genera vasoconstricción
	TXA_2	Ácido araquidónico (AA)	Actúa a través de los receptores TPα y TPβ, mediante la vía Gq, promueve agregación plaquetaria y vasoconstricción

NO: óxido nítrico; eNOS: sintasa de óxido nítrico endotelial; GMPc: guanosín monofosfato cíclico; MLV: músculo liso vascular; PGI_2: prostaciclina; COX: ciclooxigenasa; AMPc: adenosín monofosfato cíclico; EETs: ácidos epoxieicosatrienoicos; CYP450: citocromo P450; EP1, EP2, EP4: receptores de prostanoides; ECA: enzima convertidora de angiotensina; AT_1: receptor tipo 1 de angiotensina II; TXA_2: tromboxano A_2; TPα y TPβ: receptores de tromboxano.

cializadas que lo diferencian del endotelio vascular sistémico. Las LSEC recubren los sinusoides y se caracterizan por la presencia de fenestraciones y la ausencia de una membrana basal continua, lo que facilita el intercambio de moléculas entre la sangre proveniente de la circulación portal y la vena central del lobulillo hepático [18]. Además, participan en el mantenimiento de la homeostasis microvascular y en la regulación del flujo portal mediante la producción de mediadores vasoactivos, particularmente del NO, así como en procesos de angiogénesis, inmunomodulación y mantenimiento de la homeostasis sinusoidal [4,7]. Las alteraciones estructurales y funcionales de estas células, como la pérdida de fenestraciones y la capilarización de los sinusoides, constituyen eventos tempranos en la progresión de la enfermedad hepática crónica y en el desarrollo de la hipertensión portal.

Disfunción endotelial en hepatopatía crónica

En condiciones fisiológicas, las LSEC se encuentran en estado quiescente (fase G0), caracterizado por una baja tasa de proliferación y un recambio vascular lento que puede extenderse hasta cientos de días. Sin embargo, en situaciones patológicas de daño vascular, angiogénesis o en el contexto de enfermedades metabólicas y cardiovasculares, estas células pueden activar procesos proliferativos y aumentar significativamente su tasa de recambio celular [19,20].

En la hepatopatía crónica, la disfunción endotelial se caracteriza por un desequilibrio en la producción y la biodisponibilidad de mediadores vasoactivos, lo que favorece fenómenos de vasoconstricción intrahepática, inflamación y aumento de la permeabilidad vascular. Además, este proceso se acompaña de una reducción en la actividad anticoagulante y antiplaquetaria del endotelio, con un aumento en la expresión de moléculas proinflamatorias y protrombóticas como el factor de von Willebrand, el inhibidor del activador de plasminógeno-1 (PAI-1), el factor tisular y la P-selectina. Por otro lado, el estrés oxidativo desempeña un papel central en la progresión de la disfunción endotelial al promover la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y la activación del sistema renina-angiotensina, lo que incrementa la producción de angiotensina II (Ang II). A su vez, la Ang II estimula vías de señalización intracelular asociadas con la expresión de citocinas inflamatorias y moléculas de adhesión celular, contribuyendo al establecimiento de un estado proinflamatorio y vasoconstrictor [21], característico de la hepatopatía crónica [19,22].

Disfunción endotelial y desarrollo de hipertensión portal

La hipertensión portal se define como el aumento en el gradiente de presión portosistémica en cualquier segmento del sistema venoso portal y actualmente se encuentra dentro de las diez primeras causas de muerte en México [23,24]. La disfunción endotelial desempeña un papel central en el desarrollo de este padecimiento en pacientes con hepatopatía crónica. En este contexto, las alteraciones estructurales y funcionales de las LSEC provocan un desequilibrio en la producción de mediadores vasoactivos, caracterizado principalmente por una disminución en la biodisponibilidad de NO, además de inflamación, fibrosis, regeneración hepática deteriorada y remodelación angiogénica y sinusoidal patológica [6]. Esta alteración conduce a un aumento de la resistencia vascular intrahepática, lo que constituye uno de los mecanismos fundamentales en la fisiopatología de la hipertensión portal.

Un aspecto fundamental en la fisiopatología de la hipertensión portal es la

denominada "paradoja del NO" [25], caracterizada por una disminución de su biodisponibilidad en la microcirculación hepática y un aumento de esta en la circulación esplácnica. A nivel intrahepático, la disfunción de las células endoteliales sinusoidales se asocia con una menor actividad de la eNOS, así como con un incremento del estrés oxidativo, lo que reduce la producción efectiva de NO y favorece la vasoconstricción y el aumento de la resistencia vascular intrahepática. En contraste, en la circulación esplácnica se observa una sobreproducción de NO, mediada por la activación de la eNOS y la iNOS, que conduce a la vasodilatación arterial, el aumento del flujo portal y la perpetuación de la hipertensión portal. Este desequilibrio entre los compartimentos intrahepático y sistémico constituye un mecanismo central en la progresión de la enfermedad y en el desarrollo de complicaciones asociadas con la hipertensión portal [4,26].

Esta patología es responsable de varias complicaciones en pacientes con hepatopatía crónica debido a la formación de vasos colaterales portosistémicos, que incluyen las varices esofágicas [27]. Esto se da por tres factores: el primero corresponde al aumento de la presión y del flujo en el sistema venoso portal (factor hemodinámico); el segundo consiste en la existencia de canales embriológicos que comunican la circulación portal y sistémica (factor anatómico); y tercero corresponde a un proceso de angiogénesis activa, ya que existe una sobreexpresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) en tejidos adyacentes bajo estas condiciones de presión [28]. Es fundamental mencionar que, si la presión portal supera cierto umbral, el paciente corre el riesgo de desarrollar un sangrado del tubo digestivo alto por várices potencialmente mortal. Este evento puede ocurrir hasta en el 30 % de los pacientes con hipertensión portal. Otro problema que puede generar la hipertensión portal es la ascitis, la cual se relaciona principalmente con la incapacidad de excretar una cantidad adecuada de sodio en la orina, lo que conduce a un balance positivo de sodio y a la acumulación de líquido en la cavidad abdominal [29,30].

Disfunción endotelial en MASLD y síndrome metabólico

La MASLD es el término más actual para referirse a la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica, la cual incluye la presencia de obesidad, resistencia a la insulina (IR) y diabetes mellitus, entre otros componentes, siendo la causa más común de hepatopatía crónica y la principal causa de morbilidad y mortalidad relacionadas con las enfermedades hepáticas [2]. Se estima que la MASLD afecta al 30 % de los adultos a nivel mundial, con una prevalencia que ha aumentado del 22 % al 37 % entre 1991 y 2019. Este aumento se relaciona directamente con el incremento en la prevalencia de la obesidad y de otras enfermedades relacionadas [31]. Es de vital importancia comprender que el espectro de la MASLD comprende varios estadios, incluyendo la esteatosis hepática asociada a disfunción metabólica (MASL), la MASH, la fibrosis, la cirrosis y el carcinoma hepatocelular (HCC) [32], procesos en los que la disfunción endotelial desempeña un papel central en la progresión del daño hepático. Debido a la naturaleza de la enfermedad, desde la etapa de MASL el parénquima hepático comienza a sufrir cambios estructurales, en su rigidez y en la señalización celular, los cuales se intensifican a medida que la enfermedad progresa, afectando de esta forma la microcirculación hepática [32].

En este contexto, la resistencia a la insulina [33,34] y la inflamación crónica de bajo grado [35] favorecen un estado de estrés oxidativo caracterizado por un aumento en la producción de especies reactivas de oxí-

geno (ROS), lo que altera la actividad de la eNOS y reduce la biodisponibilidad de NO [36]. Este desequilibrio promueve un fenotipo endotelial proinflamatorio y vasoconstrictor, asociado con la expresión de citocinas, factores de crecimiento [37] y moléculas de adhesión [38], que contribuyen al reclutamiento leucocitario y a la perpetuación del daño hepático [4] (figura 1). A nivel hepático, estos cambios favorecen la disfunción de las células endoteliales sinusoidales, la pérdida de fenestraciones y la capilarización sinusoidal, lo que incrementa la resistencia vascular intrahepática y facilita la progresión hacia la fibrosis [39] y la cirrosis [7]. En conjunto, la interacción entre alteraciones metabólicas, inflamación sistémica y disfunción endotelial constituye un eje fisiopatológico clave que vincula la MASLD con la progresión de la enfermedad hepática crónica y el desarrollo de la hipertensión portal.

Disfunción endotelial y riesgo de daño sistémico

La disfunción endotelial en el contexto de la hepatopatía crónica no se limita al hígado, sino que contribuye al desarrollo de alteraciones vasculares sistémicas con importantes implicaciones clínicas. En estos pacientes, el desequilibrio en la biodisponibilidad

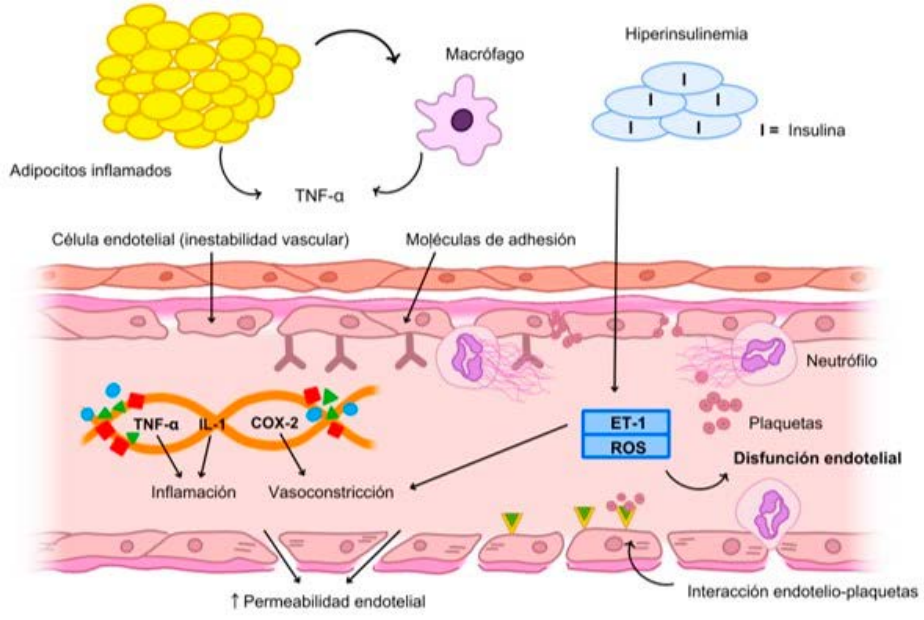


Figura 1. Disfunción endotelial en MASLD mediada por inflamación metabólica. Los adipocitos inflamados secretan el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) y promueven la activación de macrófagos, los cuales a su vez, favorecen la inflamación sostenida. La inflamación local se convierte en inflamación sistémica, los productos ejercen la activación y la subsecuente disfunción del endotelio. Mediante la unión de TNF-α al endotelio, se activan vías de señalización celular que convergen en genes proinflamatorios, aumentando la quimioatracción, la adhesión, la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y daño endotelial. Esto resulta en la inhibición y reducción de la producción de óxido nítrico (NO), lo que aumenta la vasoconstricción. Además, la hiperinsulinemia contribuye a la disfunción endotelial al mantener una síntesis constante de endotelina-1 (ET-1) y ROS. Figura elaborada por los autores utilizando Procreate.

de NO, el aumento del estrés oxidativo y la inflamación crónica favorecen un estado circulatorio caracterizado por vasodilatación esplácnica y disfunción vascular sistémica, lo que se asocia con complicaciones como el síndrome hepatorrenal [40]. Este fenómeno se explica por una reducción del volumen arterial efectivo, la cual induce una intensa vasoconstricción renal [40].

Asimismo, la disfunción endotelial se ha relacionado con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular [41] y enfermedad renal crónica [42], particularmente en pacientes con MASLD. Adicionalmente, factores como el envejecimiento y las comorbilidades metabólicas pueden exacerbar la disfunción endotelial mediante la disminución de la actividad de la eNOS y el aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno [6,43]. En conjunto, estos mecanismos reflejan que la disfunción endotelial actúa como un proceso sistémico que conecta la enfermedad hepática crónica con complicaciones extrahepáticas y un peor pronóstico clínico.

Implicaciones clínicas y terapéuticas

La disfunción endotelial representa un objetivo terapéutico potencial en el manejo de la hepatopatía crónica y la hipertensión portal, dado su papel central en la regulación del tono vascular y la progresión de la enfermedad (**tabla 2**). Diversas estrategias han sido propuestas para mejorar la biodisponibilidad de NO y modular el estado proinflamatorio y vasoconstrictor característico de estos pacientes. La modulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona mediante inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas de los receptores de angiotensina II ha mostrado efectos favorables sobre la función endotelial [44], aunque su uso en la cirrosis avanzada requiere precaución debido a sus efectos hemodinámicos [6].

Entre las intervenciones con mayor relevancia clínica, las estatinas han demostrado efectos pleiotrópicos que incluyen la mejora de la función endotelial, la reducción del estrés oxidativo y la modulación de la respuesta inflamatoria, lo que se ha asociado con una disminución de la presión portal y una posible mejoría en el pronóstico de los pacientes [45,46]. Asimismo, en el contexto de la MASLD, las intervenciones dirigidas a la corrección de las alteraciones metabólicas, como la pérdida de peso, el control glucémico y el uso de agonistas del receptor de GLP-1, han mostrado beneficios en la función endotelial y en la progresión de la enfermedad hepática [32,47].

Los betabloqueadores no selectivos (NSBB), como el propranolol y el carvedilol, constituyen la piedra angular del tratamiento de la hipertensión portal, ya que reducen el flujo sanguíneo portal mediante la disminución del gasto cardíaco y la vasoconstricción esplácnica, lo que contribuye a disminuir el riesgo de complicaciones como el sangrado por várices esofágicas [48,49].

Por otro lado, estrategias dirigidas específicamente a incrementar la disponibilidad de NO, como el uso de donantes de NO, precursores como la L-arginina o inhibidores de la arginasa, se encuentran en investigación y han mostrado resultados prometedores a nivel preclínico y experimental; sin embargo, su aplicación clínica aún es limitada [50,51]. En conjunto, estas aproximaciones reflejan el creciente interés en la disfunción endotelial como blanco terapéutico; no obstante, se requieren más estudios para definir su impacto clínico en pacientes con hepatopatía crónica.

Discusión

La evidencia actual posiciona a la disfunción endotelial como un mecanismo central en la fisiopatología de la hipertensión portal y la hepatopatía crónica, integrando

Tabla 2. Estrategias terapéuticas y principales mecanismos de acción en la hipertensión portal y la MASLD.

Estrategia terapéutica	Fármaco / sustancia	Evidencia
Moduladores de NO	Nitratos, L-arginina	Mejoran la biodisponibilidad de NO [23]
Inhibidores SRAA	IECA / ARA II	↓ Ang II, ↓ estrés inflamatorio y ↓vasoconstricción [6]
Estatinas	Simvastatina, atorvastatina	↑ eNOS, ↑ NO y efecto pleiotrópico antiinflamatorio [24]
Antioxidantes	Vitamina C, vitamina E, NAC	↓ ROS y ↓daño oxidativo [12]
Sensibilizadores a insulina	Metformina	Mejoran la resistencia a insulina y la función endotelial [25]
Intervención estilo de vida	Dieta mediterránea, pérdida de peso	↓ progresión de MASLD y mejora función endotelial [20]
Betabloqueadores no selectivos (NSBB)	Propranolol, carvedilol	↓ flujo portal y ↓ presión portal [26]
Agonistas GLP-1	Semaglutida	↓ inflamación y mejora de la función endotelial y metabólica [27]

NO: óxido nítrico; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARA II: antagonistas de los receptores de angiotensina II; Ang II: angiotensina II; ROS: especies reactivas de oxígeno; NAC: N-acetilcisteína; eNOS: sintasa de óxido nítrico endotelial; GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1; MASLD: enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica; NSBB: betabloqueadores no selectivos.

alteraciones vasculares, metabólicas e inflamatorias en un mismo eje patogénico. A nivel intrahepático, la disminución en la biodisponibilidad de NO, junto con el aumento del estrés oxidativo y la activación de vías proinflamatorias, favorece un estado vasoconstrictor que incrementa la resistencia vascular intrahepática y contribuye al desarrollo de la hipertensión portal. En contraste, la circulación esplácnica presenta un fenotipo vasodilatador mediado por la sobreproducción de NO, lo que perpetúa el estado hiperdinámico y favorece la formación de vasos colaterales portosistémicos, fenómeno descrito como la "paradoja del óxido nítrico".

En el contexto de la MASLD, la disfunción endotelial adquiere una relevancia adicional al actuar como un vínculo entre la resistencia a la insulina, la inflamación crónica de bajo grado y la progresión de la fibrosis hepática. La **figura 1** resume la interacción entre inflamación metabólica y disfunción endotelial, aunque estos mecanismos deben interpretarse dentro de un contexto más amplio que incluye alteraciones hemodinámicas intrahepáticas y sistémicas. Este enfoque integrador permite entender la enfermedad hepática no solo como un proceso localizado, sino como una condición sistémica con repercusiones cardiovasculares y renales. En este sentido, la disfunción endotelial emerge como un denominador común que explica la asociación entre la MASLD y un mayor riesgo de eventos cardiovasculares, que constituyen la principal causa de mortalidad en estos pacientes.

Este contraste entre un endotelio intrahepático funcionalmente hipoactivo y una circulación sistémica hiperactiva representa una característica distintiva de la hipertensión portal, mientras que en la MASLD predomina un fenotipo endotelial disfuncional mediado por la inflamación metabólica.

Desde el punto de vista terapéutico, aunque los tratamientos actuales se enfocan principalmente en la reducción de la presión portal y el manejo de las complicaciones, existe un creciente interés en estrategias dirigidas a modular la función endotelial. Fármacos como las estatinas y los betabloqueadores no selectivos han demostrado efectos favorables sobre la hemodinámica portal y la función vascular, mientras que intervenciones dirigidas al control metabólico, incluyendo la pérdida de peso y el uso de agonistas del receptor de GLP-1, representan enfoques prometedores en pacientes con MASLD. Sin embargo, las terapias específicamente dirigidas a restaurar la función endotelial aún se encuentran en desarrollo, por lo que se requieren estudios adicionales que permitan establecer su papel en la práctica clínica.

En conjunto, estos hallazgos resaltan la necesidad de abordar la disfunción endotelial como un componente clave en la progresión de la hepatopatía crónica, lo que podría abrir nuevas oportunidades para el desarrollo de intervenciones terapéuticas más integrales.

Conclusión

La disfunción endotelial constituye un elemento central en la fisiopatología de la hepatopatía crónica y la hipertensión portal, al integrar alteraciones vasculares, metabólicas e inflamatorias que favorecen la progresión de la enfermedad. Su impacto no se limita al hígado, sino que se extiende a la circulación sistémica, contribuyendo al desarrollo de complicaciones extrahepáticas y al aumento del riesgo cardiovascular. En el contexto actual, particularmente en pacientes con MASLD, el reconocimiento de la disfunción endotelial como un proceso sistémico permite una mejor comprensión de la enfermedad y abre la puerta a estrategias terapéuticas dirigidas no solo al control de la presión portal, sino también a la modulación del estado vascular y metabólico. Futuras investigaciones deberán enfocarse en definir intervenciones específicas que permitan restaurar la función endotelial y mejorar el pronóstico de estos pacientes.

Agradecimientos

Agradecemos al Programa de Verano de Investigación Biomédica 2024, Universidad Autónoma de Baja California, y a la Unidad de Investigación Traslacional, Fundación Clínica Médica Sur, Ciudad de México, por su apoyo en la realización de este trabajo.

Referencias

1. **Miao L, Targher G, Byrne CD, Cao YY, Zheng MH.** Current status and future trends of the global burden of MASLD. Trends Endocrinol Metab 2024;35:697–707. https://doi.org/10.1016/j.tem.2024.02.007.
2. **Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, 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.
3. **Sharma S, Le Guillou D, Chen JY.** Cellular stress in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2023;20:662–678. https://doi.org/10.1038/s41575-023-00832-w.
4. **Gracia-Sancho J, Marrone G, Fernández-Iglesias A.** Hepatic microcirculation and mechanisms of portal hypertension. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2019;16:221–234. https://doi.org/10.1038/s41575-018-0097-3.

5. **Ruiz-Manriquez J, Olivas-Martinez A, Chávez-García LC, Fernández-Ramírez A, Moctezuma-Velazquez C, Kauffman-Ortega E, et al.** Prevalence of Metabolic-associated Fatty Liver Disease in Mexico and Development of a Screening Tool: The MAFLD-S Score. Gastro Hep Adv 2022;1:352–358. https://doi.org/10.1016/j.gastha.2021.12.011.
6. **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.
7. **Felli E, Nulan Y, Ortega-Ribera M, Fernández-Iglesias A, Gracia-Sancho J.** The role of liver sinusoidal endothelial cells in liver diseases: Key players in health and pathology. J Hepatol 2026;84:655–672. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2025.10.017.
8. **Iwakiri Y.** Endothelial dysfunction in the regulation of cirrhosis and portal hypertension. Liver Int 2012;32:199–213. https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2011.02579.x.
9. **Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, Nishigaki Y, Sakthisekaran D, Sethi G, et al.** The Vascular Endothelium and Human Diseases. Int J Biol Sci 2013;9:1057–1069. https://doi.org/10.7150/ijbs.7502.
10. **Barac A, Campia U, Panza JA.** Methods for Evaluating Endothelial Function in Humans. Hypertension 2007;49:748–760. https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000259601.38807.a6.
11. **London NR, Whitehead KJ, Li DY.** Endogenous endothelial cell signaling systems maintain vascular stability. Angiogenesis 2009;12:149–158. https://doi.org/10.1007/s10456-009-9130-z.
12. **Félétou M, Vanhoutte PM.** Endothelial dysfunction: a multifaceted disorder (The Wiggers Award Lecture). Am J Physiol Heart Circ Physiol 2006;291:H985–H1002. https://doi.org/10.1152/ajpheart.00292.2006.
13. **Gaengel K, Genové G, Armulik A, Betsholtz C.** Endothelial-Mural Cell Signaling in Vascular Development and Angiogenesis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2009;29:630–638. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.107.161521.
14. **Aird WC.** Coagulation. Crit Care Med 2005;33:S485–S487. https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000186267.66402.24.
15. **Verhamme P, Hoylaerts MF.** The pivotal role of the endothelium in haemostasis and thrombosis. Acta Clin Belg 2006;61:213–219. https://doi.org/10.1179/acb.2006.036.
16. **Wilcox JN, Subramanian RR, Sundell CL, Tracey WR, Pollock JS, Harrison DG, et al.** Expression of Multiple Isoforms of Nitric Oxide Synthase in Normal and Atherosclerotic Vessels. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997;17:2479–2488. https://doi.org/10.1161/01.ATV.17.11.2479.
17. **Drexler H.** Factors involved in the maintenance of endothelial function. Am J Cardiol 1998;82:3S–4S. https://doi.org/10.1016/S0002-9149(98)00667-5.
18. **Taylor SA, Bader GD, MacParland S, Mullen AC, Andrews T, Cuenca AG, et al.** Towards a reference cell atlas of liver diversity over the human lifespan. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2026;23:97–109. https://doi.org/10.1038/s41575-025-01114-3.
19. **DeLeve LD.** Liver sinusoidal endothelial cells in hepatic fibrosis. Hepatology 2015;61:1740–1746. https://doi.org/10.1002/hep.27376.
20. **Lerman A, Zeiher AM.** Endothelial Function. Circulation 2005;111:363–368. https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000153339.27064.14.
21. **Siti HN, Kamisah Y, Kamsiah J.** The role of oxidative stress, antioxidants and vascular inflammation in cardiovascular disease (a review). Vascul Pharmacol 2015;71:40–56. https://doi.org/10.1016/j.vph.2015.03.005.
22. **Allameh A, Niayesh-Mehr R, Aliarab A, Sebastiani G, Pantopoulos K.** Oxidative Stress in Liver Pathophysiology and Disease. Antioxidants (Basel) 2023;12:1653. https://doi.org/10.3390/antiox12091653.
23. **Ibarrola-Calleja JL, Núñez BF, Rodríguez GM, Ordóñez-Céspedes J.** Hipertensión portal. Acta Med Grupo Angeles 2023;21:s57–s65. https://doi.org/10.35366/109564.
24. **Narváez-Rivera RM, Cortez-Hernández CA, González-González JA, Tamayo-de la Cuesta JL, Zamarripa-Dorsey F, Torre-Delgadillo A, et al.** Consenso Mexicano de Hipertensión Portal. Rev

Gastroenterol Mex 2013;78:92–113. https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2013.01.006.

25. **Wiest R, Groszmann RJ.** The paradox of nitric oxide in cirrhosis and portal hypertension: Too much, not enough. Hepatology 2002;35:478–491. https://doi.org/10.1053/jhep.2002.31432.
26. **Bosch J.** Vascular Deterioration in Cirrhosis. J Clin Gastroenterol 2007;41:S247–S253. https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3181572357.
27. **Escorsell A, Bosch J.** Pathophysiology of variceal bleeding. In: Portal Hypertension in the 21st Century. Dordrecht: Springer Netherlands; 2004:155–166. https://doi.org/10.1007/978-94-007-1042-9_18.
28. **Fernandez M, Vizzutti F, Garcia-Pagan JC, Rodes J, Bosch J.** Anti-VEGF receptor-2 monoclonal antibody prevents portal-systemic collateral vessel formation in portal hypertensive mice. Gastroenterology 2004;126:886–894. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2003.12.012.
29. **Alqahtani SA, Jang S.** Pathophysiology and Management of Variceal Bleeding. Drugs 2021;81:647–667. https://doi.org/10.1007/s40265-021-01493-2.
30. **Kim YS.** Ascites, Hepatorenal Syndrome and Spontaneous Bacterial Peritonitis in Patients with Portal Hypertension. Korean J Gastroenterol 2010;56:168–175. https://doi.org/10.4166/kjg.2010.56.3.168.
31. **Huh Y, Cho YJ, Nam GE.** Recent Epidemiology and Risk Factors of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. J Obes Metab Syndr 2022;31:17–27. https://doi.org/10.7570/jomes22021.
32. **Tacke F, Horn P, Wai-Sun Wong V, Ratziu V, Bugianesi E, Francque S, et al.** EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). J Hepatol 2024;81:492–542. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.04.031.
33. **Paul S, Ali A, Katare R.** Molecular complexities underlying the vascular complications of diabetes mellitus – A comprehensive review. J Diabetes Complications 2020;34:107613. https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2020.107613.
34. **Potenza MA, Addabbo F, Montagnani M.** Vascular actions of insulin with implications for endothelial dysfunction. Am J Physiol Endocrinol Metab 2009;297:E568–E577. https://doi.org/10.1152/ajpendo.00297.2009.
35. **Ogresta D, Mrzljak A, Cigrovski Berkovic M, Bilic-Curcic I, Stojsavljevic-Shapeski S, Virovic-Jukic L.** Coagulation and Endothelial Dysfunction Associated with NAFLD: Current Status and Therapeutic Implications. J Clin Transl Hepatol 2022;10:339–355. https://doi.org/10.14218/JCTH.2021.00268.
36. **Fujimoto M, Shimizu N, Kunii K, Martyn JAJ, Ueki K, Kaneki M.** A Role for iNOS in Fasting Hyperglycemia and Impaired Insulin Signaling in the Liver of Obese Diabetic Mice. Diabetes 2005;54:1340–1348. https://doi.org/10.2337/diabetes.54.5.1340.
37. **Cybulsky MI, Gimbrone MA.** Endothelial Expression of a Mononuclear Leukocyte Adhesion Molecule During Atherogenesis. Science 1991;251:788–791. https://doi.org/10.1126/science.1990440.
38. **Smalley DM, Lin JHC, Curtis ML, Kobari Y, Stemerman MB, Pritchard KA.** Native LDL Increases Endothelial Cell Adhesiveness by Inducing Intercellular Adhesion Molecule–1. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1996;16:585–590. https://doi.org/10.1161/01.ATV.16.4.585.
39. **Kumar S, Duan Q, Wu R, Harris EN, Su Q.** Pathophysiological communication between hepatocytes and non-parenchymal cells in liver injury from NAFLD to liver fibrosis. Adv Drug Deliv Rev 2021;176:113869. https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.113869.
40. **Simonetto DA, Gines P, Kamath PS.** Hepatorenal syndrome: pathophysiology, diagnosis, and management. BMJ 2020;m2687. https://doi.org/10.1136/bmj.m2687.
41. **Mantovani A, Csermely A, Petracca G, Beatrice G, Corey KE, Simon TG, et al.** Non-alcoholic fatty liver disease and risk of fatal and non-fatal cardiovascular events: an updated systematic review and meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol 2021;6:903–913. https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00308-3.
42. **Lonardo A, Mantovani A, Targher G, Baffy G.** Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Chronic Kidney Disease: Epidemiology, Pathogenesis, and Clinical and Research Implications.

Int J Mol Sci 2022;23:13320. https://doi.org/10.3390/ijms232113320.

43. **Seals DR, Jablonski KL, Donato AJ.** Aging and vascular endothelial function in humans. Clin Sci (Lond) 2011;120:357–375. https://doi.org/10.1042/CS20100476.
44. **Loke KE, Curran CML, Messina EJ, Laycock SK, Shesely EG, Carretero OA, et al.** Role of Nitric Oxide in the Control of Cardiac Oxygen Consumption in B_2-Kinin Receptor Knockout Mice. Hypertension 1999;34:563–567. https://doi.org/10.1161/01.HYP.34.4.563.
45. **Abraldes JG, Albillos A, Bañares R, Turnes J, González R, García-Pagán JC, et al.** Simvastatin Lowers Portal Pressure in Patients With Cirrhosis and Portal Hypertension: A Randomized Controlled Trial. Gastroenterology 2009;136:1651–1658. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.01.043.
46. **Oesterle A, Laufs U, Liao JK.** Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System. Circ Res 2017;120:229–243. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308537.
47. **Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanoue T, Ratziu V, et al.** A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. N Engl J Med 2021;384:1113–1124. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028395.
48. **Bosch J, Abraldes J, Berzigotti A, Garcia-Pagan J.** Portal Hypertension and Gastrointestinal Bleeding. Semin Liver Dis 2008;28:3–25. https://doi.org/10.1055/s-2008-1040318.
49. **Villanueva C, Albillos A, Genescà J, Garcia-Pagan JC, Calleja JL, Aracil C, et al.** β blockers to prevent decompensation of cirrhosis in patients with clinically significant portal hypertension (PREDESCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet 2019;393:1597–1608. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31875-0.
50. **Bath PM, Krishnan K, Appleton JP.** Nitric oxide donors (nitrates), L-arginine, or nitric oxide synthase inhibitors for acute stroke. Cochrane Database Syst Rev 2017;2017:CD000398. https://doi.org/10.1002/14651858.CD000398.pub2.
51. **Yang Y, Yu T, Lian YJi, Ma R, Yang S, Cho JY.** Nitric oxide synthase inhibitors: a review of patents from 2011 to the present. Expert Opin Ther Pat 2015;25:49–68. https://doi.org/10.1517/13543776.2014.979154.

Artículo de revisión

Puntos claves de la nueva guía para la prevención, el diagnóstico, la atención y el tratamiento de personas con infección crónica por VHB

Key points of the new guidelines for the prevention, diagnosis, care and treatment for people with chronic hepatitis B infection

Sara Yesenia Munera-Ibagué[1], *Angy Vanesa Murillo-Murillo*[2], *Maria-Cristina Navas*[3]

Resumen

La infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) continúa siendo un problema relevante de salud pública, con alta prevalencia y una carga importante de cirrosis y carcinoma hepatocelular. A pesar de las estrategias globales orientadas a su eliminación, persisten barreras importantes como el diagnóstico, los criterios terapéuticos restrictivos o el acceso limitado al tratamiento, especialmente en países de ingresos bajos. En respuesta a estos desafíos y a la luz de evidencia reciente que demuestra un riesgo de carcinoma hepatocelular en pacientes con carga viral ≥2000 UI/mL, incluso en ausencia de cirrosis o elevación del nivel sérico de enzimas hepáticas, la Organización Mundial de la Salud publicó en 2024 una nueva guía que actualiza el abordaje clínico de la infección por VHB. Estas recomendaciones incluyen la ampliación de los criterios terapéuticos en adultos y adolescentes, el fortalecimiento de la prevención en mujeres embarazadas para reducir la transmisión maternoinfantil, la definición de nuevos puntos de corte para métodos no invasivos de evaluación del daño hepático, como índices séricos y elastografía, y la simplificación de las pruebas diagnósticas con el fin de facilitar la detección temprana y la vinculación oportuna a la atención. En esta revisión se presenta una síntesis actualizada de la hepatitis B, desde su epidemiología e inmunopatogénesis hasta su historia natural, y se analizan los cambios fundamentales introducidos por la guía de 2024, con énfasis en un enfoque equitativo, la simplificación de los procesos y la ampliación del acceso al tratamiento.

Palabras clave: virus de la hepatitis B, infección crónica, guía de la OMS 2024, terapia antiviral, criterios terapéuticos, cirrosis, carcinoma hepatocelular.

[1] Estudiante de pregrado, Programa de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

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

[3] Bacterióloga, PhD en Virología. Profesora titular, Coordinadora Grupo Gastrohepatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia. Email: maria.navas@udea.edu.co.

Conflicto de intereses: las autoras declaran que no tienen conflicto de intereses.
Hepatología 2026;7:221-239. https://doi.org/10.59093/27112330.179.
Asociación Colombiana de Hepatología, 2026.
Recibido el 16 de junio de 2026; aceptado el 28 de agosto de 2026.

CC BY NC ND

Abstract

Chronic hepatitis B virus infection remains a significant public health problem, with high prevalence and an important burden of cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Despite global strategies aimed at its elimination, significant barriers persist, such as diagnostic challenges, restrictive treatment criteria, and/or limited access to treatment, especially in low-income countries. In response to these challenges and in light of recent evidence demonstrating a risk of hepatocellular carcinoma in cases with viral load ≥2000 IU/mL (even in the absence of cirrhosis or elevated serum liver enzymes), the World Health Organization published new guidelines in 2024 that update the clinical management of HBV infection. These recommendations include expanding treatment criteria for adults and adolescents, strengthening prevention measures in pregnant women to reduce mother-to-child transmission, defining new cut-off points for noninvasive methods of assessing liver damage (such as serum markers and elastography), and simplifying diagnostic testing to facilitate early detection and timely referral to care. This review provides an updated overview of hepatitis B, covering everything from its epidemiology and immunopathogenesis to its natural history, and analyzes the key changes introduced by the 2024 guidelines, with an emphasis on an equitable approach, streamlining processes, and expanding access to treatment.

Keywords: hepatitis B virus, chronic infection, WHO 2024 guideline, antiviral therapy, treatment criteria, cirrhosis, hepatocellular carcinoma.

Introducción

La infección por el virus de la hepatitis B (VHB) representa un desafío en la lucha contra las enfermedades infecciosas y las hepatopatías terminales. En 2022, se estimó un total de 254 millones de personas con hepatitis B crónica a nivel global [1]. Esta cifra refleja la imperante necesidad de trabajar en las dimensiones estructurales, sociales y biológicas de la infección por VHB, así como en sus consecuencias tanto individuales como colectivas.

La transmisión del VHB se da por contacto con sangre y fluidos corporales. La edad en el momento de la exposición al VHB es un determinante crucial para el desarrollo de la infección crónica; si ocurre en los primeros 6 meses de vida, la probabilidad de cronificarse es más alta y, con ello, el riesgo de desarrollar cirrosis hepática o carcinoma hepatocelular (CHC) [2]. Lo que justifica los esfuerzos para desarrollar e implementar intervenciones prácticas y sostenibles a nivel nacional, regional y mundial para disminuir la incidencia y prevalencia de esta infección viral, evitando las consecuencias nefastas a las que puede conducir.

En respuesta al impacto global de las hepatitis virales, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció la estrategia del sector salud mundial contra las hepatitis virales 2016-2021, cuyo principal objetivo fue el control y la eliminación de las hepatitis virales para el año 2030. Esto implicaba una reducción del 90 % en la incidencia de la hepatitis viral y una reducción del 65 % en la mortalidad asociada; adicionalmente, se había planteado una meta intermedia para 2020 de reducir un 30 % la incidencia y un 10 % las muertes [1].

Sin embargo, muchos países enfrentaron importantes barreras para alcanzar dichos objetivos. Entre las dificultades se destacan la falta de sistemas para el monitoreo y seguimiento de intervenciones, la baja capacidad del personal sanitario, que requería estrategias como la redistribución de

tareas, y los altos costos de medicamentos y pruebas diagnósticas, lo cual limitaba el acceso a tratamiento oportuno y de calidad. Además de la ausencia de programas de búsqueda activa de casos en la mayoría de los países [2].

A pesar de la existencia de guías clínicas, la cobertura del tratamiento fue extremadamente baja. Menos del 1 % de las personas con hepatitis B crónica estaban recibiendo tratamiento, en parte debido a criterios restrictivos y algoritmos complejos. Además, el acceso limitado a pruebas como la carga viral y el antígeno e del VHB (HBeAg) dificultaba la identificación de pacientes elegibles para profilaxis antiviral, especialmente en mujeres embarazadas [3].

Globalmente, menos del 5 % de las personas infectadas con hepatitis crónica conocían su diagnóstico, debido a la falta de concientización, la escasa disponibilidad de pruebas adaptadas a distintos entornos y una débil capacidad diagnóstica en los sistemas de salud. Aunque la carga de las hepatitis virales es superior a la de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la tuberculosis o el paludismo, durante años las hepatitis virales no fueron reconocidas como una prioridad sanitaria mundial [1].

Frente a este panorama, la más reciente Guía de prevención, diagnóstico y tratamiento de personas con hepatitis B de la OMS surge como un documento clave basado en nueva evidencia científica. Esta guía introduce mejoras en la estadificación no invasiva de la fibrosis y cirrosis hepática, incorpora nuevos umbrales de corte diagnósticos, y redefine algunos parámetros a considerar de la historia natural de la infección y el abordaje terapéutico de la hepatitis B crónica [2].

Con esta nueva guía la OMS presenta un enfoque más equitativo, centrado en promover los derechos humanos y el acceso a la atención en salud, simplificando la prestación de los servicios y garantizando los programas de atención a las poblaciones con estrategias estandarizadas y de alta calidad.

Con esta nueva perspectiva del diagnóstico, manejo y tratamiento de la hepatitis B surge el interés de esta revisión, con el propósito de concretar conceptos generales de la hepatitis B y presentar la importancia de los nuevos cambios de la guía.

Epidemiología

Según la OMS, cada año se infectan aproximadamente 1,2 millones de personas por el VHB, con cerca de 1,1 millones de muertes atribuibles a complicaciones como cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular (CHC). La prevalencia global es del 3,61 %, aunque esta varía notablemente según la región geográfica. Se considera alta endemicidad cuando la prevalencia del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) en la población general supera el 8 %; intermedia entre 2 % y 7 %; y baja cuando es <2 % [3].

Las regiones más afectadas incluyen África (8,83 %) y el Pacífico Occidental (5,26 %), donde es frecuente la transmisión perinatal y horizontal, respectivamente. En contraste, en zonas de baja endemicidad como América del Norte y Europa, la principal vía de transmisión es a través del contacto sexual y el uso de drogas intravenosas [3].

En Colombia, la infección por VHB presenta una endemicidad intermedia, con una diferencia importante según el departamento. En el periodo 2020-2024 se observa un incremento en el número de casos notificados, con tasas de incidencia entre 2,29 y 4,63 por 100.000 habitantes, siendo 2022 el año con mayor incidencia (4,63 por 100.000 habitantes). En 2024, la tasa

de incidencia fue de 4,4 por 100.000 habitantes y los departamentos con mayor incidencia fueron el Archipiélago de San Andrés, Providencia y Santa Catalina (114,1 casos por 100.000 habitantes), Guaviare (67,7), Vaupés (66,7) y Guainía (58,7). Estos tres últimos corresponden a departamentos con resguardos indígenas. Según género, la tasa de incidencia en hombres fue de 5,3 por 100.000 habitantes y en mujeres, de 3,7 por 100.000 habitantes. Los grupos etarios con mayor proporción de casos fueron los de 35 a 39 años y 25 a 29 años, respectivamente [4].

Un aspecto particularmente positivo en el país ha sido la evidencia de la eliminación de la transmisión maternoinfantil del VHB según un estudio realizado en 2023. La investigación evaluó la prevalencia del HBsAg mediante prueba rápida en 3.203 niños entre 5 y 10 años en municipios priorizados por alto riesgo, sin detectar ningún caso positivo. Estos resultados reflejan el impacto exitoso del programa nacional de vacunación, en especial la administración oportuna de la dosis neonatal [5].

En cuanto al CHC, es el tipo de cáncer de hígado más frecuente, el sexto cáncer más común a nivel mundial y el tercero en generar mayor mortalidad, con un 15 % de supervivencia para los pacientes en los siguientes 5 años [6]. El tener VHB es el mayor factor de riesgo para el CHC, considerando que se le atribuyen el 50 % de los casos en el mundo [7,8]; además, el VHB aumenta de 20 a 30 veces la probabilidad de desarrollar CHC, en relación con las personas sin el virus [9].

Estructura del VHB y ciclo de replicación

El VHB, perteneciente a la familia *Hepadnaviridae*, es un virus envuelto, de aproximadamente 42 nm, con un genoma de ADN bicatenario parcial de 3,2 kilobases. La envoltura está compuesta por una bicapa lipídica en la que están presentes los tres tipos de HBsAg: HBsAg-L, HBsAg-M y HBsAg-S. El genoma viral codifica una polimerasa multifuncional con actividad de transcriptasa reversa (pol), la proteína core (HBc), subunidad estructural de la cápside, el antígeno E (HBe), el HBsAg y la proteína X (HBx) [10].

Además de las partículas infecciosas, denominadas partículas Dane, el VHB produce en gran cantidad partículas virales no infecciosas que incluyen partículas subvirales esféricas y filamentosas, las cuales carecen de genoma viral. Estas partículas son significativamente más abundantes que las partículas Dane y se consideran una estrategia viral de evasión interfiriendo con la detección y neutralización del virus por parte del sistema inmune. Adicionalmente, se han caracterizado nucleocápsides sin envoltura y partículas virales con el ARN pregenómico del VHB y el ARN mensajero que codifica HBx [10].

El proceso de infección comienza con la adhesión de la partícula viral al hepatocito, inicialmente mediante una unión de baja afinidad a los proteoglicanos de heparán sulfato (HSPGs). Posteriormente, el virus se une al receptor cotransportador de taurocolato de sodio (NTCP, por sus siglas en inglés) tras lo cual es internalizado, y la nucleocápside es liberada en el citoplasma y transportada al núcleo. En el núcleo, el genoma viral (ADN circular relajado, rcDNA) es reparado por enzimas celulares, formando un ADN de doble cadena circular covalentemente cerrado (cccADN), el cual actúa como una plantilla estable para la transcripción de los ARN virales. La ARN polimerasa II celular transcribe cinco tipos de ARN mensajero: el ARN pregenómico (pgRNA), que sirve como molde para la replicación del genoma y traduce las proteínas core y polimerasa. El pgRNA junto con la polimerasa forman un complejo

que es encapsidado, dentro de la cual se lleva a cabo la transcripción inversa para sintetizar la cadena de ADN de sentido negativo y un segmento de la cadena de ADN de sentido positivo. Las nucleocápsides maduras pueden dirigirse al retículo endoplásmico y al aparato de Golgi, donde adquieren la envoltura con los HBsAg y se secretan como viriones completos e infecciosos (partículas de Dane) o pueden reciclarse hacia el núcleo, aumentando el reservorio de cccADN y contribuyendo a la persistencia de la infección [11].

Inmunopatogénesis

El VHB es un virus no citopático; el daño hepático observado en los pacientes no es consecuencia directa de la replicación viral, pero sí de la respuesta inmune contra el virus. En la fase temprana, el VHB evita ser detectado por la inmunidad innata gracias a su estrategia replicativa, que incluye la formación de cccADN nuclear, la transcripción de ARN mensajero similar al del huésped y la replicación intracapsídica [12]; sin embargo, existen otros mecanismos relevantes mediados por las proteínas virales HBx y HBeAg que contribuyen activamente a esta evasión inmunológica. La proteína HBx modula la expresión de receptores de reconocimiento de patrones (PRR), regula la producción de factores inflamatorios, activa vías de señalización que favorecen la replicación viral y se une al cccADN para activar factores de transcripción y reguladores epigenéticos, participando así en múltiples funciones biológicas relacionadas con la instauración de la infección y la progresión de complicaciones especialmente CHC [13]. Por su parte, el HBeAg puede generar la alteración de los macrófagos, para aumentar la producción de citoquinas inflamatorias y procurar en menor medida su regulación, también inhibe la activación de líneas celulares como monocitos y neutrófilos [14]. En conjunto, estos mecanismos permiten que el virus se disemine y replique de forma eficiente en el hígado sin activar señales inflamatorias tempranas.

La activación luego de la respuesta inmune adaptativa es clave en la infección por VHB: las células T CD8+ median la eliminación viral por mecanismos citotóxicos y no citotóxicos, como la producción de interferón gamma (IFN-γ) y factor de necrosis tumoral (TNF). Mientras que las células T CD4+ facilitan la inducción y mantenimiento de la respuesta de las células T CD8+ y los anticuerpos [12].

En infecciones transitorias (o autolimitadas), esta respuesta es vigorosa y controlada. En cambio, en infecciones crónicas (especialmente en neonatos), la infección ocurre en un hígado con escasa respuesta inflamatoria, donde la estimulación antigénica persistente induce la expresión sostenida de moléculas inhibitorias en las células T, lo que conduce a su agotamiento funcional, mayor susceptibilidad a la apoptosis y disfunción inmunológica temprana [15]. Además, el hígado promueve un estado de tolerancia inmunológica mediado por células residentes como células de Kupffer y células dendríticas, este proceso es reforzado por la producción de citocinas reguladoras y la acción de proteínas virales que modulan las vías proinflamatorias [16].

En este contexto de infección crónica y tolerancia inmunológica, la integración de secuencias del ADN del VHB en el genoma del hepatocito adquiere relevancia en la progresión hacia el CHC. Durante el ciclo replicativo del VHB se generan formas de ADN viral lineal de doble cadena que no se convierten en cccDNA y pueden integrarse de manera aleatoria en sitios de rotura del ADN celular mediante mecanismos normales de reparación como la unión de extremos no homólogos y la unión mediada por microhomología. Estas integraciones generan alteraciones estructurales del genoma, como deleciones, inserciones y

reordenamientos cromosómicos, que favorecen la inestabilidad genómica. Además, la integración puede activar oncogenes celulares como TERT o inactivar genes supresores de tumores, lo que promueve la proliferación celular y la expansión clonal de hepatocitos con mayor capacidad de supervivencia y replicación que las células hepáticas normales. Aunque la integración no es necesaria para la replicación viral, puede ocurrir tempranamente durante la infección crónica y contribuye a explicar el desarrollo de CHC incluso en ausencia de cirrosis o daño hepático avanzado [17].

En concordancia con lo anterior, estudios han detectado secuencias del VHB integradas en aproximadamente el 85 % al 90 % de los tumores hepatocelulares asociados a VHB [17].

La destrucción de hepatocitos infectados por células T CD8+ inicia una cascada inflamatoria que incluye: necrosis secundaria y liberación de patrones moleculares asociados a daño, activación de neutrófilos, macrófagos y células NK, formación de focos necróticos e inflamatorios con daño colateral a hepatocitos no infectados. Estos procesos favorecen el desarrollo de la fibrosis, lo que antecede la cirrosis y eventualmente el CHC [12].

Historia natural y manifestaciones clínicas

En la mayoría de los casos, la hepatitis B aguda es transitoria (autolimitada), y cursa frecuentemente asintomática o con síntomas leves. Durante el periodo prodrómico pueden aparecer síntomas como fiebre, artralgias o erupción cutánea; y síntomas constitucionales anorexia, náuseas, dolor en el cuadrante superior derecho e ictericia, sin consecuencias en el paciente [18]. Sin embargo, en aproximadamente el 0,5 % de los casos puede progresar a una falla hepática aguda [19].

Por otra parte, la hepatitis B crónica presenta un curso más complejo y se clasifica en cuatro fases determinadas por la interacción entre el virus y el sistema inmunológico del individuo. Estas fases pueden culminar con la pérdida del HBsAg y la aparición de anticuerpos anti-HBs (anticuerpos contra el antígeno de superficie) [19]. Aproximadamente del 15 % al 40 % de los pacientes con infección crónica por VHB desarrollarán cirrosis [20], y del 10 % al 17 % de ellos desarrollarán CHC; entre el 0,1 % y el 3 % de los pacientes desarrollarán CHC en hígado no cirrótico [21].

La primera etapa de la hepatitis B crónica se conoce como infección crónica por VHB HBeAg+, la que antes se denominaba fase de inmunotolerancia, común en casos de transmisión vertical. Se caracteriza porque el virus se replica activamente, en ausencia de una respuesta inflamatoria; por lo que el paciente no presenta signos ni síntomas, y el nivel sérico de las aminotransferasas se mantiene en el rango normal y no se observan mayores cambios histológicos en el hígado. Se caracteriza por los altos niveles de HBsAg, HBeAg y ADN del virus [22].

En la segunda fase, denominada hepatitis B crónica HBeAg+, anteriormente conocida como inmune activa, el sistema inmune responde frente a la infección viral con destrucción de los hepatocitos, causando las manifestaciones típicas de la enfermedad. Se caracteriza por una elevación significativa de las aminotransferasas (hasta 10 veces el valor normal), disminución de la carga viral y cambios histológicos en el hígado, que pueden variar desde inflamación leve hasta cirrosis (presente en el 10 % al 24 % de los casos). Su duración es variable, de meses a años [22].

La tercera fase se conoce como infección crónica por VHB HBeAg–, en la cual se produce la seroconversión de HBeAg a anticuerpo contra el antígeno e (anti-HBe), indicando un control parcial del virus. La

carga viral disminuye significativamente, el nivel sérico de las aminotransferasas se normaliza y la inflamación hepática se resuelve. Esta fase, conocida anteriormente como portador inactivo, puede mantenerse estable durante años o puede presentarse una reactivación clínica de la enfermedad asociada a un factor de riesgo (en condiciones de inmunosupresión o coinfección, por ejemplo) o reactivación espontánea; esta etapa corresponde a la fase conocida como hepatitis crónica HBeAg–. En la reactivación se observa incremento de la carga viral, elevación del nivel sérico de transaminasas y respuesta necroinflamatoria en el hígado; incluso puede observarse seroreversión del marcador serológico HBeAg [22] [figura 1].

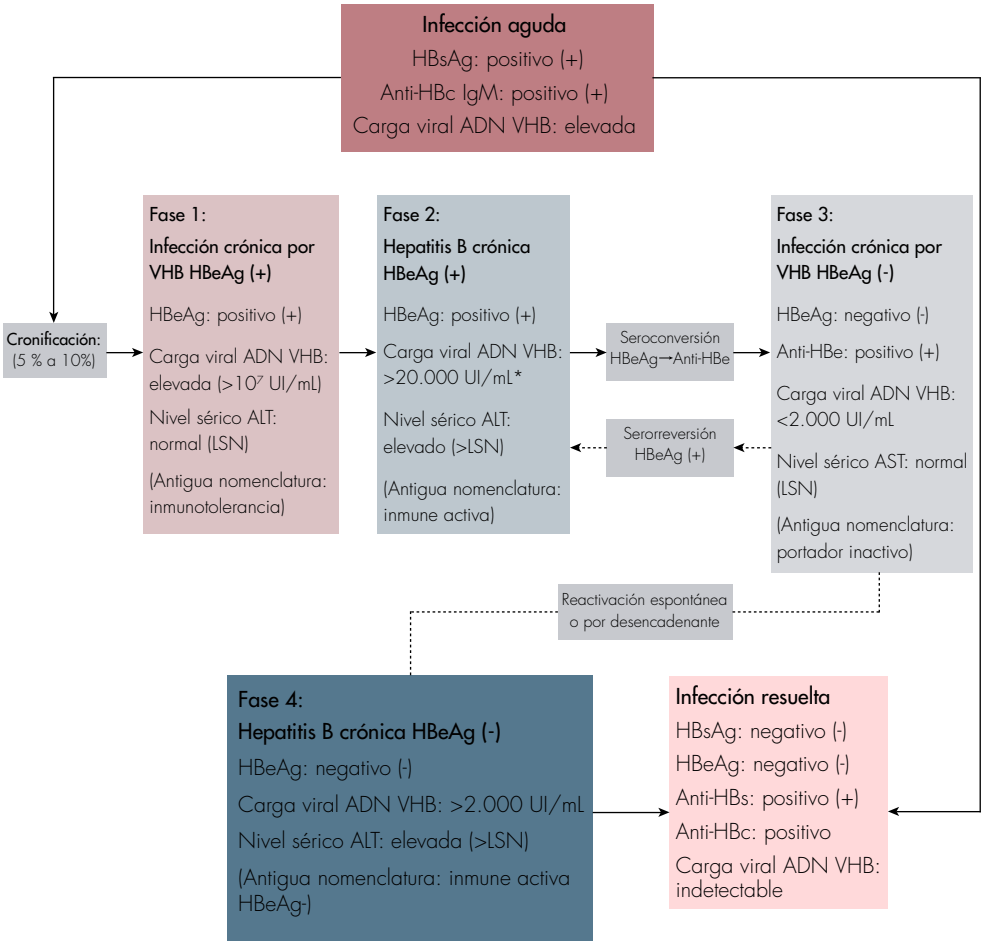


Figura 1. Historia natural de la infección por el virus de la hepatitis B (VHB) y su evolución. HBsAg: antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg); Anti-HBc IgM: anticuerpos de tipo IgM contra la proteína core (subunidad estructural de la cápside) del VHB; ADN VHB: genoma del VHB; HBeAg: antígeno e del VHB; UI: Unidades internacionales; ALT: alanina aminotransferasa; LSN: límite superior de normalidad (definido localmente); Anti-HBe: anticuerpos contra el antígeno e del VHB; Anti-HBs: anticuerpos contra el HBsAg; Anti-HBc: anticuerpos contra la proteína core (subunidad estructural de la cápside) del VHB. Tomado y adaptado de [2,22].

Diagnóstico y marcadores de seguimiento

El diagnóstico y seguimiento de la hepatitis B se basa en una combinación de biomarcadores serológicos y moleculares que permiten establecer el estadio de la infección y guiar las decisiones terapéuticas. En la mayoría de los adultos sin factores de riesgo conocidos, se recomienda un cribado único a partir de los 18 años, excepto en aquellos con prueba documentada de vacunación y anti-HBs ≥10 mUI/mL. En personas con factores de riesgo, el cribado es prioritario y debe repetirse periódicamente si tienen factores de riesgo. También debe realizarse en pacientes con signos clínicos o bioquímicos de enfermedad hepática, y en situaciones específicas como embarazo, donación de órganos, tejidos o hemocomponentes [24].

Las pruebas básicas incluyen HBsAg, anti-HBs y anti-HBc total (anticuerpo anticore totales), y en casos sospechosos de hepatitis aguda, se añade anti-HBc IgM (anticuerpo anti-core IgM). Si alguno de estos marcadores es positivo (reactivo), se amplía el caso con otros marcadores como HBeAg, anti-HBe y cuantificación del ADN-VHB [24].

Cada uno de estos marcadores aporta información específica sobre el estado de la infección por VHB:

- HBsAg: marcador de infección activa. Su persistencia ≥6 meses define la infección crónica. Actualmente en nuestro medio se realiza a través de medición cualitativa, la cual en caso de encontrar niveles elevados se asocian como mayor riesgo CHC, mientras que niveles bajos sugieren posible respuesta al tratamiento o curación funcional. La prueba cuantitativa se considera un nuevo biomarcador, pero aún no está disponible en Colombia.
- Anti-HBs: marcador de inmunidad, ya sea por vacunación o por resolución espontánea de una infección previa.
- HBeAg: indica alto nivel de replicación viral y mayor riesgo de transmisión vertical.
- Anti-HBc IgM: marcador de infección aguda reciente y de reactivación en algunos casos [25].
- Anti-HBc Total: Indica exposición previa al VHB y suele persistir de por vida. No permite diferenciar por sí solo una infección con resolución; requiere la interpretación junto con los otros marcadores de la infección por VHB.
- Carga viral (ADN): principal marcador de replicación viral y determinante clave del riesgo de progresión a cirrosis y carcinoma hepatocelular.
- cccADN: reservorio intrahepático del VHB, actúa como plantilla estable para la transcripción de ARN mensajeros virales. La cuantificación directa no se realiza en la práctica clínica, ya que requiere biopsia y técnicas de biología molecular que están disponibles en laboratorios de investigación.

En los últimos años, se han incorporado nuevos biomarcadores como la carga viral ARN del VHB (HBV RNA) y los antígenos relacionados con el core (HBcrAg), que reflejan la actividad transcripcional del ADNccc en el núcleo de los hepatocitos. Estos marcadores permiten detectar replicación viral, incluso cuando la carga de ADN VHB es indetectable, y podrían ser útiles para predecir recaídas y evaluar suspensión terapéutica [26].

En cuanto a la vigilancia del CHC en pacientes con hepatitis B crónica, la alfafetoproteína (AFP) continúa siendo utilizada,

aunque con limitaciones en sensibilidad y especificidad. Se sugiere su combinación con una ecografía abdominal para mejorar la detección precoz. Los biomarcadores emergentes como el HBV ARN y HBcrAg se están investigando como predictores complementarios de riesgo de CHC [26].

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento son la supresión sostenida del ADN VHB, la pérdida del HBeAg y del HBsAg, reduciendo así el riesgo de complicaciones de la infección crónica por VHB, además de la transmisión a otros hospederos. Las opciones de tratamiento en hepatitis B crónica incluyen interferón pegilado (PegIFN) y los análogos de nucleósidos [27].

1. Los análogos de nucleósidos actúan inhibiendo de forma competitiva la polimerasa viral y bloqueando la síntesis del genoma viral e incluyen:

- Entecavir: análogo de la guanosina. Primera línea. Alta potencia antiviral y baja tasa de resistencia en pacientes "*naïve*" (sin tratamiento previo) con este grupo de medicamentos. Su dosis debe ajustarse en pacientes con insuficiencia renal. No debe usarse en pacientes con VHB resistente a la lamivudina [28]

- Tenofovir: análogo del nucleótido de adenina, utilizado como tratamiento de primera línea en pacientes *naïve*, así como en aquellos con resistencia o exposición previa a otros análogos de nucleósidos. Se encuentra disponible en dos formulaciones: tenofovir disoproxil fumarato (TDF) y tenofovir alafenamida (TAF). TAF se asocia con menor toxicidad renal y ósea, y puede utilizarse de forma segura en pacientes con una tasa de filtración glomerular (TFG) >15 mL/min. En contraste, TDF está contraindicado cuando la TFG es <60 mL/min debido a su mayor potencial nefrotóxico; sin embargo, es el preferido durante la gestación por su perfil de seguridad establecido. En cuanto a su farmacocinética, el TDF se convierte rápidamente en tenofovir tras su administración oral, el cual luego se fosforila intracelularmente a tenofovir difosfato, su forma activa, que actúa inhibiendo la síntesis del ADN viral al incorporarse a la cadena y provocar su terminación prematura [29]. La nefrotoxicidad del TDF se ha relacionado con disfunción mitocondrial en el túbulo proximal, incluyendo la inhibición de la citocromo oxidasa, entre otros mecanismos. Para el monitoreo de la función renal, en caso de requerirse la estimación de la TFG:

= (140–edad) x peso (kg) / 72 x creatininemia (mg/dL) (x0,85 si es mujer) [30]

- Emtricitabina: análogo de citosina. Usado en coinfección por VIH. No en monoterapia, por resistencia cruzada con lamivudina [31].

2. Los interferones pegilados son potentes inhibidores de la replicación viral y moduladores de la respuesta inmune, no generan resistencia, pero por sus efectos adversos su uso es poco frecuente; además tienen indicación restringida solo en pacientes jóvenes con enfermedad hepática compensada que no deseen tratamiento a largo plazo, aunque no en enfermedad hepática descompensada, cirrosis ni embarazo [32]. Su efectividad depende del genotipo viral (VHB A/B), carga viral baja y altos niveles de ALT [27]. Las opciones terapéuticas se resumen en la **tabla 1**.

Avances de la guía de la Organización Mundial de la Salud 2024

Antes del desarrollo de esta nueva guía, las directrices de la OMS se basaban en la versión publicada en 2015, la cual se

Tabla 1. Opciones terapéuticas de la infección por VHB. Tomado y adaptado de [2, 29, 34, 35, 36, 37, 38].

Medicamento	Blanco terapéutico	Población objetivo	Datos sobre la administración
Tenofovir disoproxil fumarato (TDF)	Inhibidor competitivo de la transcriptasa inversa. Análogo de la adenosina que presenta una alta barrera genética a la resistencia a los fármacos	De elección para todos los adultos, adolescentes y niños (de dos años o más) Régimen alternativo para adultos, adolescentes y niños (de dos años o más) junto a otros medicamentos Profilaxis para todas las mujeres embarazadas con VHB positivo en entornos donde no se disponga de pruebas de ADN del VHB o HBeAg o donde se disponga de un resultado con AgHBs positivo con ADN del VHB ≥200.000 UI/mL o AgHBe positivo Tratamiento de la coinfección VIH y VHB junto a otros medicamentos	Para las mujeres embarazadas se recomienda a partir de la semana 28 hasta al menos el parto o la finalización de la serie de vacunación infantil contra el VHB
Tenofovir alafenamida fumarato (TAF)	Inhibidor de la transcriptasa inversa, análogo de la adenosina, profármaco de tenofovir	De elección en personas con osteoporosis establecida y/o insuficiencia renal. Adolescentes (≥12 años) como régimen alternativo	No se recomienda si la TFG es <15 ml/min
Entecavir (ETV)	Inhibidor competitivo de la transcriptasa inversa. Análogo de la guanosina que presenta una alta barrera genética a la resistencia a los fármacos	De elección para todos los adultos, adolescentes y niños (de dos años o más) Régimen alternativo para adultos, adolescentes y niños (de dos años o más) junto a otros medicamentos Alternativa para personas con osteoporosis establecida y/o insuficiencia renal	Uso especialmente recomendado en niños entre los 2-11 años La ETV no es una opción adecuada para personas con VIH y hepatitis B Riesgo de deterioro de la función renal

Nota: las dosis de los medicamentos se encuentran adjuntos en la tabla 2.

centraba en la promoción del derecho a la salud y los derechos humanos, reconociendo que las personas con hepatitis B suelen pertenecer a grupos vulnerables expuestos al estigma y la discriminación. Esta guía adoptó un enfoque de salud pública orientado a simplificar las estrategias de diagnóstico y tratamiento, especialmente en contextos con recursos limitados, con el fin de mejorar el acceso para pacientes con enfermedad avanzada, mujeres embarazadas, niños y otras poblaciones vulnerables. Además, promueve la prestación de servicios de salud en entornos que garantizarán la confidencialidad, el consentimiento informado y la atención brindada por personal capacitado, con acceso a laboratorios adecuados y suministros suficientes, todo bajo estándares de calidad [33].

Sin embargo, la guía de 2015 presentaba limitaciones. La elegibilidad para tratamiento era restringida, dirigida principalmente a pacientes con evidencia clínica de cirrosis o índice de proporción de aspartato aminotransferasa/plaquetas (APRI) >2 o pacientes mayores de 30 años con niveles persistentemente elevados de ALT y una carga viral alta (ADN VHB >20.000 UI/mL), dejando sin tratamiento a una gran proporción de personas con hepatitis B crónica. De hecho, se estimaba que solo entre el 8 % y el 15 % de las personas HBsAg+ cumplían criterios para iniciar terapia antiviral. Se excluía a pacientes en fase de infección crónica HBeAg+, con niveles serológicos normales de ALT, sin fibrosis y carga viral de ADN VHB elevada, frecuentemente jóvenes; así como a personas con factores de riesgo importantes como fibrosis significativa, coinfecciones por virus de la hepatitis D (VHD), virus de la hepatitits C (VHC) o VIH, antecedentes familiares de CHC o cirrosis, comorbilidades como diabetes o enfermedad hepática metabólica, e incluso manifestaciones extrahepáticas [2,33].

La nueva guía aborda estas limitaciones basándose en nueva evidencia procedente de revisiones sistemáticas y metaanálisis que incluyeron 78 cohortes longitudinales de personas con hepatitis B crónica sin cirrosis y sin tratamiento, que evidenciaron que el riesgo de CHC, cirrosis y mortalidad relacionada con el hígado no se limitaba a quienes presentan daño hepático avanzado, sino que seguía una clara relación dosis respuesta con los niveles basales de carga viral ADN VHB [2,32,38], incluso en individuos con ALT normal o mínimamente elevada. La incidencia de CHC aumentó de forma significativa a partir de una carga viral ≥2.000 UI/mL, con incremento progresivo en casos de 20.000-200.000 UI/mL y ≥200.000 UI/mL; mientras que los niveles séricos de ALT mostraron una capacidad limitada para determinar el riesgo. Estos hallazgos explican por qué el uso exclusivo de ALT y cirrosis como criterios de tratamiento dejaba sin cobertura a pacientes con riesgo de eventos graves, incluido el cáncer hepático [2,33,38-41].

Otro punto crítico era que el APRI solo se utilizaba para identificar cirrosis, sin valores estandarizados que permitieran diferenciar grados de fibrosis. La fibrosis significativa (≥F2), que actualmente es reconocida como indicación de tratamiento, no era considerada en la guía de 2015. Además, los valores de referencia de ALT eran los mismos para adolescentes y adultos, lo cual limitaba la precisión diagnóstica en población pediátrica [2,33,42].

Respecto al seguimiento, la vigilancia con ecografía abdominal y AFP cada seis meses se recomendaba solo para personas con cirrosis, antecedentes familiares de CHC o en mayores de 40 años con carga viral elevada, siempre que se contara con disponibilidad de este marcador molecular, lo cual no era factible en muchas regiones. No se incluían estrategias de seguimiento para pacientes con fibrosis significativa ni para aquellos con coinfecciones con VHD, VIH o VHC [2,33].

Tampoco se establecían recomendaciones claras sobre a quién testear para infección por virus de la hepatitis delta (VHD) ni qué pruebas utilizar, una omisión significativa considerando el impacto clínico del VHD [44]. En relación con el manejo en embarazo, no se consideraba el uso de antivirales como profilaxis para la transmisión vertical, una recomendación que fue incluida recién en la guía de 2021 [2,33].

Finalmente, la implementación del tratamiento enfrentaba múltiples barreras, debido a la necesidad de acceso a pruebas de diagnóstico como la carga viral ADN VHB y monitoreo a largo plazo. Faltaban modelos simplificados de prestación de servicios adaptados a países de medianos y bajos recursos. En contraste, la guía de 2024 introduce estrate-

gias más inclusivas, simplificadas y factibles para mejorar el acceso [2,33].

Ampliación para elegibilidad de tratamiento

En la nueva guía se presenta la categorización por etapas del curso de vida y una ampliación de los criterios de acceso al tratamiento en adolescentes y adultos, basada en el uso de pruebas no invasivas como APRI y elastografía transitoria, sin depender exclusivamente de la carga viral. También, se hace énfasis en los hábitos de vida, la prevención de la transmisión y de la aparición de CHC mediante el inicio más temprano del tratamiento antiviral y la vigilancia semestral con ecografía abdominal y AFP en personas con cirrosis hepática o antecedente familiar de CHC [2].

Se debe ofrecer tratamiento a todos los adultos que cumplan con alguna de las condiciones: al evidenciar fibrosis significativa (estadio F2) según elastografía o APRI; carga viral ADN >2.000 UI/mL y elevación del nivel sérico de ALT; antecedentes familiares de cirrosis o cáncer de hígado, coinfecciones (VIH, VHC, VHD), inmunosupresión o comorbilidades que predisponen al desarrollo de esteatosis hepática como obesidad, dislipidemia o diabetes; e incluso, en caso de ser el único recurso disponible, nivel sérico de ALT persistentemente anormal en los últimos 6 a 12 meses, sin importar la puntuación APRI [2].

Con estos nuevos criterios se resalta la inclusión de mayor especificidad en las recomendaciones para los diferentes grupos etarios, al abarcar, por ejemplo, a las mujeres en edad fértil, así como en gestación; también se denota la extensión en el acceso según las posibilidades económicas y condiciones de vida de los pacientes, dando prioridad a quienes sí tratar, permitiendo que los requerimientos se superpongan para reducir la brecha entre aquellos que son diagnosticados y aquellos que reciben tratamiento [2].

Como caso puntual, se debe resaltar que en cuanto al tratamiento para mujeres en embarazo la nueva recomendación sobre el uso de profilaxis antiviral (con tenofovir) basada únicamente HBsAg+, sin necesidad de carga viral ADN, evidencia la importancia de disminuir las infecciones perinatales, considerando la cronicidad que estas llevan consigo; además, se mantiene desde las recomendaciones de la guía anterior el acceso a la vacunación como factor fundamental para la prevención de la transmisión perinatal [2].

Niños y adolescentes

En la población de 12 a 17 años, incluyendo adolescentes embarazadas, se recomienda iniciar tratamiento en quienes presenten fibrosis significativa o cirrosis, independientemente de la carga viral. En este caso se sugiere tratar tomando como base las recomendaciones para pacientes adultos [2].

En los menores de 12 años, no existen recomendaciones formales debido a la limitada evidencia. En este grupo etario, el inicio de tratamiento se considera solo de forma individualizada, ante situaciones específicas como necesidad de inmunosupresión, comorbilidades que aumentan el riesgo de progresión hepática o exacerbaciones persistentes de hepatitis con carga viral ADN VHB >2.000 UI/mL, dado que la evidencia no permite aplicar los criterios utilizados en adolescentes y adultos [2].

Esta ampliación de los criterios de tratamiento es de mucha relevancia en aquellas regiones con alta prevalencia de HBsAg en población <20 años, con acceso limitado a la vacunación neonatal que contribuye a una mayor carga de infección. Esta estrategia ofrece la oportunidad de reducir la posibilidad de integración del genoma

viral en el genoma de los hepatocitos en casos de adolescentes con cargas virales elevadas y mínima actividad necroinflamatoria, así como disminuir la transmisión vertical y horizontal temprana, al tratar a las adolescentes en edad reproductiva [2].

Se requieren estudios prospectivos a largo plazo que evalúen la seguridad de los análogos de nucleós(t)idos en esta población, incluyendo el impacto sobre el pico de masa ósea en la adolescencia y el riesgo de fracturas a lo largo de la vida. Además, son necesarios estudios de seguimiento prolongado para determinar la tasa de descontinuación del tratamiento, optimizar estrategias de adherencia y minimizar el riesgo de exacerbaciones clínicamente silenciosas tras la suspensión de la terapia [2].

Fibrosis: nuevos parámetros

La detección temprana de la fibrosis significativa y la cirrosis es crucial para definir la elegibilidad al tratamiento y prevenir las complicaciones. En las guías de 2015 se empleaba un punto de corte APRI >2 para cirrosis, lo que implicaba la omisión hasta del 50 % de los casos. El enfoque actual busca identificar a los pacientes desde las etapas tempranas de fibrosis. Para aumentar la sensibilidad y especificidad de esta prueba, se establecieron puntos de corte bajo y alto para fibrosis significativa y cirrosis. Los puntos de corte bajo priorizan la sensibilidad, descartando la cirrosis o fibrosis con menor probabilidad de falsos negativos, mientras que el punto de corte alto confirma la presencia de cirrosis o fibrosis con la menor cantidad de falsos positivos. Para cirrosis se definieron los siguientes puntos de corte: APRI >1,0 y >2,0 y para fibrosis significativa (≥F2) >0,5 y >1,5 [2, 33].

Debido a su bajo costo, sigue siendo el método preferido en entornos con recursos limitados. Donde esté disponible y el presupuesto lo permita, la OMS recomienda el uso de la elastografía transitoria (Fibroscan) como método de elección al no requerir de flebotomía, ser rápido, y poder hacerse en cualquier establecimiento. Aunque, su precisión disminuye en pacientes con obesidad y con hepatitis aguda y su alto costo impide su uso en países de bajos ingresos. Para este método se definieron también puntajes de corte: 7 kPa para fibrosis significativa (F2); 8 kPa para fibrosis avanzada (F3) y >11-14 kPa para cirrosis. En niños y adolescentes estas cifras aún requieren validación [2].

Respecto al FIB-4, no fue incluido dentro de las recomendaciones porque fue desarrollado para fibrosis avanzada (≥F3) y cuenta con menos evidencia para menores de 35 años [2].

Diagnóstico de VHB y VHD: pruebas reflejas o automatizadas, pruebas en el punto de atención y criterios de tamización para VHD

Se sugiere que, tras obtener un resultado positivo de HBsAg, se realice una prueba de ADN VHB utilizando la misma muestra de suero en el laboratorio o, en el caso de una prueba rápida, mediante una recolección inmediata de una segunda muestra de sangre venosa, lo que se conoce como pruebas reflejas; esto con el fin de mejorar la vinculación a la atención, reducir tiempo de inicio del tratamiento, y aumentar la cobertura de pruebas de ADN del VHB [2].

La cuantificación del ADN del VHB es fundamental tanto para la elegibilidad del tratamiento, la profilaxis de la transmisión maternoinfantil como para la vigilancia de la respuesta a la terapia antiviral. Sin embargo, en entornos con recursos limitados, los altos costos y la infraestructura han sido

una barrera para acceder a estos exámenes de laboratorio. Con la creciente disponibilidad de pruebas rápidas en el punto de atención o POC (por sus siglas en inglés, *Point of Care*) para VIH y tuberculosis, la OMS sugiere el uso de este tipo de pruebas como una oportunidad para mejorar el acceso, reducir el tiempo de inicio del tratamiento y reducir las visitas al centro de salud. Las pruebas POC de carga viral ADN VHB muestran sensibilidad entre 96 % y 98 % y especificidad entre 98 % y 99 % frente a los métodos de laboratorio convencionales, aunque su disponibilidad está condicionada por el número de casas fabricantes [2].

Dada la mayor gravedad de la coinfección o sobreinfección con VHD, que conlleva un riesgo elevado de insuficiencia hepática, cirrosis y carcinoma hepatocelular, la guía sugiere dos estrategias de tamizaje: uno en donde se testea a todos los pacientes HBsAg+ y otro focalizado en zonas endémicas para VHD y en pacientes con cirrosis, CHC o conductas sexuales de riesgo. En cualquier situación se recomienda una prueba serológica para detectar anti-VHD y medir ARN VHD [2].

Primera línea de tratamiento

El uso de análogos de nucleósido con una alta barrera genética tales como tenofovir disoproxil fumarato (TDF) o entecavir (ETV), es la primera línea de tratamiento contra la infección por VHB en pacientes mayores de dos años. Sin embargo, una recomendación importante que se anexa en la guía de la OMS 2024 se trata del establecimiento de regímenes alternativos, cuando no es posible la monoterapia con TDF, con el uso de TDF y lamivudina (3TC) o TDF y emtricitabina (FTC); al igual se recomienda que para niños >2 años, adolescentes, personas con osteoporosis o función renal deteriorada, el ETV o el tenofovir alafenamida fumarato (TAF) puede ser una buena primera opción, haciendo la excepción en los adolescentes con el TAF como régimen alternativo. Para niños, adolescentes y adultos que viven con VIH se recomienda el uso de dolutegravir (DTG) junto con un inhibidor de la transcriptasa inversa nucleosídico como primera línea, se debe tener presente que ETV no es una buena opción en esta población específica [2].

Dentro de las consideraciones para el establecimiento del tratamiento contra

Tabla 2. Dosis de análogos de nucleósidos para VHB según edad y peso del paciente. Tomado de [2].

Medicamento	Grupo de pacientes	Dosis
ETV	Peso <30kg	0,015 mg/kg una vez al día (máximo 0,5 mg diarios)
	Peso ≥30kg	0,5 mg una vez al día
TDF	Edad ≥2 años	8 mg/kg una vez al día (máximo 300 mg diarios)
	Edad ≥12 años	300 mg diarios
TAF	Edad ≥12 años	25 mg una vez diariamente

Entecavir (ETV): aprobado para niños de >2 años; tenofovir disoproxil fumarato (TDF): la EMA (Agencia Europea de Medicamentos) aprobó el TDF para niños de dos años o más con VHB, y la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos) para niños de dos años o más y con un peso de por lo menos 10 kg; tenofovir alafenamida (TAF): la EMA aprobó el TAF para niños de 6 años o más y con un peso mayor de 25 kg, y la FDA para niños de 12 años o más con enfermedad hepática compensada.

el VHB se debe tener en cuenta la necesidad de afianzar estrategias para promover una asertiva implementación del régimen de medicamentos, entre ellas la realización de pruebas para VIH y evaluar el riesgo de disfunción renal; asimismo, se debe advertir sobre contraindicaciones de la coadministración de otros medicamentos como rifampicina, carbamazepina y fenitoína, al igual que el riesgo de reactivación por interrupción del tratamiento [2].

Las dosis para niños, adolescentes y adultos en la guía de la OMS 2024 se presentan en la **tabla 2**.

Manejo de poblaciones específicas

Las coinfecciones con VIH, VHC, y VHD aumentan la velocidad de la progresión del daño hepático y generan mayor riesgo de mortalidad, por lo tanto, aunque en la guía de 2015 se describía su importancia no se le hacía tanto énfasis como en este nuevo enfoque; cuando un paciente vive con alguna de estas coinfecciones, o cualquier tipo de comorbilidad o inmunosupresión se le debe administrar tratamiento rápidamente [2].

En cuanto al VIH, la coinfección con VHB se asocia con cirrosis, cronicidad en infecciones agudas o reactivación clínica de la hepatitis y resistencia frente al tratamiento, por lo que se debe brindar el tratamiento considerando las dos infecciones. Por su parte, la infección por el VHC, se relaciona con la aceleración de la hepatocarcinogénesis y predominancia del VHC sobre el VHB; por tanto, el tratamiento simultáneo para ambas infecciones también es fundamental. En el caso de un paciente con tuberculosis (TB) se debe cuidar la hepatotoxicidad generada por el tratamiento [2].

Frente a la presencia de comorbilidades como esteatosis hepática y diabetes se requiere el adecuado manejo para cada una de manera individual, debido a la probabilidad de agravamiento de la fibrosis cuando se infectan con el VHB. Por otro lado, para los pacientes con cirrosis, compensada o descompensada, se requiere constante terapia antiviral, evitando reactivaciones. Además, en manifestaciones extrahepáticas como artritis no reumatoide, poliarteritis nodosa, glomerulonefritis o afecciones vasculares, el tratamiento inicial para el VHB ha demostrado mejoría en los síntomas; sin embargo, en la mayoría de los casos se emplea finalmente inmunosupresión [2].

Por su parte, los casos de reactivación clínica de la hepatitis B son especialmente graves, frente a los cuales se puede administrar terapia antiviral de considerarse necesario; ahora bien, cuando se trata de una infección aguda por VHB, más del 95 % de las personas inmunocompetentes logran el aclaramiento viral; sin embargo, en aquellos diagnósticos de falla hepática aguda sí puede ayudar en gran medida la administración de terapia antiviral. Puede considerarse el inicio de terapia antiviral para reducir rápidamente la carga viral, particularmente en pacientes con posibilidad de requerir trasplante hepático, ya que una menor carga viral puede disminuir el riesgo de reinfección del injerto [2,43].

Teniendo presente también los grupos de riesgo como personas que se inyectan drogas, personas en tratamiento de diálisis o personas que han recibido trasplantes de riñón, trabajadores del área de la salud, comunidades indígenas y migrantes, se requiere la toma de medidas estratégicas tanto por parte de los centros de salud como por parte de los gobiernos y las entidades territoriales, para proveer un cuidado especializado y minucioso, evitando mayor contacto con los demás riesgos, y de esta forma generar espacios de acercamiento al sistema de salud, acompañamiento efectivo y prevención

enfocada tanto en preexposición como en posexposición frente al virus [2].

Como se observa en la **tabla 3**, las guías de la OMS de 2024 introducen modifi-

Tabla 3. Comparación de las guías de la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2015 y 2024 para la prevención, diagnóstico, atención y tratamiento de las personas con infección crónica por hepatitis B (VHB). Tomado y adaptado de [2,33].

Categoría técnica	Guía OMS 2015	Guía OMS 2024
Elegibilidad para tratamiento	Se limitaba a pacientes con evidencia clínica de cirrosis, un índice APRI >2, o personas mayores de 30 años que tuvieran niveles elevados de ALT y una carga viral (ADN-VHB) superior a 20.000 UI/mL	Se incluyen ahora pacientes con fibrosis significativa (estadio F2), cargas virales menores (>2.000 UI/mL) si hay ALT elevada, coinfecciones (VIH, VHC, VHD), o antecedentes familiares de cáncer de hígado o cirrosis
Evaluación de fibrosis (índice APRI)	Utilizaba un punto de corte único de APRI >2 para detectar cirrosis	Implementa puntos de corte duales para mejorar la precisión. Para fibrosis significativa (≥F2) se usan valores de >0,5 y >1,5; para cirrosis se usan >1,0 y >2,0
Métodos de diagnóstico no invasivo	El enfoque principal era el APRI debido a su bajo costo en entornos con recursos limitados	Se establece la elastografía transitoria (Fibroscan) como el método de elección donde esté disponible, con valores de corte de >6-8 kPa para fibrosis y >11-14 kPa para cirrosis
Manejo del embarazo	No se consideraba formalmente el uso de antivirales como profilaxis para evitar la transmisión de madre a hijo	Recomienda profilaxis universal con tenofovir para todas las embarazadas que den positivo para HBsAg, eliminando la necesidad obligatoria de una prueba de carga viral previa para iniciar el tratamiento
Seguimiento y vigilancia	La vigilancia (ecografía y alfafetoproteína cada 6 meses) se reservaba solo para personas con cirrosis, mayores de 40 años o con antecedentes familiares de cáncer hepático	Se extiende la vigilancia semestral a pacientes con fibrosis significativa y a aquellos con coinfecciones, con el fin de detectar tempranamente el carcinoma hepatocelular
Pruebas de laboratorio y acceso	El proceso era fragmentado y enfrentaba barreras de costo y acceso a la cuantificación del ADN-VHB	Introduce las "pruebas reflex" (análisis inmediato de ADN tras un positivo de HBsAg) y el uso de pruebas rápidas en el punto de atención (POC) para acelerar el diagnóstico y el inicio del tratamiento
Coinfección con virus de la hepatitis delta (VHD)	No establecía recomendaciones claras sobre a quién testear ni qué protocolos seguir	Sugiere el tamizaje sistemático de anticuerpos anti-VHD en todos los pacientes positivos para HBsAg o aquellos en grupos de riesgo
Población pediátrica	No diferenciaba los valores de referencia de ALT entre adultos y adolescentes, afectando la precisión del diagnóstico en jóvenes	Define criterios específicos para adolescentes de 12 a 17 años (tratamiento si hay fibrosis o cirrosis) y promueve un manejo individualizado para niños menores de 12 años

caciones importantes respecto a la versión de 2015, particularmente en los criterios para el inicio del tratamiento de la hepatitis B crónica.

Conclusiones

La respuesta frente a la hepatitis B ha estado limitada por los criterios de elegibilidad para el tratamiento restrictivos, los parámetros diagnósticos complejos y las barreras en la atención en salud, lo que ha impedido avanzar en los objetivos de eliminación para 2030 de la OMS. Frente a este panorama, los principales avances de la nueva guía incluyen:

- Criterios de tratamiento ampliados y simplificados para adultos y también para adolescentes, basados en la evidencia del riesgo de CHC aún en hígado no cirrótico.

- Elegibilidad ampliada de la profilaxis antiviral en mujeres embarazadas para la prevención de la transmisión de madre a hijo del VHB. Esto incluye la profilaxis antiviral para todas las mujeres embarazadas con HBsAg positivo como único marcador, si no hay acceso a pruebas de carga viral; a diferencia de la Guía de la OMS de 2020 para la prevención de la transmisión materno-infantil, que basaba la indicación en niveles específicos de carga viral o en la positividad del HBeAg.

- Mejoras en el diagnóstico, promoviendo el uso de pruebas rápidas o en el punto de atención POC y pruebas reflejas ("reflex") para optimizar la vinculación a la atención y facilitar el acceso en zonas con recursos limitados.

- Definición de puntajes de corte más precisos para fibrosis significativa y cirrosis, con el fin de identificar de forma más temprana a pacientes candidatos al tratamiento.

- Enfoque integral en coinfecciones y comorbilidades que agravan el daño hepático, promoviendo un manejo individualizado.

Aunque estas nuevas estrategias representan un avance hacia las metas de eliminación de la OMS, su impacto dependerá de superar las barreras en el diagnóstico, el acceso al tratamiento y el fortalecimiento de los sistemas de salud.

Agradecimientos

Las autoras agradecen el apoyo de Vicerrectoría de Investigación-CODI de la Universidad de Antioquia, Estrategia Sostenibilidad.

Referencias

1. **World Health Organization.** Estrategia mundial del sector de la salud contra las hepatitis víricas, 2016-2021. Geneva: World Health Organization; 2016. Disponible en: https://www.paho.org/es/documentos/estrategia-mundial-sector-salud-contra-hepatitis-viricas-2016-2021.
2. **World Health Organization.** Guidelines for the prevention, diagnosis, care and treatment for people with chronic hepatitis B infection. Geneva: World Health Organization; 2024. Disponible en: https://www.who.int/publications/i/item/9789240090903.
3. **World Health Organization.** Global hepatitis report 2024: action for access in low- and middle-income countries. Geneva: World Health Organization; 2024. Disponible en: https://www.who.int/publications/i/item/9789240091672.
4. **Instituto Nacional de Salud.** Hepatitis B, C y D. Informe de evento, Colombia, periodo epidemiológico XII de 2024. Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 2024 [cited 2025 Dec 15]. Disponible en: https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/HEPATITIS%20BCD%20PE%20XII%202024.pdf.
5. **Ríos-Hincapié CY, Murad-Rivera R, Tohme RA, Ropero AM, Gómez B, Librado-Cardona D, et al.** Progress towards the elimination of hepatitis

B in children in Colombia: a novel two-phase study approach. J Viral Hepat 2022;29:737-747. https://doi.org/10.1111/jvh.13719.

6. **Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al.** Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2021;71:209-249. https://doi.org/10.3322/caac.21660.
7. **Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, Alam N, Alemayohu MA, Allen C, et al.** The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national level: results from the Global Burden of Disease Study 2015. JAMA Oncol 2017;3:1683-1691. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.3055.
8. **Yang JD, Hainaut P, Gores GJ, Amadou A, Plymoth A, Roberts LR.** A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2019;16:589-604. https://doi.org/10.1038/s41575-019-0186-y.
9. **Wands JR.** Hepatocellular carcinoma and sex. N Engl J Med 2007;357:1974-1976. https://doi.org/10.1056/NEJMcibr075652.
10. **Tsukuda S, Watashi K.** Hepatitis B virus biology and life cycle. Antiviral Res 2020;182:104925. https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104925.
11. **Chuang YC, Tsai KN, Ou JHJ.** Pathogenicity and virulence of hepatitis B virus. Virulence 2022;13:258-296. https://doi.org/10.1080/21505594.2022.2028483.
12. **Iannacone M, Guidotti LG.** Immunobiology and pathogenesis of hepatitis B virus infection. Nat Rev Immunol 2022;22:19-32. https://doi.org/10.1038/s41577-021-00549-4.
13. **You H, Qin S, Zhang F, Hu W, Li X, Liu D, et al.** Regulation of pattern-recognition receptor signaling by HBx during hepatitis B virus infection. Front Immunol 2022;13:829923. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.829923.
14. **Padarath K, Chu K, Lai CL.** The complex role of HBeAg and its precursors in the pathway to hepatocellular carcinoma. Viruses 2023;15:857. https://doi.org/10.3390/v15040857.
15. **Fisicaro P, Barili V, Rossi M, Montali I, Vecchi A, Acerbi G, et al.** Pathogenetic mechanisms of T cell dysfunction in chronic HBV infection and related therapeutic approaches. Front Immunol 2020;11:849. https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00849.
16. **Crispe IN.** Hepatic T cells and liver tolerance. Nat Rev Immunol 2003;3:51-62. https://doi.org/10.1038/nri981.
17. **Li J, Zhang Y, Guo W, Cui Y, Zhao L, Zhang X.** Role of hepatitis B virus DNA integration in oncogenesis. Front Microbiol 2024;15:1469016. https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1469016.
18. **Burns GS, Thompson AJ.** Viral hepatitis B: clinical and epidemiological characteristics. Cold Spring Harb Perspect Med 2014;4:a024935. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a024935.
19. **Xiong Q-F, Xiong T, Huang P, Zhong Y-D, Wang H-L, Yang Y-F.** Early predictors of acute hepatitis B progression to liver failure. PLoS One 2018;13:e0201049. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201049.
20. **World Gastroenterology Organisation.** Guías globales de la WGO: hepatitis B. Milwaukee (WI): World Gastroenterology Organisation; 2023. Disponible en: https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/hepatitis-b/hepatitis-b-spanish.
21. **Do AL, Wong CR, Nguyen LH, Nguyen VG, Trinh H, Nguyen MH.** Hepatocellular carcinoma incidence in noncirrhotic patients with chronic hepatitis B and patients with cirrhosis of all etiologies. J Clin Gastroenterol 2014;48:644-649. https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000147.
22. **Fattovich G.** Natural history of hepatitis B. J Hepatol 2003;39:S50-8. https://doi.org/10.1016/S0168-8278(03)00139-9.
23. **Roma K, Chandler TM, Dossaji Z, Patel A, Gupta K, Minacapelli CD, et al.** A review of the systemic manifestations of hepatitis B virus infection, hepatitis D virus, hepatocellular carcinoma, and emerging therapies. Gastro Hep Adv 2024;3:276-291. https://doi.org/10.1016/j.gastha.2023.10.005.
24. **Lok ASF.** Hepatitis B virus: screening and diagnosis in adults. Waltham (MA): UpToDate; 2025. Disponible en: https://www.uptodate.com/con-

tents/hepatitis-b-virus-screening-and-diagnosis-in-adults.

25. **Zhang Y, Zhu Y, Zhou Y, Tan Z, Dan Y, Zou X, et al.** Anti-HBc IgM associates with acute flare and HBeAg/HBsAg loss in chronic hepatitis B patients with acute exacerbation. Virulence 2025;16:2534078. Disponible en: https://doi.org/10.1080/21505594.2025.2534078.
26. **Inoue T, Tanaka Y.** Novel biomarkers for the management of chronic hepatitis B. Clin Mol Hepatol 2020;26:261-279. https://doi.org/10.3350/cmh.2020.0032.
27. **Lok ASF.** Hepatitis B virus: overview of management [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2025. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/hepatitis-b-virus-overview-of-management.
28. **Dimou E, Papadimitropoulos V, Hadziyannis SJ.** The role of entecavir in the treatment of chronic hepatitis B. Ther Clin Risk Manag 2007;3:1077-1086.
29. **Atta MG, De Seigneux S, Lucas GM.** Clinical pharmacology in HIV therapy. Clin J Am Soc Nephrol 2019;14:435-444. https://doi.org/10.2215/CJN.02240218.
30. **Vega J, Huidobro EJP.** Evaluación de la función renal en adultos mayores. Rev Med Chil 2021;149:409-421. https://doi.org/10.4067/S0034-98872021000300409.
31. **Salom-Macaya F.** Nuevos tratamientos para el manejo de la hepatitis B. Acta Med Costarric 2008;50:56-57.
32. **García Buey L, González Mateos F, Moreno Otero R.** Interferón en la hepatitis B. Enferm Infecc Microbiol Clin 2008;26:19-31.
33. **World Health Organization.** Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. Geneva: World Health Organization; 2015. Disponible en: https://www.who.int/publications/i/item/9789241549059.
34. **Asociación Española de Pediatría.** Detalle de medicamento: Tenofovir-alafenamida. Pediamécum. Disponible en: https://www.aeped.es/comites/cm/pediamecum/principios-activos/tenofovir-alafenamida.
35. **Taylor K, Fritz K, Parmar M.** Lamivudine. En: StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2024. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559252/.
36. **Skowron G, Bratberg J, Pauwels R. Emtricitabine. En: St. Georgiev V, Skowron G, Ogden R, Lange JMA, ed.** Reverse Transcriptase Inhibitors in HIV/AIDS Therapy. Humana Press; 2006. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-1-59745-085-0_4.
37. **Mercadel CJ, Skelley JW, Kyle JA, Elmore LK.** Dolutegravir. J Pharm Technol 2014;30:216-226.
38. **National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.** Efavirenz. En: LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2018. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548521/.
39. **Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, et al.** Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. JAMA 2006;295:65-73. https://doi.org/10.1001/jama.295.1.65.
40. **Kim GA, Lim YS, Han S, Choi J, Shim JH, Kim KM, et al.** High risk of hepatocellular carcinoma and death in patients with immune-tolerant-phase chronic hepatitis B. Gut 2018;67:945-952. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312904.
41. **Yip TC, Wong GL.** Current knowledge of hepatitis B virus infection and hepatocellular carcinoma. Gut Liver 2023;17:7-18.
42. **Shiha G, Ibrahim A, Helmy A, Sarin SK, Omata M, Kumar A, et al.** Asian-Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) consensus guidelines on invasive and non-invasive assessment of hepatic fibrosis: a 2023 update. Hepatol Int 2023;17:1151-1188. https://doi.org/10.1007/s12072-023-10584-3.
43. **Kumar M, Satapathy S, Monga R, Das K, Hissar S, Pande C, Sharma BC, Sarin SK.** A randomized controlled trial of lamivudine to treat acute hepatitis B. Hepatology 2007;45:97-101. https://doi.org/10.1002/hep.21486.

Interpretación de las pruebas diagnósticas en medicina clínica y hepatología

Interpretation of diagnostic tests in clinical medicine and hepatology

Gilberto J. Vizcaíno-Salazar[1], *Mervin Villalobos-Orozco*[2]

Resumen

La elección de una prueba a realizar para un paciente, así como su interpretación, constituye una situación cotidiana a la cual el médico debe enfrentarse y para la cual debe aplicar su juicio crítico basado en las evidencias disponibles. En hepatología, la creciente disponibilidad de biomarcadores séricos, pruebas moleculares, métodos no invasivos para la evaluación de la fibrosis hepática y estudios de imagen ha incrementado la necesidad de interpretar adecuadamente el rendimiento diagnóstico de estas herramientas. Es común que, al describir una prueba de diagnóstico clínico o de laboratorio, se mencionen parámetros como la sensibilidad, la especificidad, los valores predictivos positivo y negativo y las razones de verosimilitud. Estos parámetros reflejan diferentes características del rendimiento de una prueba diagnóstica y permiten comprender el significado de sus resultados en un paciente en particular. Cuando se trata de comparar estos parámetros en diferentes pruebas y optar por la que puede ofrecer mayor utilidad para el diagnóstico de una enfermedad determinada, es indispensable que el médico conozca cómo se obtienen estas medidas y cuál es su interpretación para decidir la conducta más apropiada para el paciente. El objetivo de esta revisión es proporcionar al hepatólogo y al especialista del laboratorio clínico herramientas para interpretar correctamente el rendimiento diagnóstico de las pruebas utilizadas en hepatología, utilizando ejemplos de aplicación clínica.

Palabras clave: sensibilidad y especificidad, valores predictivos, razones de verosimilitud, curvas ROC, técnicas y procedimientos diagnósticos, enfermedades hepáticas.

Abstract

Selecting a diagnostic test for a patient, as well as interpreting its results, is a common situation that physicians face in daily clinical practice and requires critical judgment based on the available evidence. In hepatology, the increasing availability of serum biomarkers, molecular assays, noninvasive

[1] Médico, Especialista en Hematología, PhD en Ciencias Médicas. Profesor Titular Emérito e Investigador adscrito al Instituto de Investigaciones Clínicas "Dr. Américo Negrette", Facultad de Medicina, Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela. Email: gilvizcaino@gmail.com.

[2] Médico, Especialista en Medicina Interna, Especialista en Gastroenterología, MSc en Gerencia de Proyectos de Investigación y Desarrollo. Gastroestudio Unidad Videoendoscópica, Intergastro. Medellín, Colombia.

Conflicto de intereses: los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.
Hepatología 2026;7:240-265. https://doi.org/10.59093/27112330.180.
Asociación Colombiana de Hepatología, 2026.
Recibido el 16 de junio de 2026; aceptado el 3 de agosto de 2026.

methods for liver fibrosis assessment, and imaging techniques has increased the need to appropriately interpret the diagnostic performance of these tools. When describing a clinical or laboratory diagnostic test, parameters such as sensitivity, specificity, positive and negative predictive values, and likelihood ratios are commonly reported. These parameters reflect different characteristics of the performance of a diagnostic test and allow its usefulness to be assessed in different clinical scenarios and the meaning of its results in an individual patient to be understood. When comparing these parameters among different tests and choosing the one that may offer greater usefulness for the diagnosis of a particular disease, physicians need to understand how these measures are obtained and how they should be interpreted in order to make the most appropriate clinical decision. The aim of this review is to provide hepatologists and clinical laboratory specialists with tools to correctly interpret the diagnostic performance of tests used in hepatology, using examples of clinical application.

Keywords: sensitivity and specificity, predictive values, likelihood ratios, receiver operating characteristic curves, diagnostic techniques and procedures, liver diseases.

Introducción

Como sucede con los elementos de una historia clínica y del examen físico, cada procedimiento de diagnóstico clínico o prueba de laboratorio reúne una serie de características que reflejan la información esperada acerca de un paciente del cual el médico desea saber si posee o no determinada enfermedad. En el presente manuscrito analizaremos varios puntos necesarios para comprender la importancia y aplicabilidad del cálculo de la sensibilidad, la especificidad y otros parámetros estadísticos en la práctica clínica diaria de la hepatología para determinar: a) qué tan exactas pueden ser las pruebas de diagnóstico clínico y de laboratorio para clasificar a un sujeto como sano o enfermo, de acuerdo con su estado de salud real; es decir, ¿cuál es el desempeño diagnóstico de la prueba (sensibilidad y especificidad)?, b) cuál es la confiabilidad o reproducibilidad de los resultados de una prueba, por ejemplo, al ser nuevamente aplicada por otro sujeto o por el mismo sujeto y c) cómo verificar qué tan de acuerdo están dos observadores o dos métodos frente a un mismo fenómeno.

En esta revisión se describen los principales parámetros utilizados para interpretar el rendimiento de las pruebas diagnósticas en la práctica clínica, entre ellos la sensibilidad, la especificidad, los valores predictivos, las razones de verosimilitud y las probabilidades pre y posprueba. También se revisan los métodos para su cálculo, su interpretación clínica y sus principales limitaciones. Estos conceptos se ilustran con ejemplos relacionados con enfermedades hepáticas y pruebas diagnósticas de uso frecuente en hepatología, con el propósito de facilitar su aplicación en la práctica clínica y en la toma de decisiones basada en la evidencia.

En la última década el desarrollo de biomarcadores séricos, pruebas moleculares, elastografía hepática y modelos no invasivos para fibrosis ha ampliado las posibilidades para el diagnóstico y la estratificación de las enfermedades hepáticas, haciendo indispensable que el clínico comprenda las características operativas de las pruebas diagnósticas antes de incorporarlas a la práctica clínica [1,2]. Esta evolución ha permitido reducir la necesidad de procedimientos invasivos como la biopsia hepática en múltiples escenarios clínicos y ha incrementado la importancia de interpretar correctamente medidas como la sensibilidad, la especificidad, las razones de

verosimilitud y el área bajo la curva ROC. El objetivo de esta revisión es proporcionar al hepatólogo y al especialista del laboratorio clínico las herramientas para interpretar correctamente el rendimiento diagnóstico de las pruebas utilizadas en hepatología, utilizando ejemplos basados en la evidencia más reciente.

Definición de términos

A partir de la necesidad de conocer si un paciente realmente posee o no determinada enfermedad se establecen dos preguntas fundamentales: a) si la enfermedad está presente ¿cuál es la probabilidad de que el resultado de la prueba diagnóstica sea positivo? y b) si la enfermedad no está presente ¿cuál es la probabilidad de que el resultado sea negativo? La primera pregunta define lo que se conoce como sensibilidad de una prueba diagnóstica y la segunda incluye el concepto de especificidad de una prueba diagnóstica. La definición precisa de estos conceptos sería [3]:

- Sensibilidad: proporción de individuos enfermos que poseen una prueba positiva.

- Especificidad: proporción de individuos sin la enfermedad que poseen una prueba negativa.

De estos dos conceptos se desprenden, a su vez, dos reglas nemotécnicas con los siguientes acrónimos:

1. SENDES: cuando un signo, síntoma o prueba diagnóstica posee una alta **SE**nsibilidad, un resultado **N**egativo **DES**carta el diagnóstico, especialmente cuando la probabilidad preprueba es baja o intermedia. Por ejemplo, la detección del ARN del virus de la hepatitis C mediante técnicas de amplificación de ácidos nucleicos posee una alta sensibilidad para identificar infección activa. En consecuencia, si un paciente con sospecha clínica de hepatitis C presenta un resultado negativo para ARN del VHC, es altamente improbable que tenga una infección activa, siempre que la prueba se haya realizado en el momento clínico apropiado y no existan factores que comprometan su validez [3,4]. Otro ejemplo corresponde a la elastografía hepática transitoria para la evaluación de la fibrosis hepática. Cuando se emplean los puntos de corte recomendados para el contexto clínico y la etiología de la enfermedad, esta prueba puede presentar una elevada sensibilidad para descartar enfermedad hepática crónica avanzada compensada; por ello, un resultado de rigidez hepática bajo puede hacer poco probable la presencia de fibrosis avanzada o cirrosis y, en muchos pacientes, evita la necesidad de procedimientos diagnósticos invasivos como la biopsia hepática [1].

2. ESPIN: cuando un signo o prueba posee una alta **ES**pecificidad, un resultado **P**ositivo **IN**dica o confirma el diagnóstico, especialmente cuando la probabilidad preprueba no es baja. Por ejemplo, los anticuerpos antimitocondriales (AMA) presentan una alta especificidad para el diagnóstico de colangitis biliar primaria. En consecuencia, un resultado positivo para AMA en un paciente con elevación persistente de la fosfatasa alcalina aumenta considerablemente la probabilidad diagnóstica de esta enfermedad [5].

En razón a lo anteriormente expuesto, el conocimiento de las características de una prueba determinada no permite, por sí solo, tener una interpretación exacta del resultado. La sensibilidad y la especificidad describen el comportamiento de una prueba en individuos con y sin la enfermedad, pero no permiten establecer directamente cuál es la probabilidad de que un paciente tenga la enfermedad después de obtener un resultado positivo o negativo [6]. En este sentido, el interés del médico es determinar la presencia o ausencia de la

enfermedad. En consecuencia, surgen las siguientes preguntas: a) si el resultado es positivo ¿cuál es la probabilidad de que la enfermedad esté presente? y b) si el resultado es negativo ¿cuál es la probabilidad de que la enfermedad no esté presente? La primera pregunta refleja lo que se conoce como valor predictivo positivo (VPP) de una prueba diagnóstica y la segunda está relacionada con lo que se denomina valor predictivo negativo (VPN) del resultado de una prueba diagnóstica.

En hepatología, estos conceptos son especialmente relevantes durante la evaluación de pacientes con sospecha de fibrosis hepática avanzada, hepatitis virales o carcinoma hepatocelular, ya que el significado clínico de un resultado positivo o negativo depende no solo del rendimiento de la prueba diagnóstica, sino también de la probabilidad preprueba y de la frecuencia de la enfermedad en la población evaluada. La definición precisa de estos conceptos sería [7]:

- Valor predictivo positivo (VPP): proporción de individuos con una prueba positiva que presentan la enfermedad.

- Valor predictivo negativo (VPN): proporción de individuos con una prueba negativa que no presentan la enfermedad.

De acuerdo con esto se puede inferir que la sensibilidad y la especificidad son medidas de la exactitud diagnóstica de una prueba, mientras que el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo expresan la probabilidad de que un resultado positivo o negativo refleje correctamente el estado real del paciente. Sin embargo, los valores predictivos dependen de la frecuencia de la enfermedad o de la probabilidad preprueba en la población o en el paciente evaluado, por lo que pueden variar cuando una misma prueba se aplica en diferentes escenarios clínicos [7,8,9].

Cálculo de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo

La determinación de los parámetros de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo se realiza construyendo, en primer lugar, una tabla binaria o de 2x2, a partir de la cual se obtienen los diversos resultados probables de una prueba diagnóstica, como se esquematiza en la **Tabla 1** [3,6,7,9].

Los posibles resultados de una prueba diagnóstica se interpretan de la manera siguiente [3,6,7,9]:

- Verdaderos positivos: la enfermedad está presente y la prueba identifica correctamente al paciente como positivo.

- Falsos positivos: la enfermedad no está presente y la prueba identifica al paciente como positivo.

- Verdaderos negativos: la enfermedad no está presente y la prueba identifica correctamente al paciente como negativo.

- Falsos negativos: la enfermedad está presente y la prueba identifica al paciente como negativo.

Aunque la estructura de la tabla de 2×2 es una herramienta general para la evaluación de cualquier prueba diagnóstica con resultados binarios, su aplicación resulta particularmente útil en hepatología, donde permite interpretar el rendimiento de pruebas no invasivas como el índice FIB-4, el APRI, la elastografía hepática transitoria, la resonancia magnética y los biomarcadores utilizados para el diagnóstico de fibrosis hepática, la enfermedad hepática crónica avanzada y el carcinoma hepatocelular. Posteriormente, para el cálculo de los parámetros anteriormente mencionados, se toman los datos registrados en la tabla de

Tabla 1. Tabla de 2x2 de una prueba diagnóstica y resultados probables de la misma.

	Enfermedad presente	Enfermedad ausente
Prueba positiva	Verdaderos positivos (VP) a	Falsos positivos (FP) b
Prueba negativa	Falsos negativos (FN) c	Verdaderos negativos (VN) d

2x2 y se aplican las fórmulas presentadas en la **tabla 2** [3,6,7,9].

Como regla nemotécnica, las fórmulas expresadas anteriormente se pueden resumir en la representación gráfica de la **figura 1**.

Una de las ventajas de los parámetros de sensibilidad y especificidad es que al ser calculados en forma «vertical», dentro de la matriz de decisiones (tabla 2x2), no dependen de la prevalencia de la enfermedad, como sí ocurre con los valores predictivos positivos y negativos, que son calculados en forma horizontal (**figura 1**) [3,6,7,9].

Los valores predictivos son de gran utilidad para interpretar los resultados de una prueba en la práctica clínica, pero dependen de la probabilidad preprueba o de la frecuencia de la enfermedad en la población evaluada. De esta manera, cuando la probabilidad preprueba es baja, un resultado negativo suele tener un alto valor predictivo negativo, mientras que un resultado positivo puede presentar un valor predictivo positivo menor. Por el contrario, cuando la probabilidad preprueba es alta, un resultado positivo puede tener un mayor valor predictivo positivo, mientras que un resultado negativo puede no ser suficiente para excluir la enfermedad.

Este concepto tiene especial importancia en hepatología. Por ejemplo, el valor predictivo positivo de la ecografía para la detección de carcinoma hepatocelular puede ser mayor en pacientes con cirrosis sometidos a programas de vigilancia que en la población general, debido a la

Tabla 2. Fórmulas para el cálculo de los parámetros de una prueba diagnóstica.

Parámetro	Fórmula
Sensibilidad	a / (a + c) = VP / (VP + FN)
Especificidad	d / (b + d) = VN / (FP + VN)
Valor predictivo positivo	a / (a + b) = VP / (VP + FP)
Valor predictivo negativo	d / (c + d) = FN / (FN + VN)
Porcentaje de falsos negativos	100 – sensibilidad
Porcentaje de falsos positivos	100 – especificidad
Exactitud	(a + d) / n = (VP + VN) / n

VP: verdaderos positivos; VN: verdaderos negativos; FP: falsos positivos; FN: falsos negativos; n: número total de individuos evaluados.

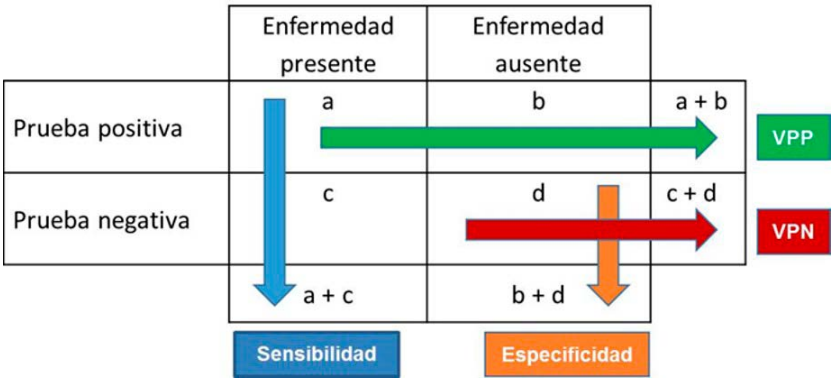


Figura 1. Representación esquemática direccional de las fórmulas para calcular la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN). Nótese que cada flecha comienza con la letra dividendo y termina con el divisor (p. ej. a / (a + c) = sensibilidad).

mayor prevalencia de la enfermedad en el primer grupo [10]. Del mismo modo, el valor predictivo negativo de pruebas no invasivas como el índice FIB-4 puede variar según la población evaluada, incluso cuando la sensibilidad y la especificidad permanezcan relativamente constantes [1]. Esta diferencia resalta la importancia de interpretar los resultados diagnósticos siempre dentro del contexto clínico y epidemiológico del paciente.

Ejemplos para el cálculo de los parámetros de una prueba diagnóstica

En un estudio incluido en un metaanálisis reciente [11], el índice FIB-4 fue comparado con la biopsia hepática para el diagnóstico de fibrosis hepática avanzada en pacientes con enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD). La biopsia hepática fue considerada el estándar de referencia para establecer la presencia de fibrosis avanzada. En este estudio se evaluaron 551 pacientes, de los cuales 129 presentaron fibrosis avanzada según el estudio histopatológico. El índice FIB-4 identificó correctamente 107 de estos pacientes, mientras que 22 tuvieron un resultado falsamente negativo. Entre los 422 pacientes sin fibrosis avanzada, 337 fueron clasificados correctamente y 85 presentaron un resultado falsamente positivo. A partir de estos datos puede construirse la tabla de 2×2 (**tabla 3**), a partir de la cual se calculan la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo.

Ahora, analicemos esquemáticamente este ejemplo consignando los datos en una tabla de 2x2 (**tabla 3**). A partir de estos datos calculamos los parámetros de la prueba diagnóstica aplicando las fórmulas consignadas en la **tabla 2**.

De acuerdo con estos resultados, el índice FIB-4 presentó una sensibilidad del 82,9 %, por lo que un resultado negativo disminuye la probabilidad de fibrosis hepática avanzada; sin embargo, no permite descartarla por completo, ya que cerca del 17,1 % de los pacientes presentaron resultados falsamente negativos. Por tanto, en este ejemplo no se cumple el acrónimo **SENDES**. Asimismo, la especificidad fue del 79,9 %,

Tabla 3. Tabla de 2×2 para el cálculo de los parámetros diagnósticos del índice FIB-4.

Prueba diagnóstica	Fibrosis avanzada presente	Fibrosis avanzada ausente	Total
FIB-4 positivo	107 (a)	85 (b)	192 (a+b)
FIB-4 negativo	22 (c)	337 (d)	359 (c+d)
Total	129 (a+c)	422 (b+d)	551 (a+b+c+d)

Sensibilidad: 107 / (107 + 22) = 82,9 %
Especificidad: 337 / (337 + 85) = 79,9 %
VPP: 107 / (107 + 85) = 55,7 %
VPN: 337 / (337 + 22) = 93,9 %

indicando que un resultado positivo aumenta la probabilidad de fibrosis avanzada, pero no confirma el diagnóstico, debido a la presencia de falsos positivos; en consecuencia, tampoco se cumple el acrónimo **ESPIN**. El valor predictivo positivo fue del 55,7 %, mientras que el valor predictivo negativo alcanzó el 93,9 %, lo que respalda el uso del índice FIB-4 como prueba inicial para descartar fibrosis hepática avanzada y seleccionar los pacientes que requieren estudios complementarios.

Examinemos otro ejemplo:

En un estudio de precisión diagnóstica realizado por Bandin y colaboradores [12], se evaluó el rendimiento diagnóstico de los anticuerpos anti-gp210 mediante ELISA para el diagnóstico de la colangitis biliar primaria, utilizando como referencia el diagnóstico de esta enfermedad establecido según los criterios utilizados en el estudio. Se estudiaron 782 individuos, de los cuales 285 presentaban colangitis biliar primaria y 497 correspondían a controles con otras enfermedades hepáticas, enfermedades autoinmunes o individuos sanos. La prueba fue positiva en 73 pacientes con CBP y en 2 sujetos sin la enfermedad. La representación esquemática de estos resultados se muestra en la **tabla 4**, a partir de la cual pueden calcularse la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos. Nuevamente, a partir de los datos de la tabla de 2x2 (**tabla 4**) calculamos los parámetros de la prueba diagnóstica aplicando las fórmulas consignadas en la **tabla 2**.

De acuerdo con estos resultados, la determinación de los anticuerpos anti-gp210 presentó una baja sensibilidad (25,6 %), por lo que un resultado negativo no permite descartar la colangitis biliar primaria; en consecuencia, no se cumple el acrónimo **SENDES**. En contraste, la especificidad fue del 99,6 %, indicando que un resultado positivo aumenta de manera importante la probabilidad de presentar la enfermedad, por lo que sí se cumple el acrónimo **ESPIN**. Asimismo, el valor predictivo positivo fue del 97,3 %, lo que demuestra que un resultado positivo de la prueba es altamente sugestivo de colangitis biliar primaria. Por el contrario, el valor predictivo negativo fue del 70,0 %, indicando que un resultado negativo no excluye la enfermedad. Estos hallazgos sugieren que los anticuerpos anti-gp210 pueden ser útiles como prueba complementaria para apoyar el

Tabla 4. Tabla 2x2 para la evaluación del rendimiento diagnóstico de los anticuerpos anti-gp210 en la colangitis biliar primaria.

Prueba diagnóstica	Colangitis biliar primaria presente	Colangitis biliar primaria ausente	Total
Anti-gp210 positivo	73 (a)	2 (b)	75
Anti-gp210 negativo	212 (c)	495 (d)	707
Total	285	497	782

Sensibilidad: 73 / (73 + 212) = 25,6 %
Especificidad: 495 / (495 + 2) = 99,6 %
Valor predictivo positivo: 73 / (73 + 2) = 97,3 %
Valor predictivo negativo: 495 / (495 + 212) = 70,0 %

diagnóstico de colangitis biliar primaria, especialmente en determinados pacientes con sospecha clínica de la enfermedad y resultados negativos para anticuerpos antimitocondriales.

Curva ROC en términos de la sensibilidad y la especificidad

La curva ROC (del inglés, *Receiver Operating Characteristic*), o curva característica de funcionamiento del receptor, fue desarrollada por ingenieros eléctricos para medir la eficacia en la detección de objetos enemigos en campos de batalla mediante pantallas de radar, a partir de lo cual se elaboró la teoría de detección de señales (TDS). El análisis ROC se aplicó posteriormente en medicina, radiología, psicología y otras áreas durante varias décadas. En la curva ROC se presenta la sensibilidad de una prueba diagnóstica, que produce resultados continuos en función de la tasa de falsos positivos (1 – especificidad) para distintos puntos de corte [13].

Por su parte, la separación de los grupos, con y sin enfermedad, representa la capacidad discriminatoria de una prueba para diferenciar a los individuos enfermos de aquellos sin la enfermedad. Un parámetro para evaluar la capacidad discriminativa de una prueba diagnóstica que produce resultados continuos es el área bajo la curva (AUC, del inglés, *Area Under the Curve*), la cual puede interpretarse como la probabilidad de que, al seleccionar aleatoriamente un individuo enfermo y uno sin la enfermedad, la prueba asigne un resultado de mayor valor al individuo enfermo que al individuo sin la enfermedad [13].

La realidad nos indica que una amplia gama de pruebas diagnósticas reporta sus resultados cuantitativamente utilizando escalas continuas. En hepatología son ejemplos el índice FIB-4, el APRI, la rigidez hepática medida mediante elastografía transitoria, la concentración sérica de alfafetoproteína (AFP) y diversos biomarcadores séricos de fibrosis hepática. En estas pruebas, para establecer o estratificar el riesgo de una determinada enfermedad, se establece un punto de corte a partir del cual el resultado puede apoyar o hacer menos probable un diagnóstico, o indicar la necesidad de realizar estudios complementarios [13–15]. Por ejemplo, en la evaluación no invasiva de la fibrosis hepática, distintos puntos de corte del índice FIB-4 permiten clasificar a

los pacientes en categorías de bajo, intermedio y alto riesgo de fibrosis avanzada. De igual forma, diferentes valores de rigidez hepática obtenidos mediante elastografía transitoria modifican la sensibilidad y la especificidad para el diagnóstico de fibrosis significativa o cirrosis.

El análisis con base en las curvas ROC constituye un método estadístico para evaluar la capacidad discriminativa de las pruebas que utilizan escalas continuas con tres propósitos específicos: a) evaluar diferentes puntos de corte y seleccionar aquel que resulte más apropiado según el objetivo clínico, b) evaluar la capacidad discriminativa de la prueba diagnóstica, es decir, su capacidad para diferenciar sujetos con y sin la enfermedad y c) comparar la capacidad discriminativa de dos o más pruebas diagnósticas que expresan sus resultados como escalas continuas [14–16].

Los ejes del gráfico de curva ROC adoptan valores entre 0 y 1 (0 % y 100 %), lo que delimita un cuadrado de área igual a 1,00. Una prueba diagnóstica se considera no discriminativa cuando su curva ROC coincide con la línea de no discriminación, la cual posee un área bajo la curva de 0,50 (**figura 2**). A medida que el AUC de una prueba diagnóstica se acerca a 1,00, mayor será su capacidad discriminativa, siendo máxima cuando el AUC es igual a 1,00 [14]. En hepatología, las curvas ROC se utilizan con frecuencia para evaluar el rendimiento diagnóstico de pruebas no invasivas destinadas a identificar fibrosis hepática avanzada, hipertensión portal clínicamente significativa y carcinoma hepatocelular. El área bajo la curva permite comparar la capacidad discriminativa de diferentes biomarcadores o modelos diagnósticos.

El punto de corte de una escala continua que maximiza conjuntamente la sensibilidad y la especificidad puede seleccionarse mediante el índice de Youden, calculado según la fórmula J = sensibilidad - (1 – especificidad), o de manera equivalente, J = sensibilidad + especificidad – 1. Gráficamente, el punto de corte óptimo suele localizarse en la región de la curva ROC más cercana al ángulo superior izquierdo del gráfico, aunque ambos criterios no son necesariamente equivalentes en todas las situaciones (**figura 2**). El índice de Youden identifica el punto de corte que maximiza conjuntamente la sensibilidad y la especificidad para un mismo umbral; sin embargo, dicho punto de corte no necesariamente determina la sensibilidad ni la especificidad más altas que podría alcanzar la prueba por separado, ya que, generalmente, la sensibilidad más alta se obtiene con un punto de corte, mientras que la especificidad más alta se obtiene con otro [14]. Por ejemplo, durante la validación de nuevos biomarcadores séricos de fibrosis hepática o de algoritmos para la detección de carcinoma hepatocelular, el índice de Youden suele emplearse para seleccionar el punto de corte que proporciona el mejor equilibrio entre sensibilidad y especificidad.

Para comprender mejor el concepto de discriminación es más simple pensar que el eje Y del gráfico de la curva ROC corresponde a la proporción de verdaderos positivos sobre el total de pacientes enfermos, es decir, la sensibilidad, y que el eje X corresponde a la proporción de falsos positivos sobre el total de sujetos sin la enfermedad, es decir, 1 - especificidad. Visto de esta manera, un gráfico de curva ROC ilustra la «proporción de verdaderos positivos» (eje Y) versus la «proporción de falsos positivos» (eje X) para cada punto de corte de una prueba diagnóstica cuya escala de medición es continua [13].

Para una construcción e interpretación correcta de los gráficos de curvas ROC es necesario tener en cuenta tres conceptos finales. En primer lugar, la sensibilidad, la

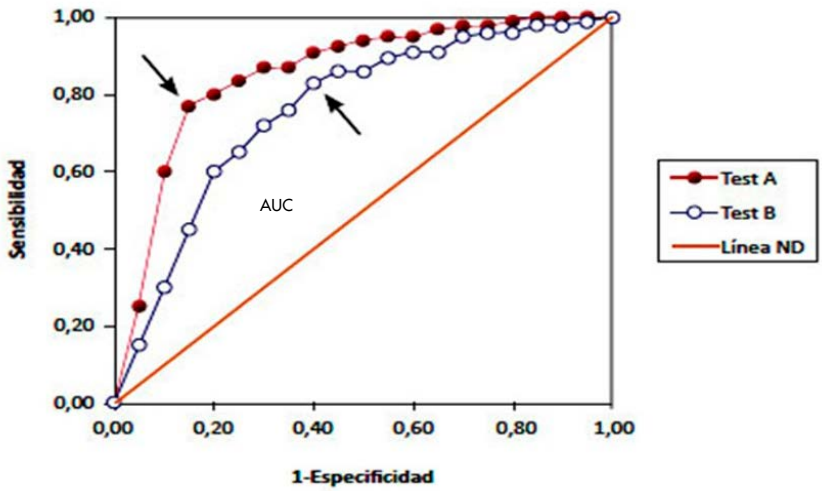


Figura 2. Representación gráfica de curvas ROC de dos pruebas diagnósticas hipotéticas (A y B). Para cada curva ROC, las flechas indican el punto de corte que maximiza conjuntamente la sensibilidad y la especificidad, de acuerdo con el índice de Youden. AUC denota el área bajo la curva. La línea recta, en naranja, representa la línea de no discriminación (línea ND), la cual divide en dos mitades iguales el cuadrado de área de 1,00, por lo que su AUC es igual a 0,50.

especificidad y el área bajo la curva son estimadores muestrales de parámetros poblacionales; por consiguiente, cada uno tiene asociado un error de estimación, lo que hace necesario reportar sus respectivos intervalos de confianza (IC). En segunda instancia, los estudios de exactitud diagnóstica, a partir de los cuales se construyen las curvas ROC pueden utilizar diferentes diseños, aunque los diseños transversales con inclusión consecutiva de pacientes con sospecha de la enfermedad suelen ser apropiados para evaluar el rendimiento de una prueba diagnóstica. Los diseños de casos y controles deben interpretarse con cautela, debido al riesgo de sesgo de espectro y a la posible sobreestimación del rendimiento diagnóstico. Finalmente, el riesgo de sesgo y la aplicabilidad de los estudios de exactitud diagnóstica deben evaluarse críticamente, de acuerdo con las recomendaciones de la medicina basada en la evidencia [17]. Actualmente, el riesgo de sesgo y la aplicabilidad de los estudios de exactitud diagnóstica se recomienda evaluarlos mediante la herramienta QUADAS-2 [18], mientras que la certeza global de la evidencia puede valorarse utilizando el enfoque GRADE adaptado para pruebas diagnósticas [19].

De esta manera, las curvas ROC son útiles para:

1. Conocer el rendimiento discriminativo global de una prueba (área bajo la curva o AUC).

2. Comparar dos o más pruebas o diferentes puntos de corte de una misma prueba: comparación de dos curvas o de dos puntos sobre una curva.

3. Ayudar a seleccionar un punto de corte apropiado para una determinada población o contexto clínico.

Entre las limitaciones de su uso se encuentra que las curvas ROC convencionales están diseñadas para evaluar la capacidad de una prueba para discriminar entre dos condiciones, generalmente la presencia o ausencia de una enfermedad.

Para ilustrar este concepto, consideremos un ejemplo hipotético en el que se comparan tres pruebas mediante curvas ROC. Considérense 100 resultados positivos y 100 resultados negativos, presentados en la figura 3. En la figura 4 se representan, en el espacio ROC, los puntos correspondientes a los tres métodos. El método A muestra un mejor rendimiento discriminativo que los métodos B y C, mientras que el método B se encuentra sobre la línea de no discriminación (diagonal). Si aplicamos la fórmula para calcular la exactitud, esta es de 73,5 %, 50,0 % y 18,0 % para los métodos A, B y C, respectivamente. El método A se sitúa como el de mejor desempeño, mientras que el método C muestra un rendimiento muy pobre.

Dado que el interés de esta revisión es presentar al profesional de la salud una metodología simple, sencilla y de fácil comprensión al lector, no se profundizará en los cálculos matemáticos para las curvas ROC, los cuales ameritan una mayor explicación. En este caso, se sugiere consultar otras referencias que abordan el tema con mayor profundidad [20–22].

Razón de verosimilitud

La razón de verosimilitud expresa cuánto más probable es obtener un determinado resultado de una prueba diagnóstica en un paciente con una enfermedad que en un paciente sin dicha enfermedad. La razón de verosimilitud positiva (LR+) indica cuántas veces es más probable obtener un resultado positivo en un paciente con la enfermedad que en un paciente sin ella, mientras que la razón de verosimilitud negativa (LR–) expresa cuántas veces es más probable obtener un resultado negativo en un paciente con la enfermedad que en un paciente sin ella [7]. Por ejemplo, en un paciente con sospecha de colangitis biliar primaria (CBP) y un resultado positivo para AMA, si un estudio reporta una sensibilidad del 94,7 % y una especificidad del 99,0 %, la probabilidad de obtener un resultado positivo en un paciente con CBP es mucho mayor que en un individuo sin la enfermedad. En este caso, la razón de verosimilitud positiva es 94,7/(100–99,0)=94,7, lo que indica que un resultado positivo de AMA es aproximadamente 95 veces más probable en un paciente con colangitis biliar primaria que en un individuo sin esta enfermedad.

Cálculo de la razón de verosimilitud positiva y negativa

Razón de verosimilitud positiva

LR+ = sensibilidad/(1-especificidad)

La razón de verosimilitud positiva se calcula dividiendo la probabilidad de un resultado positivo en los pacientes con la enfermedad entre la probabilidad de obtener un resultado positivo en los pacientes sin la enfermedad. Es, en definitiva, el cociente entre la fracción de verdaderos positivos (sensibilidad) y la fracción de falsos positivos (1-especificidad) [3].

Razón de verosimilitud negativa

LR- = (1-sensibilidad)/especificidad

La razón de verosimilitud negativa se calcula dividiendo la probabilidad de obtener un resultado negativo en presencia de la enfermedad entre la probabilidad de un resultado negativo en ausencia de esta. Se calcula, por lo tanto, como el cociente entre la fracción de falsos negativos (1-sen-

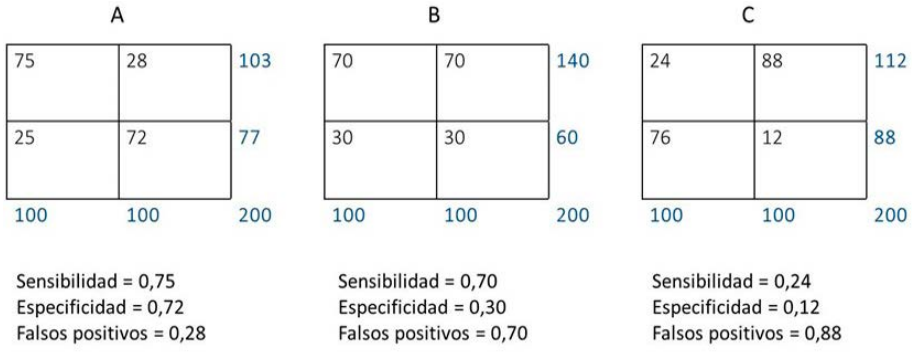


Figura 3. Tablas de contingencia de los métodos A, B y C.

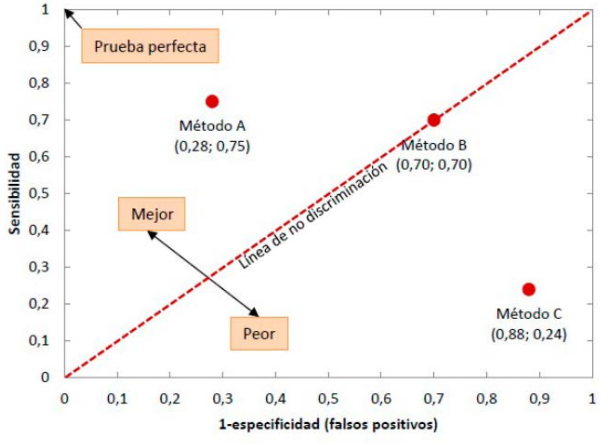


Figura 4. Representación gráfica mediante elaboración de curvas ROC de los datos de la figura 3.

sibilidad) y la fracción de verdaderos negativos (especificidad) [3].

En términos generales, una razón de verosimilitud positiva superior a 10 proporciona evidencia fuerte para aumentar la probabilidad de una enfermedad, mientras que una razón de verosimilitud negativa inferior a 0,1 aporta evidencia sólida para disminuirla. Los valores intermedios producen cambios graduales en la probabilidad diagnóstica y siempre deben interpretarse en conjunto con la probabilidad preprueba y el contexto clínico del paciente [23].

Interpretación de los parámetros diagnósticos en diferentes escenarios clínicos

Existen situaciones donde se desea comparar las bondades de una prueba diagnóstica antes y después de un tratamiento específico para determinada enfermedad. En un estudio realizado por Gisbert y colaboradores (2003) [24], en el que utilizaron la prueba de aliento con ^{13}C-urea para el diagnóstico de la infección con *Helicobacter pylori*, encontraron en el grupo pretratamiento los siguientes resultados:

sensibilidad = 96 % (IC95% = 81 % a 99%), especificidad = 100 % (IC95% = 69 % a 100 %), valor predictivo positivo = 100 % (IC95% = 87 % a 100 %), valor predictivo negativo = 92 % (IC95% = 59 % a 100 %), razón de verosimilitud positiva = infinito, y razón de verosimilitud negativa = 0,04. Luego del tratamiento los resultados fueron los siguientes: sensibilidad = 100 % (IC95% = 77 % a 100 %), especificidad = 97 % (IC95% = 90 % a 99 %), valor predictivo positivo = 88 % (IC95% = 62 % a 98 %), valor predictivo negativo = 100 % (IC95% = 95 % a 100 %), razón de verosimilitud positiva = 35 y razón de verosimilitud negativa = 0. Estos resultados muestran que el rendimiento de la prueba puede variar según el contexto clínico y el momento en que se realiza la evaluación, en este caso presentó un excelente rendimiento.

Probabilidad preprueba

La probabilidad preprueba es la probabilidad de presentar una enfermedad determinada antes de conocer el resultado de una prueba diagnóstica. Esta probabilidad se estima a partir de la información clínica disponible, que puede incluir las manifestaciones clínicas, los factores de riesgo, la prevalencia de la enfermedad en una población similar y los resultados de pruebas realizadas previamente. En pacientes con sospecha de un diagnóstico determinado, la probabilidad preprueba (PD^+) se puede interpretar como la proporción de pacientes con la enfermedad (D^+) entre todos los pacientes evaluados ($D^+ + D^-$), siendo la fórmula la siguiente:

$$PD^+ = D^+/(D^+ + D^-)$$

Donde (D^+) es el número de pacientes con la enfermedad, (D^-) es el número de pacientes sin la enfermedad y PD^+ es la probabilidad de presentar la enfermedad.

Como ejemplo hipotético, supóngase que en una consulta especializada se evalúan 100 pacientes con elevación persistente de aminotransferasas e hipergammaglobulinemia. Tras el estudio completo, se confirma hepatitis autoinmune en 20 de ellos. En este escenario, la probabilidad preprueba de hepatitis autoinmune es del 20 %. Antes de solicitar pruebas de autoanticuerpos como ANA, ASMA o anti-LKM, un paciente con características clínicas similares tendría una probabilidad (PD^+) inicial del 20 % de presentar esta enfermedad.

La probabilidad preprueba es especialmente útil en cuatro situaciones:

1. En la interpretación de los resultados de una prueba diagnóstica.

2. En la selección de una o más pruebas diagnósticas.

3. En la decisión de comenzar el tratamiento:

- Sin pruebas adicionales
- Mientras se espera el resultado de una prueba

4. En la decisión sobre la utilidad clínica de una prueba diagnóstica.

Todo paciente en el que se sospecha una enfermedad tendrá una probabilidad preprueba de presentarla, la cual dependerá de la **prevalencia** de dicha condición clínica en la población, las características del paciente (p. ej. edad, género, factores de riesgo), los signos y síntomas presentes, entre otros. Así, antes de realizar cualquier prueba diagnóstica, el clínico, explícita o implícitamente, le asigna a su paciente una **probabilidad preprueba** de presentar la enfermedad que está siendo evaluada. Una vez realizada la prueba diagnóstica, la probabilidad de presentar la enferme-

dad aumentará o disminuirá, dependiendo del resultado de la prueba en cuestión. Esta nueva probabilidad se llama **probabilidad posprueba** [25].

Una forma de aproximarse a la probabilidad preprueba en un paciente determinado es utilizar la prevalencia de la enfermedad en el estudio que se está analizando (total de pacientes con la enfermedad, o (a + c) en nuestra tabla de contingencia, sobre el total de pacientes del estudio, o (a + b + c + d)). Si nuestro paciente es similar a la población del estudio, sería razonable utilizar este valor. Sin embargo, la probabilidad preprueba también puede estimarse sobre la base del juicio clínico, la prevalencia de la enfermedad en la población a la que pertenece el paciente o mediante variables clínicas y modelos de predicción. Por ejemplo, en pacientes con MASLD, las pruebas no invasivas, como el índice FIB-4, pueden utilizarse para la estratificación inicial del riesgo de fibrosis hepática avanzada y, en pacientes con resultados que indiquen un riesgo aumentado, orientar la realización de una evaluación secundaria mediante técnicas como la elastografía transitoria [26,50].

La probabilidad preprueba de la enfermedad afecta el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo de una prueba diagnóstica y, por lo tanto, determina la utilidad de una prueba diagnóstica. La determinación sérica de AFP, utilizando un punto de corte de 20 ng/mL para el diagnóstico del carcinoma hepatocelular, presenta una sensibilidad del 60,0 % y una especificidad del 90,6 % en pacientes con enfermedad hepática crónica [27]. En este contexto, cuando la prevalencia (probabilidad preprueba) de carcinoma hepatocelular es del 5 %, el valor predictivo positivo de la AFP es del 25,1 % [28]. A medida que aumenta la probabilidad preprueba, también se incrementa el valor predictivo positivo de la prueba, lo que demuestra que la utilidad clínica de un mismo resultado depende en gran medida de la prevalencia de la enfermedad en la población evaluada.

Diferencias entre razón de verosimilitud y probabilidad preprueba

La razón de verosimilitud y la probabilidad preprueba son conceptos relacionados, pero cumplen funciones diferentes en la interpretación de una prueba diagnóstica. La razón de verosimilitud es una característica del resultado de una prueba y expresa cuánto cambia la probabilidad de enfermedad ante un resultado positivo o negativo. La probabilidad preprueba, en cambio, representa la probabilidad de que el paciente presente la enfermedad antes de conocer el resultado de la prueba y se estima a partir de la información clínica disponible y de la prevalencia de la enfermedad en una población similar. La combinación de la probabilidad preprueba con la razón de verosimilitud permite estimar la probabilidad posprueba. En las **tablas 5** y **6** se presentan ejemplos de estos dos conceptos.

Según los resultados obtenidos, es posible evaluar el rendimiento de las pruebas diagnósticas mediante las razones de verosimilitud. De esta manera, una prueba con una razón de verosimilitud positiva (LR+) mayor de 10 proporciona evidencia fuerte para aumentar la probabilidad de una enfermedad; entre 5 y 10 aporta evidencia moderada; entre 2 y 5 evidencia débil, y menor de 2 tiene escasa utilidad para aumentar la probabilidad diagnóstica. Por su parte, aquella prueba con una razón de verosimilitud negativa (LR-) menor de 0,1 proporciona evidencia fuerte para disminuir la probabilidad de una enfermedad; entre 0,1 y 0,2 aporta evidencia moderada; entre 0,2 y 0,5 aporta evidencia limitada, y entre 0,5 y 1,0 tiene poca utilidad clínica [46].

Tabla 5. Ejemplos del cálculo de la razón de verosimilitud en algunas condiciones patológicas.

Condición patológica	Síntoma, signo o prueba diagnóstica	Tipo de pacientes	Razón de verosimilitud positiva (LR+)
Colangitis biliar primaria [29]	Anticuerpo antimitocondrial (AMA) positivo	Con colestasis bioquímica	25,2
Hepatitis autoinmune [30]	Anticuerpos anti-SLA/LP positivos	Con elevación persistente de aminotransferasas	11,1
Hemocromatosis hereditaria [31]	Saturación de transferrina >45 %	Con sobrecarga férrica	98
Enfermedad de Wilson [32]	Ceruloplasmina sérica <15 mg/dL	Adultos jóvenes con hepatopatía o síntomas neurológicos compatibles	21,2
Carcinoma hepatocelular [28]	Alfafetoproteína sérica (AFP)	Pacientes con cirrosis o enfermedad hepática crónica: AFP ≥20 ng/mL AFP ≥200 ng/mL AFP ≥400 ng/mL	 4,71 23,29 33,02
Ascitis [33]	Presencia de onda líquida	Sexo masculino	9,6
Cirrosis hepática [34]	Ascitis Trombocitopenia Telangiectasias Puntaje en la escala de Bonacini para cirrosis hepática mayor que 7	Con hepatomegalia	7,2 6,3 4,3 9,4
Tuberculosis intestinal frente a enfermedad de Crohn [35]	Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para tuberculosis	Con enfermedad crónica intestinal	10,68
Cirrosis hepática [36]	Determinación de interleuquina-6 (IL-6)	Infección bacteriana en pacientes cirróticos	8,99

La principal ventaja de las razones de verosimilitud es que se calculan a partir de la sensibilidad y la especificidad de la prueba y, a diferencia de los valores predictivos, no dependen directamente de la prevalencia de la enfermedad. Por esta razón, constituyen uno de los parámetros más útiles para interpretar y comparar el rendimiento diagnóstico de diferentes pruebas. En la práctica clínica, la probabilidad preprueba puede estimarse a partir de la prevalencia de la enfermedad en una población similar al paciente evaluado, del juicio clínico o mediante modelos de predicción clínica [46].

Fagan, en 1975 [47], describió un nomograma basado en el teorema de Bayes que permite estimar gráficamente la probabilidad posprueba a partir de la probabilidad preprueba y la razón de verosimilitud. El nomograma de Fagan (**figura 5**) tiene tres columnas: la primera corresponde a la probabilidad preprueba de tener la enferme-

Tabla 6. Ejemplos del cálculo de la probabilidad preprueba.

Paciente problema	Enfermedad o prueba diagnóstica	Probabilidad preprueba (%)
Paciente con colestasis crónica [37]	Colangitis biliar primaria demostrable mediante anticuerpos antimitocondriales (AMA)	20 a 30
Paciente con elevación persistente de aminotransferasas e hipergammaglobulinemia [38]	Hepatitis autoinmune demostrable mediante ANA, ASMA o anti-SLA/LP	20
Paciente con ferritina elevada y saturación de transferrina >45 % [39]	Hemocromatosis hereditaria confirmable mediante estudio del gen *HFE*	15 a 25
Adulto joven (<40 años) con hepatitis inexplicada [40]	Enfermedad de Wilson evaluable mediante ceruloplasmina sérica y excreción urinaria de cobre	5 a 10
Paciente con cirrosis y nódulo hepático ≥2 cm [41]	Carcinoma hepatocelular diagnosticable mediante TC o RM dinámica con criterios LI-RADS 5	68
Paciente con MASLD y FIB-4 elevado [42]	Fibrosis hepática avanzada	22
Paciente con dispepsia crónica [43]	Infección por *Helicobacter pylori* demostrable por prueba de aliento con ^{13}C-urea	25
Paciente con dolor abdominal en hipocondrio derecho [44]	Sospecha de litiasis biliar por ultrasonido abdominal	40,8
Paciente con sospecha de cáncer pancreático [45]	Diagnóstico por tomografía computarizada de tumor irresecable previo laparoscopia	41,4

dad antes de aplicar la prueba, la segunda a la razón de verosimilitud y la tercera a la probabilidad posprueba. Para utilizarlo, se traza una línea recta entre la probabilidad preprueba y la razón de verosimilitud correspondiente; la prolongación de esta línea permite estimar en la tercera columna la probabilidad posprueba de tener la enfermedad en función del resultado de la prueba.

De acuerdo con este nomograma, la probabilidad posprueba puede estimarse uniendo mediante una línea recta la probabilidad preprueba y la razón de verosimilitud correspondiente. Las pruebas con una LR+ elevada (>10) incrementan considerablemente la probabilidad de enfermedad y pueden ser especialmente útiles para apoyar o confirmar un diagnóstico. En contraste, una LR– inferior a 0,1 reduce de forma importante la probabilidad de enfermedad y puede ser especialmente útil para apoyar su exclusión. Este enfoque constituye una aplicación práctica del teorema de Bayes y facilita la interpretación clínica de los resultados de las pruebas diagnósticas [3,47].

Ejemplo clínico: Supóngase un paciente con colestasis crónica cuya probabilidad preprueba de colangitis biliar primaria es

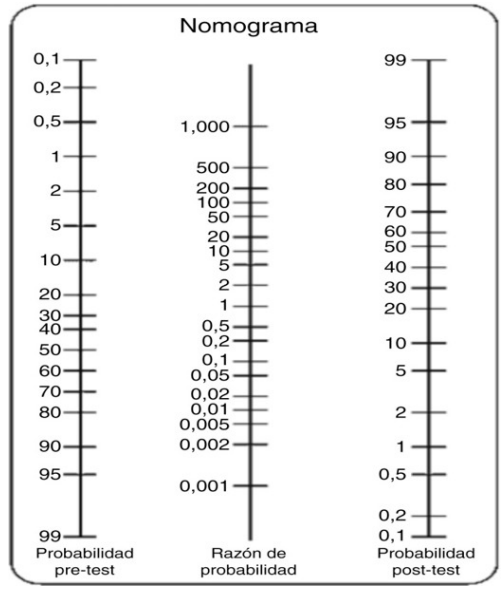


Figura 5. Nomograma de Fagan.

del 30 %. Si una prueba para la detección de anticuerpos antimitocondriales (AMA) presenta una LR+ de 69, la aplicación del teorema de Bayes incrementaría la probabilidad posprueba a aproximadamente 96 %. En cambio, si el resultado fuera negativo y la prueba presentara una LR- de 0,05, la probabilidad posprueba disminuiría a aproximadamente 2 %. Este ejemplo hipotético ilustra cómo la combinación de la probabilidad preprueba y la razón de verosimilitud permite estimar la probabilidad posprueba y comprender el impacto de los resultados de una prueba diagnóstica en la toma de decisiones clínicas.

Influencia de la prevalencia en los resultados de las pruebas diagnósticas

La prevalencia se define como la proporción de individuos de una población que presentan una determinada enfermedad o condición en un momento específico o durante un período determinado. En otras palabras, corresponde al número de individuos que presentan la enfermedad dividida por el total de individuos de la población evaluada [49]. Con base en la tabla 2×2 mostrada anteriormente (**tabla 1**), la prevalencia de la enfermedad en la población estudiada se expresaría mediante la siguiente fórmula:

Prevalencia = (a+c) /(a+b+c+d)

Es importante aclarar que la prevalencia es distinta de la incidencia. La prevalencia representa la proporción de individuos de una población que presentan una enfermedad en un momento determinado o durante un período específico, mientras que la incidencia se refiere a la ocurrencia de nuevos casos de una enfermedad en una población en riesgo durante un período determinado [49]. Si la prevalencia de la enfermedad en la población estudiada se utiliza como una aproximación de la

probabilidad preprueba, es posible calcular las posibilidades (odds) preprueba y posprueba y estimar posteriormente la probabilidad posprueba sin necesidad de utilizar el nomograma de Fagan. Para ello, se aplican las siguientes fórmulas:

- Posibilidades (odds) preprueba = probabilidad preprueba/(1 – probabilidad preprueba)

- Posibilidades (odds) posprueba = posibilidades (odds) preprueba × razón de verosimilitud correspondiente al resultado de la prueba

- Probabilidad posprueba = posibilidades (odds) posprueba/[posibilidades (odds) posprueba + 1]

Cuando el resultado de la prueba es positivo se utiliza la LR+, mientras que cuando el resultado es negativo se utiliza la LR–. A continuación, se aplican los parámetros descritos en esta revisión utilizando los resultados de un estudio de validación del *Enhanced Liver Fibrosis* (ELF) test para el diagnóstico de fibrosis hepática avanzada, empleando la biopsia hepática como estándar de referencia (**tabla 7**) [48].

Nuevamente, a partir de los datos de la tabla de 2x2 (**tabla 7**) calculamos los parámetros de las pruebas diagnósticas aplicando las fórmulas revisadas hasta el momento.

Sensibilidad = 36 / 54 = 0,667 × 100 = 66,7 %

Especificidad = 90 / 116 = 0,776 × 100 = 77,6 %

Valor predictivo positivo = 36 / 62 = 0,581 × 100 = 58,1 %

Valor predictivo negativo = 90 / 108 = 0,833 × 100 = 83,3 %

Porcentaje de falsos negativos = 100 – 66,7 = 33,3 %

Porcentaje de falsos positivos = 100 – 77,6 = 22,4 %

Razón de verosimilitud positiva = 66,7 / 22,4 = 2,98

Razón de verosimilitud negativa = 33,3 / 77,6 = 0,43

Prevalencia = 54 / 170 = 0,318 × 100 = 31,8 %

Posibilidades (odds) preprueba = 31,8 / 68,2 = 0,47

Posibilidades (odds) posprueba = 0,47 × 2,98 = 1,40

Probabilidad posprueba = 1,40 / (1,40 + 1) = 1,40 / 2,40 = 0,583 × 100 = 58,3 %

De acuerdo con estos resultados, el ELF test presentó una sensibilidad del 66,7 %, por lo que un resultado negativo disminuye la probabilidad de fibrosis hepática avanzada, pero no permite descartarla de manera suficiente (no se cumple el acrónimo **SENDES**). Asimismo, la especificidad fue del 77,6 %, por lo que un resultado positivo aumenta la probabilidad de fibrosis avanzada, pero no permite confirmar por sí solo el diagnóstico (no se cumple el acrónimo **ESPIN**). El valor predictivo positivo fue del 58,1 %, lo que indica que poco más de la mitad de los pacientes con un resultado positivo presentaron fibrosis avanzada en esta población, mientras que el valor predictivo negativo fue del 83,3 %, indicando que un resultado negativo disminuye la probabilidad de fibrosis avanzada, aunque no la excluye completamente. Por su parte, la razón de verosimilitud positiva (LR+ = 2,98) incrementa de manera limitada la probabilidad de enfermedad, mientras que la razón de verosimilitud negativa (LR– = 0,43) la reduce de forma limitada.

El nomograma de Fagan (**figura 5**) también permite comprobar gráficamente la relación entre la probabilidad preprueba, la razón de verosimilitud y la probabilidad posprueba. En este ejemplo, al utilizar una probabilidad posprueba de aproximadamente 58,3 % y una LR+ de 2,98, se ob-

Tabla 7. Tabla 2x2. Ejemplo de validación diagnóstica del *Enhanced Liver Fibrosis* (ELF) test para fibrosis hepática avanzada.

Prueba diagnóstica (ELF)	Fibrosis avanzada (+)	Fibrosis avanzada (–)	Total
ELF positivo	36 (VP)	26 (FP)	62
ELF negativo	18 (FN)	90 (VN)	108
Total	54	116	170

tiene una probabilidad preprueba cercana al 32 %, concordante con la prevalencia observada en la población estudiada (31,8 %). Esta concordancia ilustra la relación matemática entre estos parámetros y muestra cómo la integración de la probabilidad preprueba con la razón de verosimilitud permite estimar la probabilidad posprueba.

La prevalencia de la enfermedad influye en los valores predictivos y en la interpretación clínica de una prueba diagnóstica. Por ello, al evaluar estudios de exactitud diagnóstica es importante considerar las características de la población estudiada, las posibles diferencias en el espectro clínico de los pacientes y el riesgo de sesgos que puedan afectar la generalización de sus resultados a otros contextos [49].

Consideraciones sobre las pruebas de laboratorio en el diagnóstico clínico

En cada prueba de laboratorio utilizada para el diagnóstico de una enfermedad determinada se deben considerar, además del control de calidad como requisito indispensable para garantizar la confiabilidad de los resultados, su exactitud, precisión y reproducibilidad. También es importante evaluar su validez diagnóstica y su aplicabilidad en la población en la que se pretende utilizar. Así, por ejemplo, en el caso de la fibrosis hepática es importante determinar la presencia y el grado de fibrosis debido a sus implicaciones pronósticas y terapéuticas. Para ello, se encuentran disponibles diferentes pruebas no invasivas, que incluyen índices séricos como el FIB-4, el APRI, el NAFLD Fibrosis Score y el ELF test, además de métodos de imagen como la elastografía transitoria y la elastografía por resonancia magnética [1].

En 2023, Kjaergaard y colaboradores evaluaron el rendimiento diagnóstico del ELF test, el FIB-4 y el NAFLD Fibrosis Score para la detección de fibrosis hepática avanzada en pacientes con enfermedad hepática crónica. Los autores compararon el desempeño de estas pruebas con un estándar de referencia y observaron que su rendimiento diagnóstico variaba según el punto de corte utilizado y las características de la población evaluada. Estos resultados resaltan la importancia de interpretar el rendimiento de las pruebas no invasivas en función del contexto clínico y de la población en la que se aplican [48].

Con base en lo anterior, tomemos otro ejemplo. Supóngase que se decide modificar el punto de corte del índice FIB-4 de 1,3 a 2,67 para identificar fibrosis hepática avanzada. Este cambio modificaría los parámetros de rendimiento diagnóstico de la prueba, especialmente la sensibilidad y la especificidad. En general, al utilizar un punto de corte más bajo aumenta la sensibilidad y disminuye la especificidad, lo que puede favorecer la identificación de pacientes con enfermedad y reducir el número de

falsos negativos. Por el contrario, un punto de corte más alto aumenta la especificidad y disminuye la sensibilidad, lo que reduce el número de falsos positivos. Los valores predictivos también pueden variar con el cambio del punto de corte, aunque su interpretación depende además de la prevalencia o probabilidad preprueba de la enfermedad en la población evaluada [50].

Los valores de sensibilidad y especificidad permiten caracterizar el rendimiento diagnóstico de una prueba, aunque por sí solos no permiten determinar la probabilidad de enfermedad en un paciente individual después de conocer el resultado de la prueba. La sensibilidad y la especificidad no dependen directamente de la prevalencia de la enfermedad como ocurre con los valores predictivos; sin embargo, sus estimaciones pueden variar según las características y el espectro clínico de la población evaluada [50].

Por el contrario, los valores predictivos, a pesar de ser de gran utilidad para la toma de decisiones clínicas y para comunicar a los pacientes la probabilidad de enfermedad asociada con un determinado resultado, presentan la limitación de que dependen de la prevalencia o probabilidad preprueba de la enfermedad en la población evaluada. En general, cuando la prevalencia de la enfermedad es baja, el valor predictivo negativo tiende a ser elevado, mientras que el valor predictivo positivo tiende a ser bajo. Por ello, un resultado negativo puede ser más útil para disminuir la probabilidad de enfermedad, mientras que un resultado positivo puede no ser suficiente para confirmarla, especialmente cuando la prueba no presenta una sensibilidad o especificidad adecuadas [51].

Al igual que en los estudios sobre tratamiento, los resultados de los estudios de exactitud diagnóstica deben informarse acompañados de sus respectivos intervalos de confianza. El intervalo de confianza (IC) expresa la incertidumbre asociada a la estimación de un parámetro y permite valorar la precisión de los resultados. Habitualmente se utiliza un intervalo de confianza del 95 % (IC95 %). En términos generales, cuanto más estrecho es el intervalo de confianza, mayor es la precisión de la estimación; por el contrario, un intervalo amplio indica mayor incertidumbre alrededor del valor estimado [52].

No inferioridad y concordancia en la comparación de pruebas de laboratorio

El concepto de no inferioridad se aplica principalmente en los ensayos clínicos, especialmente en el campo de la terapéutica, para determinar si una nueva intervención no es inferior a una intervención de referencia por más de un margen preespecificado, que debe establecerse antes de realizar el estudio. Este enfoque puede aplicarse también a la evaluación comparativa de pruebas diagnósticas cuando se define previamente un margen clínicamente aceptable de diferencia en su rendimiento. Sin embargo, la no inferioridad y la concordancia son conceptos diferentes. La concordancia se refiere al grado de acuerdo entre dos o más métodos, técnicas u observadores que evalúan el mismo fenómeno, mientras que la no inferioridad busca demostrar que el rendimiento de una nueva intervención o prueba no es inferior al de una referencia más allá de un límite previamente establecido [13,53].

La concordancia entre los métodos y sus mediciones puede alterarse por los siguientes elementos o fuentes de error: a) la variabilidad entre observadores, b) la variabilidad asociada con el instrumento o método de medición y c) la variabilidad derivada de mediciones realizadas en diferentes momentos. Por ello, cuando

se evalúa la reproducibilidad o concordancia de una prueba, es importante estandarizar las condiciones de medición y valorar la variabilidad intraobservador e interobservador, cuando corresponda. Por otra parte, cuando el objetivo es evaluar la exactitud diagnóstica de una nueva prueba, su rendimiento debe compararse con un estándar de referencia apropiado [13,53].

Durante la evaluación de las características operativas de una nueva prueba diagnóstica pueden introducirse diferentes fuentes de sesgo. Una de ellas es la selección inadecuada del estándar de referencia, especialmente cuando este no representa de manera apropiada la condición clínica que se pretende diagnosticar o cuando su aplicación difiere entre los participantes. Estas situaciones pueden afectar la estimación de la exactitud diagnóstica de la nueva prueba y conducir a resultados sesgados [52,53]. Una medida utilizada para evaluar la concordancia entre dos métodos o entre dos observadores cuando las variables son categóricas es el índice o coeficiente kappa (κ), que se calcula a partir de una tabla de contingencia. Este coeficiente cuantifica el grado de acuerdo observado entre las mediciones después de considerar el acuerdo esperado por azar. Un valor de $\kappa = 1$ indica concordancia perfecta, mientras que un valor de $\kappa = 0$ indica que la concordancia observada no es mayor que la esperada por azar. Los valores negativos indican una concordancia inferior a la esperada por azar [52]. El cálculo se realiza de la siguiente manera:

La proporción de concordancia observada se calcula como:

Concordancia observada = (a + d) / n

La concordancia esperada por azar se calcula como:

Concordancia esperada = [(a + b)(a + c) + (c + d)(b + d)] / n^2

Por lo tanto, el coeficiente kappa se calcula mediante la siguiente fórmula:

κ = *(concordancia observada – concordancia esperada) / (1 – concordancia esperada)*

De esta manera, el coeficiente kappa representa la proporción de concordancia observada que excede la concordancia esperada por azar, en relación con la máxima concordancia posible que no se atribuye al azar.

De acuerdo con una clasificación convencional propuesta por Landis y Koch, un valor de κ entre 0,21 y 0,40 indica una concordancia débil; entre 0,41 y 0,60, una concordancia moderada; entre 0,61 y 0,80, una concordancia sustancial, y superior a 0,80, una concordancia casi perfecta [50,53]. Estas categorías son orientativas y deben interpretarse considerando el contexto clínico y las características de los métodos evaluados. Es importante señalar que la concordancia medida mediante el coeficiente kappa no demuestra por sí misma la no inferioridad o equivalencia entre dos pruebas diagnósticas. La demostración de no inferioridad requiere establecer previamente un margen aceptable de diferencia y aplicar un análisis estadístico diseñado específicamente para este propósito.

Veámos el siguiente ejemplo:

Para el diagnóstico de la hepatitis autoinmune existen diferentes sistemas de clasificación que apoyan el diagnóstico clínico. Con el propósito de evaluar la concordancia entre los criterios simplificados del *International Autoimmune Hepatitis Group* (IAIHG, 2008) y las recomendaciones actualizadas del IAIHG publicadas en 2022, se analizaron biopsias hepáticas

de pacientes con sospecha de hepatitis autoinmune. El índice kappa para la concordancia global entre ambos sistemas fue de 0,638, lo que, de acuerdo con la clasificación convencional de Landis y Koch, corresponde a una concordancia sustancial. Asimismo, la concordancia para la evaluación de la hepatitis portal fue de κ = 0,681, también correspondiente a una concordancia sustancial, mientras que para la hepatitis lobulillar fue de κ = 0,483, lo que indica una concordancia moderada. Estos resultados sugieren que el grado de concordancia puede variar según el hallazgo histológico evaluado [54].

Ilustraremos otro ejemplo:

La reproducibilidad de los hallazgos por resonancia magnética también ha sido evaluada en pacientes con hepatitis autoinmune. En un estudio dirigido a determinar la concordancia interobservador de diferentes hallazgos imagenológicos, la nodularidad de la superficie hepática presentó un índice κ = 0,83, mientras que la ascitis alcanzó un κ = 0,89, lo que representa una excelente concordancia entre los radiólogos. En contraste, otros hallazgos como la fibrosis reticular (κ=0,12) y el realce heterogéneo del parénquima (κ=0,25) mostraron una concordancia pobre, lo que evidencia que no todas las características evaluadas mediante resonancia magnética poseen la misma reproducibilidad diagnóstica [55].

En conclusión, estos ejemplos ilustran que el índice kappa constituye una herramienta útil para cuantificar la concordancia entre diferentes métodos diagnósticos o entre observadores cuando se evalúan variables categóricas. Los valores elevados de κ indican un mayor grado de acuerdo más allá del esperado por azar, mientras que los valores bajos sugieren una mayor variabilidad entre las mediciones. Sin embargo, la concordancia no debe interpretarse como evidencia de exactitud diagnóstica o utilidad clínica por sí sola. Para una mayor comprensión del índice o coeficiente kappa se recomienda consultar revisiones metodológicas específicas, como las de Landis y Koch (1977) y Cerda y Villarroel (2008) [53,54].

Conclusiones

La importancia de los parámetros utilizados para analizar los resultados de las pruebas diagnósticas y de laboratorio radica en que permiten valorar su capacidad para identificar correctamente a los pacientes con una determinada condición clínica y diferenciarlos de aquellos que no la presentan. En condiciones ideales, una prueba diagnóstica sería aquella capaz de identificar a todos los pacientes con la enfermedad y, al mismo tiempo, clasificar correctamente a todos aquellos que no la presentan, alcanzando una sensibilidad y una especificidad del 100 %.

Los resultados de una prueba diagnóstica permiten estimar la probabilidad de que un paciente presente o no una determinada enfermedad, para lo cual deben interpretarse en función de la probabilidad preprueba y de las características de la prueba utilizada. De allí la relevancia de analizar su sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo. Además, las razones de verosimilitud permiten cuantificar el cambio en la probabilidad de enfermedad después de conocer el resultado de una prueba y facilitan su interpretación en el proceso de toma de decisiones clínicas. En este sentido, es importante reconocer que el rendimiento de una prueba diagnóstica puede variar según la población evaluada, el punto de corte utilizado y el contexto clínico en el que se aplique.

Dado que el rendimiento de una prueba diagnóstica puede variar según las carac-

terísticas de la población estudiada, los estudios de exactitud diagnóstica deben proporcionar una descripción detallada de los pacientes incluidos y, cuando sea pertinente, de los diferentes subgrupos evaluados. Asimismo, deben considerarse factores como la historia clínica, las comorbilidades, las características del protocolo de la prueba y el espectro clínico o grado de severidad de la enfermedad, ya que estos elementos pueden influir en la estimación del rendimiento diagnóstico y en la aplicabilidad de los resultados a otros contextos [56]. Estos aspectos adquieren especial relevancia en hepatología, donde la interpretación de pruebas no invasivas, biomarcadores y métodos de imagen puede variar según la etiología y el estadio de la enfermedad hepática. Del mismo modo, la evaluación de la reproducibilidad y la concordancia entre métodos u observadores constituye un aspecto complementario en la valoración de nuevas pruebas diagnósticas y de laboratorio, particularmente cuando se pretende determinar la consistencia de sus resultados [51].

Nota editorial

Este artículo corresponde a una versión revisada, actualizada y adaptada al contexto de la hepatología de un trabajo publicado previamente en 2017 por el mismo autor [57]. En esta versión se actualizan los conceptos relacionados con la medicina basada en la evidencia y la evaluación de las pruebas diagnósticas, y se incorporan nuevos ejemplos y referencias aplicados específicamente al ámbito de la hepatología clínica.

Referencias

1. **Berzigotti A, Tsochatzis E, Boursier J, Castera L, Cazzagon N, Friedrich-Rust M, et al.** EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update. J Hepatol 2021;75:659-689. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.05.025.
2. **Kanwal F, Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Rinella ME.** Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: Update and impact of new nomenclature on the American Association for the Study of Liver Diseases practice guidance on nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2024;79:1212-1219. https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000670.
3. **Vizcaíno-Salazar G.** Medicina basada en la evidencia y análisis de diseños de investigación clínica. Maracaibo, Venezuela: EDILUZ; 2002.
4. **Centre for Evidence-Based Medicine.** SpPin and SnNout. Oxford: University of Oxford; 2017. https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/ebm-tools/sppin-and-snnout.
5. **Hirschfield GM, Beuers U, Corpechot C, Invernizzi P, Jones D, Marzioni M, et al.** EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. J Hepatol 2017;67:145-172. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.022.
6. **Griner PF, Mayewski RJ, Mushlin AI, Greenland P.** Selection and interpretation of diagnostic tests and procedures. Principles and applications. Ann Intern Med 1981;94:557-592.
7. **Pita-Fernández S, Pértegas-Díaz S.** Pruebas diagnósticas: sensibilidad y especificidad. Cad Aten Primaria 2003;10:120-124.
8. **Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig L, et al.** STARD 2015: an updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. BMJ 2015;351:h5527. https://doi.org/10.1136/bmj.h5527.
9. **Sierra-Arango F.** La sensibilidad y especificidad: entendiendo su origen y utilidad real. Rev Colomb Gastroenterol 2003;18:180-182.
10. **Singal AG, Llovet JM, Yarchoan M, Mehta N, Heimbach JK, Dawson LA, et al.** AASLD Practice Guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma. Hepatology 2023;78:1922-1965. https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000466.
11. **Ghosal A, Ghosal S.** Global bivariate meta-analysis of FIB-4 cut-offs to rule out advanced fibrosis in MASLD. Int J Hepatol 2026;2026:9419416. https://doi.org/10.1155/ijh/9419416.

12. **Bandin O, Courvalin JC, Poupon R, Dubel L, Homberg JC, Johanet C.** Specificity and sensitivity of gp210 autoantibodies detected using an enzyme-linked immunosorbent assay and a synthetic polypeptide in the diagnosis of primary biliary cirrhosis. Hepatology 1996;23:1020-1024. https://doi.org/10.1002/hep.510230512.
13. **Cortés-Reyes É, Rubio-Romero JA, Gaitán-Duarte H.** Métodos estadísticos de evaluación de la concordancia y la reproducibilidad de pruebas diagnósticas. Rev Colomb Obstet Ginecol 2010;61:247-255. https://doi.org/10.18597/rcog.271.
14. **Cerda J, Cifuentes L.** Uso de curvas ROC en investigación clínica: aspectos teórico-prácticos. Rev Chil Infectol 2012;29:138-141. https://doi.org/10.4067/S0716-10182012000200003.
15. **Akobeng AK.** Understanding diagnostic tests 3: Receiver operating characteristic curves. Acta Paediatr 2007;96:644-647. https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2006.00178.x.
16. **Altman DG, Bland JM.** Diagnostic tests 3: receiver operating characteristic plots. BMJ 1994;309:188. https://doi.org/10.1136/bmj.309.6948.188.
17. **Valenzuela DL, Cifuentes AL.** Validez de estudios de tests diagnósticos. Rev Med Chile 2008;136:401-404. https://doi.org/10.4067/S0034-98872008000300018.
18. **Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al.** QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. Ann Intern Med 2011;155:529-536. https://doi.org/10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009.
19. **Schünemann HJ, Mustafa RA, Brozek J, Santesso N, Bossuyt PM, Steingart KR, et al.** GRADE guidelines: 22. The GRADE approach for tests and strategies—from test accuracy to patient-important outcomes and recommendations. J Clin Epidemiol 2019;111:69-82. https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2019.02.003.
20. **López de Ullibarri-Galparsoro I, Pita-Fernández S.** Curvas ROC. Cad Aten Primaria 1998;5:229-235.
21. **XLSTAT by Lumivero.** ROC curves. París, Francia: Lumivero; 2026. https://www.xlstat.com/solutions/features/roc-curves.
22. **Ortiz AT.** Curvas ROC para datos de supervivencia. Aplicación a datos biomédicos. Santiago de Compostela: Universidade de Santiago de Compostela; 2010.
23. **McGee S.** Simplifying likelihood ratios. J Gen Intern Med 2002;17:646-649. https://doi.org/10.1046/j.1525-1497.2002.10750.x.
24. **Gisbert J, Ducons J, Gomollón F, Dominguez-Munoz JE, Celaya F, Miño G, et al.** Validation of the C-13-urea breath test for the initial diagnosis of Helicobacter pylori infection and to confirm eradication after treatment. Rev Esp Enferm Dig 2003;95:115-121.
25. **Salech F, Mery V, Larrondo F, Rada G.** Estudios que evalúan un test diagnóstico: interpretando sus resultados. Rev Med Chile 2008;136:1208-1208. https://doi.org/10.4067/S0034-98872008000900018.
26. **Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D, et al.** AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2023;77:1797-1835. https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000323.
27. **Trevisani F, D'Intino PE, Morselli-Labate AM, Mazzella G, Accogli E, Caraceni P, et al.** Serum alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: influence of HBsAg and anti-HCV status. J Hepatol 2001;34:570-575. https://doi.org/10.1016/S0168-8278(00)00053-2.
28. **Zhang J, Chen G, Zhang P, Zhang J, Li X, Gan D, et al.** The threshold of alpha-fetoprotein (AFP) for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. PLoS One 2020;15:e0228857. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228857.
29. **Xu Q, Zhu W, Yin Y.** Diagnostic value of anti-mitochondrial antibody in patients with primary biliary cholangitis: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2023;102:e36039. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000036039.

30. **Zhang WC, Zhao FR, Chen J, Chen WX.** Meta-Analysis: Diagnostic Accuracy of Antinuclear Antibodies, Smooth Muscle Antibodies and Antibodies to a Soluble Liver Antigen/Liver Pancreas in Autoimmune Hepatitis. PLoS One 2014;9:e92267. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092267.
31. **Kane SF, Roberts C, Paulus R.** Hereditary Hemochromatosis: Rapid Evidence Review. Am Fam Physician 2021;104:263-270.
32. **Xu R, Jiang YF, Zhang YH, Yang X.** The optimal threshold of serum ceruloplasmin in the diagnosis of Wilson's disease: A large hospital-based study. PLoS One 2018;13:e0190887. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190887.
33. **Williams JW, Simel DL.** The rational clinical examination. Does this patient have ascites? How to divine fluid in the abdomen. JAMA 1992;267:2645-2648. https://doi.org/10.1001/jama.267.19.2645.
34. **Udell JA, Wang CS, Tinmouth J, FitzGerald JM, Ayas NT, Simel DL, et al.** Does this patient with liver disease have cirrhosis? JAMA 2012;307:832-842. https://doi.org/10.1001/jama.2012.186.
35. **Jin T, Fei B, Zhang Y, He X.** The Diagnostic Value of Polymerase Chain Reaction for Mycobacterium tuberculosis to Distinguish Intestinal Tuberculosis from Crohn's Disease: A Meta-analysis. Saudi J Gastroenterol 2017;23:3-10. https://doi.org/10.4103/1319-3767.199135.
36. **Wu Y, Wang M, Zhu Y, Lin S.** Serum interleukin-6 in the diagnosis of bacterial infection in cirrhotic patients: A meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2016;95:e5127. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005127.
37. **Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M.** Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 2019;69:394-419. https://doi.org/10.1002/hep.30145.
38. **Mack CL, Adams D, Assis DN, Kerkar N, Manns MP, Mayo MJ, et al.** Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 2020;72:671-722. https://doi.org/10.1002/hep.31065.
39. **Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, Powell LW, Tavill AS, American Association for the Study of Liver Diseases.** Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 2011;54:328-343. https://doi.org/10.1002/hep.24330.
40. **European Association for the Study of the Liver.** EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. J Hepatol 2012;56:671-685. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.11.007.
41. **Bremner KE, Bayoumi AM, Sherman M, Krahn MD.** Management of solitary 1 cm to 2 cm liver nodules in patients with compensated cirrhosis: A decision analysis. Can J Gastroenterol 2007;21:491-500. https://doi.org/10.1155/2007/182383.
42. **Chen Y, Dong B, Jin X, Liu C, Zheng MH, Liang X, et al.** Two-step clinical care pathway to predict MASLD-related advanced fibrosis and long-term outcomes in type 2 diabetes. Gut 2026;75:576-587. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2025-337506.
43. **Chey WD, Wong BCY, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology.** American College of Gastroenterology guideline on the management of Helicobacter pylori infection. Am J Gastroenterol 2007;102:1808-1825. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01393.x.
44. **Gurusamy KS, Giljaca V, Takwoingi Y, Higgie D, Poropat G, Štimac D, et al.** Ultrasound versus liver function tests for diagnosis of common bile duct stones. Cochrane Database Syst Rev 2015;2015:CD011548. https://doi.org/10.1002/14651858.CD011548.
45. **Allen VB, Gurusamy KS, Takwoingi Y, Kalia A, Davidson BR.** Diagnostic accuracy of laparoscopy following computed tomography (CT) scanning for assessing the resectability with curative intent in pancreatic and periampullary cancer. Cochrane Database Syst Rev 2016;2016:CD009323. https://doi.org/10.1002/14651858.CD009323.pub3.
46. **Aznar Oroval E, Mancheño Álvaro A, García Lozano T, Sánchez Yepes M.** Razón de verosimilitud y nomograma de Fagan: 2 instrumentos básicos para un uso racional de

las pruebas del laboratorio clínico. Rev Calid Asist 2013;28:390-391. https://doi.org/10.1016/j.cali.2013.06.002.

47. **Fagan TJ.** Letter: Nomogram for Bayes's theorem. N Engl J Med 1975;293:257. https://doi.org/10.1056/NEJM197507312930513.
48. **Kjaergaard M, Lindvig KP, Thorhauge KH, Andersen P, Hansen JK, Kastrup N, et al.** Using the ELF test, FIB-4 and NAFLD fibrosis score to screen the population for liver disease. J Hepatol 2023;79:277-286. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.04.002.
49. **Ruiz-Canela Cáceres J, García-Vera C.** Las estimaciones de validez de las pruebas diagnósticas varían según la prevalencia en los estudios. Evid Pediatr 2014;10:8.
50. **Diamond GA.** Clinical epistemology of sensitivity and specificity. J Clin Epidemiol 1992;45:9-13. https://doi.org/10.1016/0895-4356(92)90181-l
51. **Altman DG, Bland JM.** How to obtain the confidence interval from a P value. BMJ 2011;343:d2090. https://doi.org/10.1136/bmj.d2090.
52. **Cerda J, Villarroel L.** Evaluación de la concordancia inter-observador en investigación pediátrica: Coeficiente de Kappa. Rev Chil Pediatr 2008;79:54-58. https://doi.org/10.4067/S0370-41062008000100008.
53. **Landis JR, Koch GG.** The measurement of observer agreement for categorical data. Biometrics 1977;33:159-174.
54. **Moral K, Simsek B, Tomar VB, Albayrak C, Ergin M, Kilic G, et al.** Comparison of the recommendation of international autoimmune hepatitis pathology group 2022 and the simplified criteria for autoimmune hepatitis 2008: A preliminary study. Hepatol Forum 2024;5:100-105. https://doi.org/10.14744/hf.2023.2023.0061.
55. **Gomes NBN, Torres US, Silva GSE, Mamone POS, Ferraz MLCG, D'ippolito G.** Magnetic resonance imaging findings in autoimmune hepatitis: how frequent and reproducible are they? Radiol Bras 2023;56:308-316. https://doi.org/10.1590/0100-3984.2023.0044.
56. **Hlatky MA, Pryor DB, Harrell FE, Califf RM, Mark DB, Rosati RA.** Factors affecting sensitivity and specificity of exercise electrocardiography. Multivariable analysis. Am J Med 1984;77:64-71. https://doi.org/10.1016/0002-9343(84)90437-6.
57. **Vizcaíno-Salazar GJ.** Importancia del cálculo de la sensibilidad, la especificidad y otros parámetros estadísticos en el uso de las pruebas de diagnóstico clínico y de laboratorio. Med Lab 2017;23:365-386. https://doi.org/10.36384/01232576.34.

Factores asociados a mortalidad en pacientes trasplantados por falla hepática aguda: experiencia en un centro de referencia en Medellín, Colombia

Factors associated with mortality in patients transplanted for acute liver failure: Experience at a referral center in Medellín, Colombia

Marcela Polo-Trujillo[1], *Octavio Germán Muñoz-Maya*[2], *Jorge Hernando Donado-Gómez*[3]

Resumen

Introducción. La falla hepática aguda (FHA) es una condición poco frecuente pero potencialmente letal, en la que el trasplante hepático es la principal opción terapéutica en pacientes con progresión rápida hacia insuficiencia multiorgánica. Identificar factores asociados a mortalidad temprana en pacientes trasplantados es fundamental para optimizar la selección y el manejo perioperatorio. El objetivo de este estudio fue describir las características clínicas y de laboratorio de los pacientes con FHA trasplantados en un centro de referencia y evaluar los factores asociados a mortalidad a 30 días postrasplante. **Métodos.** Estudio observacional analítico que incluyó 80 pacientes con diagnóstico de FHA evaluados en un centro de referencia entre 2004 y 2022. Se realizó un análisis descriptivo de la cohorte total con fines comparativos y un análisis específico del subgrupo de 31 pacientes sometidos a trasplante hepático, en quienes se evaluaron variables demográficas, etiológicas, de laboratorio y de soporte orgánico asociadas a mortalidad a 30 días postrasplante. Se realizaron análisis descriptivos y bivariados mediante las pruebas de chi-cuadrado, exacta de Fisher y t de Student para muestras independientes. El desenlace principal fue la mortalidad a 30 días en pacientes trasplantados. **Resultados.** La mortalidad en la cohorte total a 30 días fue del 57,5 %. Entre los pacientes trasplantados, la mortalidad durante los primeros 30 días postoperatorios fue del 22,6 %. La necesidad de diálisis (p=0,87), la falla ventilatoria (p=0,33), la inestabilidad hemodinámica (p=0,25) y un pH arterial más bajo al ingreso (diferencia de medias 0,02; IC 95% 0,02 a 0,06; p=0,33) no se asociaron significativamente con mortalidad en la población trasplantada, pero sí en la cohorte total. Los criterios de King's College, los valores de bilirrubina, el tiempo de

[1] Médica, Especialista en Medicina Interna, Fellow en Hepatología Clínica. Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia. Email: marcela.polo@udea.edu.co.

[2] Médico, Especialista en Medicina Interna, Especialista en Hepatología Clínica y Trasplante Hepático. Hospital Pablo Tobón Uribe. Profesor, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

[3] Médico, Especialista en Medicina Interna, Especialista en Educación Médica, MSc en Epidemiología. Hospital Pablo Tobón Uribe. Profesor, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

Conflicto de intereses: los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.
Hepatología 2026;7:266-278. https://doi.org/10.59093/27112330.169.
Asociación Colombiana de Hepatología, 2026.
Recibido el 25 de febrero de 2026; aceptado el 25 de abril de 2026.

protrombina y la creatinina no mostraron asociación significativa. **Conclusiones.** En esta cohorte, la disfunción multiorgánica y la acidosis al ingreso se asociaron con mayor mortalidad temprana en la población global pero no en la población trasplantada. Estos hallazgos destacan la importancia de evaluar el compromiso fisiológico global en la toma de decisiones para el trasplante en falla hepática aguda.

Palabras clave: falla hepática aguda, trasplante hepático, mortalidad, pronóstico, disfunción multiorgánica.

Abstract

Introduction. Acute liver failure (ALF) is an uncommon but highly lethal condition in which liver transplantation is the main therapeutic option for patients who rapidly progress to multiorgan failure. Identifying factors associated with early mortality in transplant patients is crucial for optimizing patient selection and perioperative management. The objective of this study was to describe the clinical and laboratory characteristics of patients with ALF undergoing liver transplantation at a referral center and to assess factors associated with 30-day mortality. **Methods.** An analytic observational study was conducted, including 80 patients diagnosed with ALF between 2004 and 2022. A descriptive analysis of the overall cohort was performed for comparative purposes, along with a specific analysis of the subgroup of 31 patients who underwent liver transplantation, in whom demographic, etiological, laboratory, and organ support variables associated with 30-day post-transplant mortality were evaluated. Descriptive and bivariate analyses were performed using the chi-square test, Fisher's exact test, and the independent-samples t-test. The primary outcome was 30-day mortality in transplant patients. **Results.** The 30-day mortality rate in the overall cohort was 57.5%. Among transplant recipients, the 30-day postoperative mortality rate was 22.6%. The need for dialysis (p=0.87), ventilatory failure (p=0.33), hemodynamic instability (p=0.25), and a lower arterial pH on admission (mean difference 0.02; 95%CI 0.02 to 0.06; p=0.33) were not significantly associated with mortality in the transplant recipient population but were associated with mortality in the overall cohort. King's College criteria, bilirubin levels, prothrombin time, and creatinine levels did not show a significant association. **Conclusions.** In this cohort, multiorgan dysfunction and acidosis on admission were associated with higher early mortality in the overall population but not in the transplant recipient population. These findings highlight the importance of assessing overall physiological compromise in decision-making for transplantation in acute liver failure.

Keywords: acute liver failure, liver transplantation, mortality, prognosis, multiorgan dysfunction.

Introducción

La falla hepática aguda (FHA) es un síndrome clínico poco frecuente, pero con elevada mortalidad, caracterizado por la aparición rápida de insuficiencia hepática en pacientes sin enfermedad hepática crónica conocida [1]. Su etiología varía según la región: en países desarrollados predomina la toxicidad por acetaminofén, mientras que en contextos latinoamericanos son más frecuentes las causas infecciosas y autoinmunes [2]. A pesar de los avances en el cuidado crítico, el trasplante hepático continúa siendo la intervención de elección para mejorar la supervivencia en casos seleccionados [3].

El pronóstico de los pacientes con FHA es heterogéneo y depende de múltiples factores clínicos, bioquímicos y evolutivos [4]. Diversos criterios pronósticos, como los de

King's College, se utilizan para orientar la indicación de trasplante; sin embargo, su aplicabilidad puede variar según la etiología predominante y las características de cada población [5,6]. Identificar predictores de mortalidad postrasplante es fundamental para optimizar la selección de candidatos, anticipar complicaciones y mejorar los resultados en centros de referencia [7].

En Colombia, la información sobre el desenlace de pacientes trasplantados por FHA es escasa [8], y no existen estudios publicados que describan factores asociados a la mortalidad temprana en esta población. Generar evidencia local es relevante para fortalecer los criterios de selección y ajustar estrategias terapéuticas en nuestro medio. El objetivo de este estudio fue describir las características clínicas de los pacientes trasplantados por FHA en un centro de referencia de Medellín y evaluar los factores asociados a mortalidad a 30 días postrasplante.

Métodos

Diseño del estudio

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional y analítico, basado en la revisión de una base de datos institucional que recopila información clínica de pacientes con FHA evaluados en un centro de referencia de Medellín, Colombia, entre enero de 2004 y diciembre de 2022. Dentro de esta cohorte se identificó el subgrupo de pacientes sometidos a trasplante hepático.

Población de estudio

Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de FHA evaluados entre enero de 2004 y diciembre de 2022. Se consideró FHA la presencia de insuficiencia hepática hiperaguda, aguda o subaguda en pacientes sin enfermedad hepática crónica conocida, acompañada de coagulopatía y encefalopatía. Dentro de esta cohorte se identificó el subgrupo de pacientes sometidos a trasplante hepático, en quienes se evaluaron específicamente los factores asociados a mortalidad a 30 días postrasplante. La indicación de trasplante se realizó de acuerdo con los criterios de King's College y la valoración clínica multidisciplinaria.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de FHA evaluados durante el periodo de estudio.

- Registro completo sobre el grado de encefalopatía, la necesidad de diálisis, la severidad de la lesión hepática y el cumplimiento de criterios de King's College.

Criterios de exclusión:

- Casos con información incompleta en las variables de interés.

Desenlaces

El desenlace primario fue la mortalidad a 30 días en los pacientes con FHA que fueron llevados a trasplante hepático.

Se analizaron como variables predictoras pre y postrasplante:

- Demográficas: edad, sexo.

- Clínicas: etiología de la FHA, clasificación de O'Grady, grado de encefalopatía (utilizando la escala de West Haven: grado 0, normal; grado 1, confusión leve; grado 2, letargo; grado 3, estupor y grado 4, coma), cumplimiento de criterios de King's College (acetaminofén y no acetaminofén), falla ventilatoria (necesidad de ventilación mecánica invasiva), inestabilidad hemodinámica (necesidad de uso de vaso-

presores), requerimiento de diálisis, tiempo en lista de espera (días).

- Laboratorios: bilirrubina total (mg/dL), tiempo de protrombina (segundos), pH y creatinina sérica (mg/dL).

Se analizaron como desenlaces secundarios:

- Complicaciones postrasplante: presencia y tipo de complicación, presencia de infección (teniendo en cuenta datos clínicos y paraclínicos que evidenciaran respuesta inflamatoria sistémica y/o aislamiento microbiológico documentado), sitio del foco infeccioso, pérdida del injerto y retrasplante.

- Causa de muerte durante la hospitalización inicial postrasplante: falla multiorgánica (disfunción severa de 2 o más órganos en contexto de enfermedad/lesión aguda), sepsis (evidencia de hipotensión, hipoperfusión tisular y disfunción orgánica secundaria a proceso infeccioso), hemorragia/coagulopatía (sangrado en contexto de disfunción hepática), hipertensión endocraneana (evidencia de aumento de presión intracraneal) u otras.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de toda la cohorte de pacientes con FHA con el fin de caracterizar la población global estudiada. Adicionalmente, se efectuó un análisis específico del subgrupo de pacientes sometidos a trasplante hepático, dado que el objetivo principal del estudio fue evaluar los factores asociados a mortalidad a 30 días postrasplante. Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias absolutas y relativas (%). Las variables cuantitativas se resumieron con medias y desviaciones estándar o medianas y rangos intercuartílicos, según su distribución, evaluada mediante la prueba de Shapiro-Wilk.

El análisis inferencial principal se realizó en el subgrupo de pacientes sometidos a trasplante hepático, comparando las variables entre sobrevivientes y fallecidos a 30 días postrasplante. De manera exploratoria, se efectuaron análisis adicionales en la cohorte total de pacientes con FHA con fines descriptivos y comparativos. Para las variables categóricas se empleó la prueba χ^2 de Pearson o la prueba exacta de Fisher, y para las variables continuas se utilizó la prueba t de Student o la prueba U de Mann-Whitney, según correspondiera. Se calcularon odds ratios (OR) con intervalos de confianza del 95 %. Todos los análisis se realizaron con el programa estadístico Epidat versión 4.2.

Tamaño muestral

Se incluyó la totalidad de la base de datos disponible, correspondiente a 80 pacientes, de los cuales 31 fueron sometidos a trasplante hepático.

Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación en Salud del Hospital Pablo Tobón Uribe. Se clasificó como investigación sin riesgo adicional para los participantes, de acuerdo con la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia. Los datos fueron tratados de forma confidencial y anónima, siguiendo los principios de la Declaración de Helsinki.

Resultados

Características generales de la población

Se analizaron 80 pacientes con diagnóstico de falla hepática aguda (FHA) entre 2004 y 2022, de los cuales 31 pacientes fueron sometidos a trasplante hepático tras evaluación clínica y aplicación de criterios de King's College. En la población glo-

bal se encontró una mediana de edad de 40,5 años (RIC 28-52) y el 41,3 % correspondió a hombres. Entre los antecedentes médicos, la hipertensión arterial estuvo presente en el 11,3 % de los casos, la diabetes mellitus y la dislipidemia en el 5,0 %, y la obesidad, la enfermedad renal crónica y la presencia de neoplasia previa en el 1,3 %, 1,3 % y 3,8 %, respectivamente. En la población trasplantada, la mediana de edad fue de 43 años (RIC 35-50); el 29 % fueron hombres. Se encontró hipertensión arterial en el 12,9 % de los casos, diabetes y dislipidemia en un 9,6 %, obesidad y enfermedad renal crónica en un 3,2 % y antecedente de neoplasia en un 6,4 % (**tabla 1**).

Las etiologías más frecuentes de FHA en la población global fueron viral (21,3 %), criptogénica (18,8 %), autoinmune (16,3 %) y secundaria a otros fármacos o herbales (13,8 %). Cuatro pacientes (5,0 %) presentaron FHA por acetaminofén. De acuerdo con la clasificación de O'Grady, el 38,8 % de los casos fueron hiperagudos, 30,0 % agudos y 31,3 % subagudos. El 36,3 % de los pacientes presentó encefalopatía grado III–IV, y el 62,5 % cumplió criterios de King's College para no acetaminofén, mientras que el 5 % los cumplió para el grupo de acetaminofén. En la población trasplantada, se encontró como causa principal de FHA el virus de hepatitis B y la autoinmunidad (25,8 %), seguido de otros fármacos/herbales (19,3 %) y criptogénica (16,1 %). Se presentó un (3,2 %) caso de FHA por acetaminofén. El 45,1 % de los casos fueron de presentación subaguda, 41,9 % aguda y 12,9 % hiperagudos. El 16,1 % de los casos presentó encefalopatía grado III/IV y el 90,3 % cumplió criterios de King's College para no acetaminofén, mientras que el 3,2 % cumplió con criterios de King's College por acetaminofén (**tabla 1**).

En la población general, los valores de laboratorio al ingreso mostraron que la mediana de bilirrubina total fue de 18,0 mg/dL (RIC 8,9-26,7), el tiempo de protrombina de 37,0 segundos (RIC 25,0-56,5) y la creatinina sérica de 0,9 mg/dL (RIC 0,7-2,1). El pH arterial tuvo una mediana de 7,45 (RIC 7,28-7-50) y el lactato de 4,4 mmol/L (RIC 2,7-9,0). Para los pacientes trasplantados se encontró una mediana de bilirrubina total de 26 mg/dL (RIC 15-36,5), tiempo de protrombina de 31 segundos (RIC 25-56) y creatinina sérica de 0,8 mg/dL (RIC 0,6-1). La mediana de pH arterial fue de 7,47 (RIC 7,45-7,5) y la mediana de lactato, 2,95 (RIC 2,12-5,4) (**tabla 1**).

En la población general, el 62,5 % de los pacientes presentó falla ventilatoria, el 57,5 % inestabilidad hemodinámica, el 37,5 % requirió diálisis, y se documentó sepsis en un 47,5 %. En total, el 66,3 % presentó progresión de la encefalopatía y el 56,3 % recibió medidas antiedema cerebral. La mediana de estancia hospitalaria fue de 13,5 días (RIC 5-26,8). En los pacientes trasplantados, el 48,3 % tuvo falla ventilatoria, el 32,2 % inestabilidad hemodinámica, el 19,3 % requirió diálisis y el 35,4 % tuvo sepsis documentada. El 74,2 % tuvo progresión de la encefalopatía y 51,6 % recibió medidas antiedema cerebral. La mediana de estancia hospitalaria fue de 28 días (RIC 19,5-43,5) (**tabla 1**).

En la población trasplantada un 67,7 % desarrolló complicaciones posoperatorias y el 58 % presentó infecciones postrasplantes. La pérdida del injerto ocurrió en el 12,9 % de los casos y el retrasplante en el 9,68 % de los casos.

La mortalidad en la cohorte total a 30 días fue del 57,5 %. Entre los pacientes sometidos a trasplante hepático, la mortalidad durante los primeros 30 días posoperatorios fue del 22,6 %.

Tabla 1. Características basales de la cohorte estudiada.

Variable	Población total (n:80)	Población trasplantada (n:31)
Demográficas y antecedentes	n (%) o mediana (RIC)	n (%) o mediana (RIC)
Edad, años, mediana (RIC)	40,5 (28-52)	43 (35-50)
Sexo masculino	33 (41,3)	9 (29,0)
Hipertensión arterial	9 (11,3)	4 (12,9)
Diabetes mellitus	4 (5,0)	3 (9,6)
Dislipidemia	4 (5,0)	3 (9,6)
Obesidad	1 (1,3)	1 (3,2)
Enfermedad renal crónica	1 (1,3)	1 (3,2)
Neoplasia previa	3 (3,8)	2 (6,4)
Etiología de la falla hepática aguda		
Acetaminofén	4 (5,0)	1 (3,2)
Viral	17 (21,3)	8 (25,8)
Hepatitis A	3 [3,8]	-
Hepatitis B	13 [16,3]	8 [25,8]
Citomegalovirus	1 [1,3]	-
Autoinmune	13 (16,3)	8 (25,8)
Criptogénica	15 (18,8)	5 (16,1)
Isquémica/hipóxica	7 (8,8)	0 (0,0)
Otros fármacos/herbales	11 (13,8)	6 (19,3)
Enfermedad de Wilson	2 (2,5)	2 (6,4)
Hígado graso agudo embarazo	2 (2,5)	0 (0,0)
Otras causas	5 (6,3)	1 (3,2)
Clasificación clínica		
O'Grady hiperaguda	31 (38,8)	4 (12,9)
O'Grady aguda	24 (30,0)	13 (41,9)
O'Grady subaguda	25 (31,3)	14 (45,1)
Encefalopatía grado I–II (Escala de West Haven)*	51 (63,7)	26 (83,8)
Encefalopatía grado III–IV (Escala de West Haven)*	28 (36,3)	5 (16,1)
Cumplimiento de criterios King's College (acetaminofén)	4 (5,0)	1 (3,2)
Cumplimiento de criterios King's College (no acetaminofén)	50 (62,5)	28 (90,3)
Laboratorio al ingreso		
Bilirrubina total, mg/dL, mediana (RIC)	18,0 (8,9-26,7)	26 (15-36,5)

Continúa

TP, s, mediana (RIC)	37,0 (25,0-56,5)	31 (25-56)
Creatinina sérica, mg/dL, mediana (RIC)	0,9 (0,7-2,1)	0,8 (0,6-1)
AST, U/L, mediana (RIC)	746 (211-2596)	674 (265-999)
ALT, U/L, mediana (RIC)	741 (228-2345)	645 (273-1172)
Fosfatasa alcalina, U/L, mediana (RIC)	153 (107-197)	157 (124-186)
Sodio, mmol/L, mediana (RIC)	137 (133-140)	137 (135-141)
pH arterial, mediana (RIC)	7,45 (7,28-7,50)	7,47 (7,45-7,5)
Lactato, mmol/L, mediana (RIC)	4,4 (2,7-9,0)	2,95 (2,12-5,4)
Amonio, µmol/L, mediana (RIC)	201 (131-356)	148 (109-229)
Complicaciones y soporte		
Uso de antibióticos	70 (87,5)	28 (90,3)
Uso de anticonvulsivantes	1 (1,3)	0 (0,0)
Monitoreo de presión intracraneana	27 (33,8)	12 (38,7)
Medidas antiedema cerebral **	45 (56,3)	16 (51,6)
Progresión de encefalopatía	53 (66,3)	23 (74,2)
Necesidad de diálisis	30 (37,5)	6 (19,3)
Sepsis documentada†	38 (47,5)	11 (35,4)
Falla ventilatoria‡	50 (62,5)	15 (48,3)
Inestabilidad hemodinámica‡‡	46 (57,5)	10 (32,2)
Tiempo de hospitalización, días, mediana (RIC)	13,5 (5-26,8)	28 (19,5-43,5)
Trasplante y evolución		
Complicaciones postrasplante	-	21 (67,7)
Infección postrasplante	-	18 (58,0)
Pérdida del injerto	-	4 (12,9)
Retrasplante	-	3 (9,68)
Fallecidos durante los primeros 30 días POP	-	7 (22,6)
Estado al egreso global		
Fallecidos a 30 días	46 (57,5)	-
Fallecidos durante hospitalización inicial	42 (52,5)	-

Nota. Datos expresados como n (%) o mediana (rango intercuartil, RIC).

*Escala de West Haven para clasificar severidad de encefalopatía (grado 0: normal, grado 1: confusión leve, grado 2: letargo, grado 3: estupor, grado 4: coma).

**Medidas antiedema cerebral: manitol 20 % 0,5–1 cc/Kg/dosis, solución hipertónica al 7,5 % 2cc/Kg/4 horas, metas de sodio sérico de 140-145 mEq/L, solución hipertónica al 3 % 200 cc/6 horas, inicio de sedación según protocolo institucional.

†Sepsis documentada: evidencia de hipotensión, hipoperfusión tisular y disfunción orgánica secundaria a proceso infeccioso.

‡Falla ventilatoria: necesidad de ventilación mecánica invasiva.

‡‡Inestabilidad hemodinámica: necesidad de uso de vasopresores.

Análisis bivariado de factores asociados a mortalidad a 30 días

Variables dicotómicas

En el análisis bivariado, en la población general, la necesidad de diálisis previa al trasplante se asoció con la mortalidad a 30 días (p=0,026; OR 1,95; IC95% 1,01-3,73). La falla ventilatoria también mostró asociación significativa (p<0,001; OR 2,69; IC95% 1,59-4,54), al igual que la inestabilidad hemodinámica (p<0,001; OR 3,24; IC95% 1,80-5,85). Sin embargo, en la población trasplantada no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las variables mencionadas previamente (**tabla 2**).

En la población total, el cumplimiento de los criterios de King's College, tanto para acetaminofén (p=0,183; OR 2,67; IC95% 0,43-16,3) como para no acetaminofén (p=0,907; OR 1,032; IC95% 0,61-1,74), no mostró diferencias estadísticamente significativas. Tampoco se observaron asociaciones significativas entre mortalidad y sexo (p=0,654; OR 0,88; IC95% 0,53-1,48) (**tabla 2**). En la población trasplantada tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas para el cumplimiento de criterios de King's College por acetaminofén (p=0,58) y para no acetaminofén (p=0,79), así como tampoco para el sexo (p=0,16; OR 0,19; IC95% 0,03-1,18) (**tabla 3**).

Variables cuantitativas

En cuanto a las variables continuas en la población general, la edad no mostró diferencias entre sobrevivientes y fallecidos (media 40,2 vs. 40,4 años; p=0,95). Tampoco se observaron diferencias en bilirrubina total (19,1 vs. 19,5 mg/dL; p=0,90), creatinina sérica (1,68 vs. 1,75 mg/dL; p=0,88) ni tiempo de protrombina (53,7 vs. 39,2 segundos; p=0,06; diferencia

Tabla 2. Variables dicotómicas de la población total.

Variables n (%)		Pacientes fallecidos (n=46)	Pacientes sobrevivientes (n=34)	OR (IC95%)	Valor p*
Sexo	F	28 (60,8 %)	19 (55,9 %)	0,88 (0,53-1,48)	0,654
	M	18 (39,1 %)	15 (44,1 %)		
Cumple criterios de King's College por acetaminofén	Sí	5 (10,9 %)	1 (2,9 %)	2,67 (0,43-16,3)	0,183
	No	41 (89,1 %)	33 (97,1 %)		
Cumple criterios de King's College para no acetaminofén	Sí	29 (63 %)	21 (61,8 %)	1,032 (0,61- 1,74)	0,907
	No	17 (37 %)	13 (38,2 %)		
Necesidad de diálisis	Sí	22 (47,85 %)	8 (23,5 %)	1,95 (1,01-3,73)	0,026
	No	24 (52,2 %)	26 (76,5 %)		
Falla ventilatoria	Sí	37 (80,4 %)	13 (38,2 %)	2,69 (1,59-4,54)	<0,001
	No	9 (19,6 %)	21 (61,8 %)		
Inestabilidad hemodinámica	Sí	36 (78,3 %)	10 (29,4 %)	3,24 (1,80-5,85)	<0,001
	No	10 (21,7 %)	24 (70,6 %)		

*Valor p<0,05; OR: odds ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95 %.

Tabla 3. Variables dicotómicas de la población trasplantada.

Variables n (%)		Pacientes fallecidos (n=7)	Pacientes sobrevivientes (n=24)	OR (IC95%)	Valor *p**
Sexo	F	3 (9,67 %)	19 (61,29 %)	0,19 (0,03-1,18)	0,16
	M	4 (12,90 %)	5 (16,12 %)		
Cumple criterios de King's College por acetaminofén	Sí	0 (0,0 %)	1 (3,22 %)	-	0,58
	No	7 (22,58 %)	23 (74,19 %)		
Cumple criterios de King's College para no acetaminofén	Sí	7 (22,58 %)	21 (67,74 %)	-	0,79
	No	0 (0,0 %)	3 (9,67 %)		
Necesidad de diálisis	Sí	2 (6,45 %)	4 (12,90 %)	2,00 (0,28 – 14,19)	0,87
	No	5 (16,12 %)	20 (64,51 %)		
Falla ventilatoria	Sí	5 (16,12 %)	10 (32,25 %)	3,5 (0,56-21,8)	0,33
	No	2 (6,45 %)	14 (45,16 %)		
Inestabilidad hemodinámica	Sí	4 (12,90 %)	6 (19,35 %)	4,00 (0,68-23,23)	0,25
	No	3 (9,67 %)	18 (58,06 %)		
Complicaciones postrasplante	Sí	7 (22,58 %)	14 (45,16 %)	0,75 (0,15-3,55)	0,72
	No	4 (12,90 %)	6 (19,35 %)		
Infecciones postrasplante	Sí	6 (19,35 %)	12 (38,71 %)	0,80 (0,18-3,53)	0,77
	No	5 (16,12 %)	8 (25,81 %)		
Retrasplante hepático	Sí	0 (0,0 %)	3 (9,67 %)	-	0,47
	No	11 (35,48 %)	17 (54,84 %)		
Pérdida del injerto	Sí	2 (6,45 %)	2 (6,45 %)	2,00 (0,24-16,61)	0,52
	No	9 (29,03 %)	18 (58,06 %)		

*Valor $p<0,05$; OR: odds ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95 %.

media -14,4; IC95% -29,0 a 0,71). El pH arterial fue significativamente menor en los pacientes que fallecieron (media 7,34) comparado con los sobrevivientes (7,42; diferencia media 0,07; IC95% 0,00 a 0,14; p=0,045) (**tabla 4**).

En las variables continuas de pacientes trasplantados, la edad no mostró diferencias significativas entre sobrevivientes y fallecidos (media 42,08 vs. 45,88 años; p=0,36). Tampoco se observaron diferencias en bilirrubina total (24,17 vs. 33,21 mg/dL; p=0,07), creatinina sérica (0,96 vs. 0,78 mg/dL; p=0,56), tiempo de protrombina (42,8 vs. 42,4 segundos; p=0,96; diferencia media -0,38; IC95% -17,2 a 16,4), ni pH arterial (7,44 vs. 7,47; p=0,33; diferencia media 0,02; IC95% -0,02 a 0,06) (**tabla 5**).

Adicionalmente, se encontró que en la población total, 54 pacientes cumplieron criterios de King's College, pero 25 (46,3 %) no fueron trasplantados. De ellos, 21 (84 %) fallecieron durante la hospitalización inicial y 4 (16 %) presentaron mejoría con manejo médico.

Tabla 4. Variables cuantitativas de la población total.

Variables	Pacientes fallecidos (n=46)	DE† pacientes fallecidos	Pacientes sobrevivientes (n=34)	DE† pacientes sobrevivientes	Diferencia de medias (IC95%)	Valor *p**
Edad (años)	40,2	17,13	40,4	13,63	-0,2 (-7,29 – 6,9)	0,95
Bilirrubina total al ingreso (mg/dL)	19,11	12,13	19,48	14,26	0,37 (-5,74 – 6,4)	0,90
TP al ingreso (segundos)	53,75	41,57	39,27	26,12	14,4 (-29 – 0,71)	0,06
pH al ingreso	7,34	0,17	7,42	0,13	0,07 (0,00 – 0,14)	0,04
Creatinina al ingreso (mg/dL)	1,68	1,53	1,75	2,45	0,06 (-0,90 – 1,04)	0,88

Nota. Prueba t de Student para diferencia de medias.

*Valor $p<0,05$.

†DE: desviación estándar.

Discusión

La falla hepática aguda representa una emergencia médica con elevada mortalidad, en la cual el trasplante hepático continúa siendo la principal intervención terapéutica capaz de modificar el curso natural de la enfermedad en pacientes seleccionados. En este estudio se describieron las características clínicas, complicaciones y desenlaces de una cohorte de pacientes con FHA sometidos a trasplante hepático en un centro de referencia en Medellín, Colombia, y se evaluaron los factores asociados a mortalidad a 30 días.

Se observó una elevada mortalidad temprana, tanto en la población global como en el subgrupo de pacientes trasplantados. La mortalidad postrasplante observada en esta cohorte (22,6 %) es comparable a la reportada en series internacionales de trasplante hepático por falla hepática aguda, donde la mortalidad temprana oscila entre el 20 % y el 30 % y es significativamente menor comparada con la de los pacientes no trasplantados (57,5 %) [2,9]. La presencia de soporte orgánico —incluyendo diálisis, ventilación mecánica y soporte vasoactivo—, así como alteraciones metabólicas al ingreso, particularmente un pH arterial más bajo, se asoció con mortalidad a 30 días en la cohorte total de falla hepática aguda, pero no se encontraron estas asociaciones en los pacientes trasplantados. En conjunto, estos hallazgos son consistentes con la evidencia que señala que la disfunción multiorgánica y el compromiso metabólico reflejan mayor gravedad clínica en el contexto de la falla hepática aguda. La diferencia observada entre la mortalidad global y la postrasplante podría reflejar características de los pacientes que recibieron trasplante, pero no permite establecer un efecto causal.

Los criterios pronósticos clásicos, como los criterios de King's College, no mostraron en esta cohorte una asociación significativa con mortalidad a 30 días. Reportes

Tabla 5. Variables cuantitativas de la población trasplantada.

Variables	Pacientes fallecidos (n=7)	DE† pacientes fallecidos	Pacientes sobrevivientes (n=24)	DE† pacientes sobrevivientes	Diferencia de medias (IC95%)	Valor *p**
Edad (años)	45,86	7,79	42,08	13,31	3,77 (-4,67-12,22)	0,36
Bilirrubina total al ingreso (mg/dL)	33,21	12,13	19,48	14,26	9,03 (-0,86-18,94)	0,07
TP al ingreso (segundos)	42,42	14,74	42,81	28,61	0,38 (-17,21-16,44)	0,96
pH al ingreso	7,47	0,02	7,44	0,10	0,02 (-0,02-0,06)	0,33
Creatinina al ingreso (mg/dL)	0,78	0,72	0,96	0,68	0,18 (-0,87-0,50)	0,56

Nota. Prueba t de Student para diferencia de medias.

*Valor $p<0,05$.

†DE: desviación estándar.

previos han mostrado que, si bien los criterios de King's College siguen siendo útiles para identificar pacientes con alto riesgo, su sensibilidad y rendimiento pueden variar según la etiología de la FHA y el contexto poblacional. Metaanálisis y revisiones han señalado limitaciones en su sensibilidad, especialmente en casos no relacionados con acetaminofén, y han sugerido complementar estos criterios con otras herramientas pronósticas (por ejemplo, MELD) o con juicio clínico contextualizado [6,7,10].

El papel de parámetros fisiológicos tempranos como el pH arterial, la creatinina y el tiempo de protrombina en la predicción de pronóstico en FHA está bien documentado. Estudios multicéntricos clásicos describieron que en intoxicación por acetaminofén la hipoxemia/acidemia severa, la elevación marcada del tiempo de protrombina y la insuficiencia renal se asociaron con menor supervivencia sin trasplante y constituyeron señales para considerar trasplante urgente [11]. En la presente cohorte, el pH arterial más bajo al ingreso se asoció con mayor mortalidad a 30 días en la población total, pero no en la cohorte exclusiva de pacientes trasplantados, lo cual apoya la utilidad de marcadores fisiológicos de disfunción sistémica en la estratificación temprana del riesgo.

La asociación observada entre el requerimiento de soporte renal, ventilatorio y vasoactivo y la mortalidad temprana en la población total es coherente con la evidencia que muestra que, a mayor compromiso orgánico, se incrementa la mortalidad en falla hepática aguda y se condicionan resultados posteriores al trasplante. Revisiones y guías clínicas subrayan que la presencia de disfunción multiorgánica dificulta la toma de decisiones sobre la indicación y el momento del trasplante, y que el manejo intensivo y la identificación precoz de insuficiencia multiorgánica son componentes críticos en la optimización del resultado [2,9].

Las complicaciones postrasplante, incluidas las infecciones, fueron frecuentes en la cohorte analizada; sin embargo, su relación temporal y causal con la mortalidad temprana puede ser compleja: algunas infecciones y complicaciones pueden ocurrir después del punto de corte de 30 días o actuar como mediadores de deterioro en seguimientos más prolongados. Estudios de cohorte y series de trasplante han mostrado que las infecciones son una causa principal de morbilidad y mortalidad en el periodo posoperatorio, especialmente cuando concurren con disfunción orgánica previa [2,12].

Entre las fortalezas del estudio se destaca el análisis de una cohorte en un centro de referencia nacional con datos clínicos detallados, lo que permite describir el perfil de pacientes con falla hepática aguda en nuestro entorno y las asociaciones con mortalidad temprana. No obstante, el estudio tiene limitaciones que deben considerarse: su diseño retrospectivo y el tamaño muestral limitado reducen la capacidad para ajustar de forma multivariada por potenciales factores de confusión y para estimar con precisión el efecto independiente de cada variable. Además, la heterogeneidad en etiologías de falla hepática aguda y en el manejo clínico a lo largo del periodo estudiado puede influir en la generalización de los hallazgos. Estas limitaciones coinciden con las observadas en la literatura, que señala la necesidad de series más amplias o análisis multicéntricos para fortalecer los modelos pronósticos en FHA [6,9,10]. Otra limitación surge al analizar el porcentaje de pacientes que, aun cumpliendo criterios de King's College, no fueron llevados a trasplante hepático (46,3 %), principalmente por muerte temprana, lo que introduce un potencial sesgo de selección y de supervivencia, dado que los pacientes trasplantados corresponden a un subgrupo que logró sobrevivir el tiempo suficiente y cumplir condiciones clínicas para el procedimiento. Por lo tanto, las comparaciones entre trasplantados y no trasplantados deben interpretarse con cautela.

En conjunto, los resultados sugieren que en esta cohorte las variables que reflejan disfunción orgánica múltiple y compromiso metabólico temprano fueron las más asociadas con mortalidad a 30 días en la población total, pero no en los pacientes trasplantados, mientras que los criterios pronósticos tradicionales no discriminaron de forma significativa en el análisis bivariado. Estos hallazgos apoyan la consideración del estado orgánico general y de parámetros fisiológicos tempranos al evaluar el pronóstico y priorizar la toma de decisiones sobre trasplante en pacientes con falla hepática aguda, conforme a las recomendaciones y la evidencia publicada [1,2,6,11].

Referencias

1. **Shingina A, Mukhtar N, Wakim-Fleming J, Alqahtani S, Wong RJ, Limketkai BN, et al.** Acute liver failure guidelines. Am J Gastroenterol 2023;118:1128-1153. https://doi.org/10.14309/AJG.0000000000002340.
2. **Wendon J, Cordoba J, Dhawan A, Larsen FS, Manns M, Samuel D, et al.** EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. J Hepatol 2017;66:1047-1081. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.12.003.
3. **European Association for the Study of the Liver.** EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. J Hepatol 2016;64:433-485. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.10.006.
4. **Mendizabal M, Silva MO.** Liver transplantation in acute liver failure: A challenging scenario. World J Gastroenterol 2016;22:1523-1531. https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i4.1523.
5. **Hadem J, Stiefel P, Bahr MJ, Tillmann HL, Rifai K, Klempnauer J, et al.** Prognostic implications of lactate, bilirubin, and etiology in German patients with acute liver failure. Clin Gastroen-

terol Hepatol 2008;6:339-345. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2007.12.039.

6. **McPhail MJ, Farne H, Senvar N, Wendon JA, Bernal W.** Ability of King's College Criteria and Model for End-Stage Liver Disease scores to predict mortality of patients with acute liver failure: A meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2016;14:516-525.e5. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.10.007.
7. **McPhail MJ, Wendon JA, Bernal W.** Meta-analysis of performance of King's College Hospital Criteria in prediction of outcome in non-paracetamol-induced acute liver failure. J Hepatol 2010;53:492-499. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.03.023.
8. **Santos O, Muñoz O, Marín JI, Restrepo JC.** Trasplante hepático en un centro de Colombia: comparación de dos períodos. Rev Colomb Gastroenterol 2019;34:117-124. https://doi.org/10.22516/25007440.391.
9. **Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, Wendon J.** Acute liver failure. Lancet 2010;376:190-201. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60274-7.
10. **Trovato FM, Rabinowich L, McPhail MJW.** Update on the management of acute liver failure. Curr Opin Crit Care 2019;25:157-164. https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000583.
11. **O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R.** Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. Gastroenterology 1989;97:439-445. https://doi.org/10.1016/0016-5085(89)90081-4.
12. **Germani G, Theocharidou E, Adam R, Karam V, Wendon J, O'Grady J, et al.** Liver transplantation for acute liver failure in Europe: Outcomes over 20 years from the ELTR database. J Hepatol 2012;57:288-296. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.03.017.

Caso clínico

Hemangioendotelioma epitelioide hepático: un gran imitador de la cirrosis

Hepatic epithelioid hemangioendothelioma: a great mimicker of the liver cirrhosis

Johan Sebastián Prada-Cubillos[1], *Pablo Salomón Montes-Arcón*[2], *Carlos De la Peña-Pérez*[3], *Andrea Carolina Díaz-Pérez*[4], *Jorge Mario Ortiz-Patrón*[5]

Resumen

El hemangioendotelioma epitelioide (HEE) es una neoplasia vascular maligna infrecuente, de comportamiento biológico intermedio entre el hemangioma benigno y el angiosarcoma de alto grado, con una incidencia estimada de menos de un caso por millón de habitantes al año. El hígado es uno de los órganos más frecuentemente afectados por este tumor, con una presentación clínica habitualmente inespecífica y hallazgos radiológicos que pueden simular metástasis hepáticas o cambios asociados a la cirrosis, lo que dificulta con frecuencia el diagnóstico oportuno. A continuación, se presenta el caso de una mujer de 30 años, sin antecedentes patológicos de importancia, en quien se documentó de manera incidental ascitis severa y hepatoesplenomegalia durante el posoperatorio de una hernioplastia umbilical. Los estudios de imagen mostraron un hígado de contornos irregulares, con múltiples lesiones hipervasculares, inicialmente interpretadas como cambios asociados a la cirrosis, con hipertensión portal. La biopsia confirmó una neoplasia de origen vascular con inmunohistoquímica positiva para CD31, CD34 y factor VIII, estableciendo el diagnóstico de HEE. La tomografía de tórax evidenció nódulos pulmonares bilaterales, y una segmentectomía pulmonar confirmó compromiso metastásico por esta neoplasia. Al no ser candidata a trasplante hepático por la presencia de enfermedad extrahepática, se inició tratamiento sistémico con el inhibidor multiquinasa pazopanib, con adecuada tolerancia y toxicidad leve a moderada. Este caso ilustra las dificultades diagnósticas propias de esta entidad, cuya confirmación depende del estudio histopatológico e inmunohistoquímico. Destaca, además, el papel emergente del pazopanib como alternativa terapéutica en pacientes con enfermedad diseminada que no son candidatos a manejo quirúrgico con intención curativa.

Palabras clave: hemangioendotelioma epitelioide, cirrosis hepática, metástasis, neoplasias hepáticas, neoplasias de tejido vascular.

[1] Médico, Residente de Medicina Interna, Universidad del Sinú. Cartagena, Colombia. Email: Johanprada96@gmail.com.

[2] Médico, Especialista en Patología, Clínica IMAT Oncomédica AUNA. Montería, Colombia.

[3] Médico, Residente de Medicina Interna, Universidad del Sinú. Cartagena, Colombia.

[4] Médico General, Clínica IMAT Oncomédica AUNA. Montería, Colombia.

[5] Médico, Especialista en Hepatología Clínica, Clínica IMAT Oncomédica AUNA. Montería, Colombia.

Conflicto de intereses: los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.
Hepatología 2026;7:279-285. https://doi.org/10.59093/27112330.175.
Asociación Colombiana de Hepatología, 2026.
Recibido el 17 de junio de 2026; aceptado el 20 de agosto de 2026.

CC BY NC ND

Abstract

Epithelioid hemangioendothelioma (EHE) is a rare malignant vascular neoplasm with biological behavior intermediate between benign hemangioma and high-grade angiosarcoma, with an estimated incidence of less than one case per million inhabitants per year. The liver is one of the most affected organs, typically presenting with nonspecific clinical features and imaging findings that may mimic hepatic metastases or changes associated with cirrhosis, frequently delaying timely diagnosis. We report the case of a 30-year-old woman with no relevant medical history, in whom severe ascites and hepatosplenomegaly were incidentally documented during postoperative follow-up for umbilical hernia repair. Imaging studies revealed an irregularly contoured liver with multiple hypervascular lesions, initially interpreted as changes associated with cirrhosis, with portal hypertension. The biopsy confirmed a vascular neoplasm with immunohistochemistry positive for CD31, CD34, and factor VIII, establishing the diagnosis of hepatic epithelioid hemangioendothelioma. Chest computed tomography showed bilateral pulmonary nodules, and pulmonary segmentectomy confirmed metastatic involvement by this tumor. Liver transplantation was ruled out due to extrahepatic disease, and systemic treatment with the multikinase inhibitor pazopanib was initiated, with adequate tolerance and mild-to-moderate toxicity. This case illustrates the diagnostic challenges inherent to this entity, whose confirmation relies on histopathological and immunohistochemical evaluation. The emerging role of pazopanib as a therapeutic alternative is also noteworthy in patients with disseminated disease who are not candidates for curative surgical management.

Keywords: hemangioendothelioma, epithelioid, liver cirrhosis, metastasis, liver neoplasms, neoplasms, vascular tissue.

Introducción

El hemangioendotelioma epitelioide (HEE) es una neoplasia vascular maligna infrecuente, de comportamiento biológico intermedio entre el hemangioma benigno y el angiosarcoma de alto grado [1]. Su incidencia se estima en menos de un caso por millón de habitantes por año, con predominio femenino, en una proporción de dos hombres por cada tres mujeres [2]. El hígado es uno de los órganos más frecuentemente afectados por este tumor, ya sea como localización primaria o como parte de un compromiso multifocal que puede incluir los pulmones, los huesos y los tejidos blandos [3]. La presentación clínica inespecífica del hemangioendotelioma epitelioide hepático (HEH), sumada a su baja incidencia, constituye un importante reto diagnóstico. Radiológicamente, puede simular otras entidades, como metástasis hepáticas o incluso cirrosis con nódulos de regeneración, por lo cual se requiere confirmación histopatológica e inmunohistoquímica [3].

El compromiso pulmonar concomitante, presente hasta en un tercio de los pacientes al momento del diagnóstico, condiciona el pronóstico y las opciones terapéuticas, que van desde la observación en casos de enfermedad leve hasta el trasplante hepático o la terapia sistémica con antiangiogénicos en casos de enfermedad multifocal o metastásica [4]. Teniendo en cuenta lo anterior, a continuación se presenta el caso de una paciente joven, sin antecedentes de relevancia, en quien el hallazgo incidental de hepatoesplenomegalia y ascitis durante el posoperatorio de una hernioplastia umbilical condujo al diagnóstico de un HEE hepático con compromiso pulmonar metastásico, con el objetivo de ilustrar las difi-

cultades diagnósticas de esta entidad y su enfoque terapéutico actual.

Caso clínico

Paciente femenina de 30 años, procedente de San Jacinto, Bolívar (Colombia), sin antecedentes patológicos de importancia, quien consultó durante el posoperatorio de una reparación de hernia umbilical, por presentar salida de líquido serohemático a través de la herida quirúrgica. Como parte del estudio, se realizó una ecografía abdominal que evidenció de manera incidental ascitis severa y hepatoesplenomegalia.

Posteriormente, una tomografía computarizada (TC) de abdomen mostró un hígado de contornos irregulares con múltiples áreas hipodensas, asociadas a esplenomegalia. Los exámenes de laboratorio revelaron trombocitopenia leve, elevación de transaminasas y fosfatasa alcalina, así como prolongación de los tiempos de coagulación. La resonancia magnética (RMN) abdominal reportó signos de cirrosis e hipertensión portal, junto con múltiples lesiones hepáticas hipervasculares, de aspecto sospechoso (**figura 1**).

La paciente fue valorada por hepatología clínica, considerándose una cirrosis hepática descompensada por ascitis, de etiología no aclarada, con trombosis de la vena porta derecha y alta sospecha de neoplasia hepática avanzada. Los estudios de extensión con TC de tórax evidenciaron compromiso pulmonar infiltrativo, con múltiples nódulos bilaterales, sugestivos de enfermedad metastásica (**figura 2**). Se descartaron causas infecciosas virales (VIH, virus de Epstein Barr, hepatitis B y C).

Se realizó inicialmente una biopsia hepática que mostró hepatitis crónica activa con fibrosis y cirrosis incompleta, sin evidencia concluyente de malignidad. Ante la persistencia de la sospecha clínica y radiológica, se efectuó una segunda biopsia hepática, la cual evidenció cambios compatibles con una neoplasia de origen vascular, descartando cirrosis. El estudio inmunohistoquímico mostró positividad para CD31, CD34 y factor VIII (**figura 3**), confirmando el diagnóstico de HEE hepático.

Con el fin de confirmar la extensión extrahepática, se realizó una segmentectomía pul-

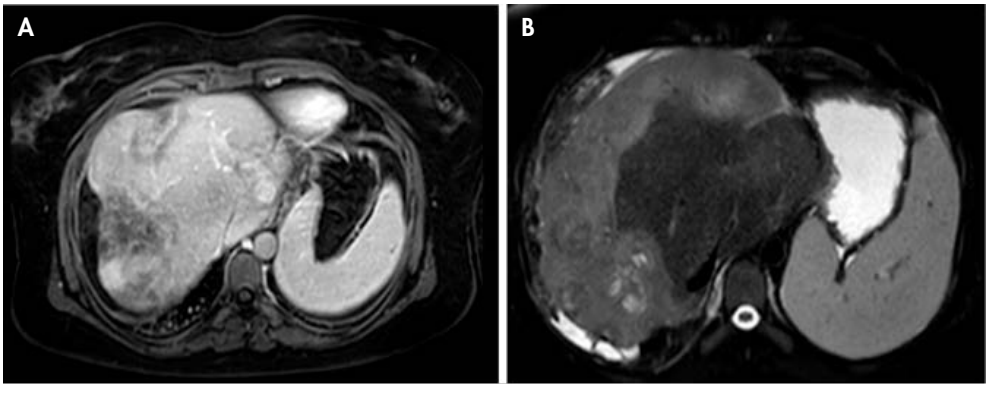


Figura 1. Resonancia magnética (RMN) abdominal simple y contrastada. **A.** Fase portal y **B.** Secuencia T2. Se observan signos de cirrosis hepática e hipertensión portal, con múltiples lesiones focales hepáticas hipervasculares de aspecto sospechoso (LI-RADS M). Se evidencia retracción capsular asociada a algunas lesiones.

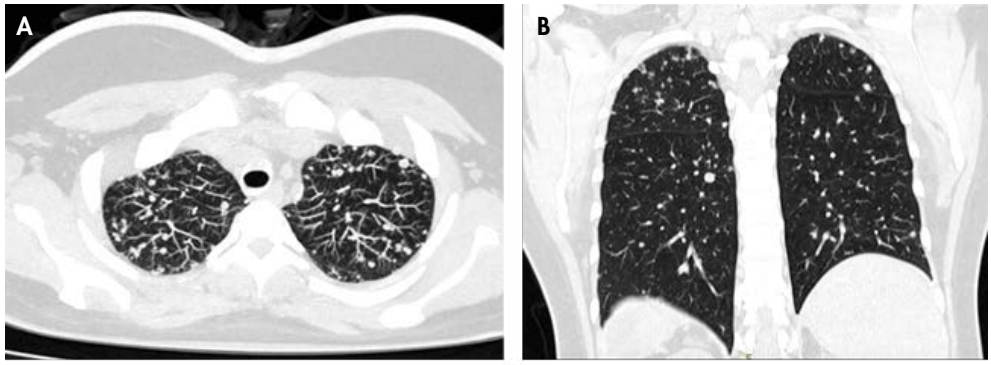


Figura 2. Tomografía computarizada (TC) de tórax simple y contrastada. A. Corte axial y B. Reconstrucción coronal. Se observa compromiso pulmonar infiltrativo e intersticial heterogéneo, con múltiples nódulos pulmonares difusos, sugestivos de compromiso metastásico.

monar del lóbulo superior izquierdo, cuyos hallazgos histopatológicos fueron concordantes con compromiso pulmonar por HEE. Dado el compromiso hepático multifocal y la enfermedad metastásica pulmonar extensa, la paciente fue evaluada por oncología clínica y el equipo de trasplante hepático, descartándose la opción de trasplante. Se decidió iniciar tratamiento sistémico con el inhibidor multiquinasa pazopanib, a dosis de 400 mg cada 12 horas.

Actualmente, la paciente continúa en seguimiento ambulatorio por oncología y hepatología clínica, con adecuada tolerancia al tratamiento. Presenta efectos adversos leves, incluyendo caída y despigmentación del cabello, hipersensibilidad cutánea, náuseas y diarrea intermitente. No ha requerido nuevas hospitalizaciones.

Discusión

El HEH es una neoplasia vascular infrecuente, con una incidencia estimada de uno a dos casos por millón de personas, que afecta con mayor frecuencia a mujeres entre la cuarta y quinta décadas de la vida. Su etiología permanece indefinida, aunque se han sugerido asociaciones con determinados fármacos, carcinógenos y factores biológicos [1]. Su curso clínico es heterogéneo: puede comportarse como un tumor indolente durante años o seguir un curso agresivo, con una supervivencia promedio aproximada de cuatro años y una mortalidad significativamente mayor cuando existe compromiso multiorgánico [3]. Desde el punto de vista diagnóstico, entre el 60 % y el 80 % de los casos son inicialmente mal diagnosticados, ya que los hallazgos clínicos e imagenológicos del HEH suelen superponerse con los de otras entidades hepáticas. Los principales diagnósticos diferenciales del HEH incluyen el hepatocarcinoma, el colangiocarcinoma, el angiosarcoma y el carcinoma metastásico. En los casos con fibrosis asociada, también deben considerarse la cirrosis y la pseudocirrosis.

En cuanto a las imágenes, los hallazgos descritos en nuestra paciente (hígado de contornos irregulares con múltiples áreas hipointensas y lesiones hipervasculares sospechosas en la RMN) son concordantes con lo reportado en la literatura internacional. Los estudios ecográficos suelen mostrar masas hipoecoicas, aunque también puede observarse ecogenicidad heterogénea según el estadio tumoral. Finalmente, en la TC

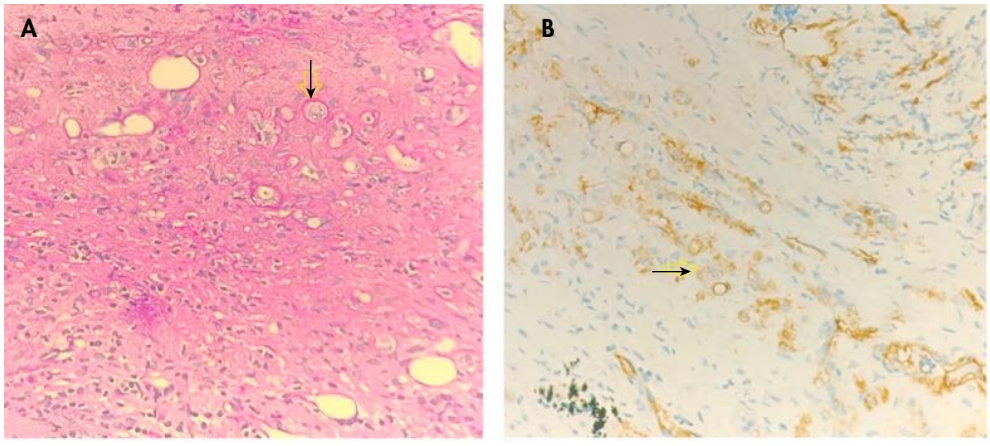


Figura 3. Hallazgos histopatológicos. **A.** Microfotografía a 40× con tinción PAS-D, en la que se evidencia compromiso del parénquima hepático por pequeños nidos de grandes células (flechas), con abundante citoplasma eosinofílico inmersos en un estroma mixoide, algunas de ellas con núcleos vesiculares y redondos y ocasionales vacuolas intracitoplasmáticas. **B.** Estudio inmunohistoquímico en el que la población neoplásica, señalada con flecha amarilla, evidencia expresión de membrana para el marcador vascular CD34.

es característico encontrar múltiples nódulos o masas que comprometen ambos lóbulos hepáticos, con realce periférico marcado y signos específicos como el "signo de la diana" (*target sign*), el "signo de la paleta" (*lollipop sign*) y la retracción capsular [6].

Kenny *et al.* y Forero *et al.* reportaron un caso con hallazgos imagenológicos similares a los observados en nuestra paciente, en el que predominaron en la RM los nódulos hipointensos en T1, levemente hiperintensos en T2, distribuidos de forma difusa en ambos lóbulos, con un halo periférico de restricción a la difusión y aparente centro necrótico [7,8]. El diagnóstico definitivo, sin embargo, sigue basándose en el estudio histopatológico e inmunohistoquímico, con positividad para marcadores endoteliales como CD31, CD34, CD10 y el antígeno relacionado con el factor VIII, tal como se documentó en nuestra paciente. En los últimos años, este enfoque se ha complementado con la identificación de la translocación *WWTR1-CAMTA1* como marcador molecular de gran utilidad diagnóstica [4].

En cuanto al abordaje terapéutico del HEH, debido a su baja incidencia, no existen guías de práctica clínica estandarizadas. En consecuencia, las estrategias terapéuticas se sustentan principalmente en series retrospectivas y estudios multicéntricos [4]. El trasplante hepático (TH) constituye la única opción con intención curativa, aunque solo una minoría de pacientes son candidatos a este procedimiento [2]. Los resultados publicados han sido comparables o incluso superiores a los descritos en pacientes con hepatocarcinoma en estadios comparables: series clásicas reportan una supervivencia estimada a 1, 3 y 5 años de 100 %, 87,5 % y 71,3 % respectivamente [9], y estudios multicéntricos internacionales más recientes documentan una supervivencia media de 111 meses tras el TH. La presencia de enfermedad extrahepática ha sido tradicionalmente considerada una contrain-

dicación relativa para el TH. Sin embargo, la evidencia más reciente ha comenzado a matizar esta postura. Series como la de Lai *et al*. encontraron que la presencia de metástasis extrahepáticas no constituyó una contraindicación absoluta para el trasplante, con resultados que se mantuvieron aceptables [10]. El grupo del Hospital Pablo Tobón Uribe, en Medellín, reportó dos pacientes con HEH sin compromiso extrahepático llevados a trasplante exitoso, sin recurrencia a 4 y 6 años de seguimiento [11]. En nuestra paciente, sin embargo, el compromiso hepático difuso y la documentación de compromiso pulmonar metastásico extenso condujeron a que el equipo de trasplante descartara esta opción.

Ante la imposibilidad de manejo quirúrgico curativo, la terapia sistémica antiangiogénica se ha consolidado como la alternativa terapéutica de mayor respaldo en la literatura reciente para el HEH multifocal o metastásico, dado que la quimioterapia citotóxica convencional ha mostrado eficacia limitada en esta neoplasia [12,13]. El pazopanib, inhibidor de tirosina-cinasa, cuya eficacia en sarcomas de tejidos blandos fue inicialmente demostrada en el ensayo de fase III PALETTE, ha sido evaluado específicamente en HEH metastásico [14,15]. Un análisis retrospectivo unicéntrico reciente en trece pacientes con HEH metastásico tratados con pazopanib de primera línea documentó una supervivencia libre de progresión y una supervivencia global medianas de 35,1 y 53,8 meses, respectivamente, con una tasa de beneficio clínico del 62 %, y reportó que la toxicidad fue principalmente gastrointestinal y manejable con ajustes de dosis [16]. Reportes de casos han documentado beneficios aún más marcados, incluyendo control tumoral prolongado por hasta ocho años en una paciente con HEH multimetastásico tratada con pazopanib 400 mg, y reducción sintomática relevante en pacientes con enfermedad sintomática al inicio del tratamiento [17,18].

Estos hallazgos son consistentes con la buena tolerancia observada en nuestra paciente, cuyos efectos adversos (alopecia, despigmentación capilar, hipersensibilidad cutánea, náuseas y diarrea intermitente) se ubicaron dentro del perfil de toxicidad leve a moderada descrito para este fármaco.

En términos pronósticos, el comportamiento del HEH varía sustancialmente según el estadio al momento del diagnóstico y la estrategia terapéutica seleccionada. Estudios de cohortes han identificado que la multifocalidad, un tamaño tumoral mayor de 10 cm y la enfermedad extrahepática reducen a la mitad la supervivencia a cinco años en comparación con la enfermedad localizada, mientras que la ausencia total de tratamiento se asocia con una supervivencia al año de apenas 39,3 % y a los cinco años de solo 4,5 % [3].

Conclusión

El presente caso se suma a los escasos reportes latinoamericanos disponibles sobre esta entidad y refuerza la necesidad de considerar el HEH dentro del diagnóstico diferencial de lesiones hepáticas multifocales de difícil clasificación. Asimismo, destaca el papel emergente del pazopanib como alternativa terapéutica eficaz y bien tolerada en pacientes con enfermedad diseminada que no son candidatos a manejo quirúrgico curativo. Se requiere mayor evidencia derivada de series multicéntricas para establecer recomendaciones terapéuticas estandarizadas en esta entidad.

Referencias

1. **Sardaro A, Bardoscia L, Petruzzelli MF, Portaluri M.** Epithelioid hemangioendothelioma: An overview and update on a rare vascular tumor. Oncol Rev 2014;8:259. https://doi.org/10.4081/oncol.2014.259.
2. **Mehrabi A, Kashfi A, Fonouni H, Schemmer P, Schmied BM, Hallscheidt P, et al.** Primary malignant he-

patic epithelioid hemangioendothelioma: A comprehensive review of the literature with emphasis on the surgical therapy. Cancer 2006;107:2108-2121. https://doi.org/10.1002/cncr.22225.

3. **Zhao M, Yin F.** Hepatic epithelioid hemangioendothelioma: Clinical characteristics, diagnosis, treatment, and prognosis. World J Clin Cases 2022;10:5606-5619. https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i17.5606.
4. **Kou K, Chen YG, Zhou JP, Sun XD, Zeng FQ, Li J.** Hepatic epithelioid hemangioendothelioma: Update on diagnosis and therapy. World J Clin Cases 2020;8:3978-3987. https://doi.org/10.12998/wjcc.v8.i18.3978.
5. **Wu X, Li B, Zheng C, Hong T, He X.** Clinical characteristics of epithelioid hemangioendothelioma: A single-center retrospective study. Eur J Med Res 2019;24:16. https://doi.org/10.1186/s40001-019-0375-8.
6. **Razik A, Malla S, Goyal A, Kaur P, Bhalla S, Kaur R, et al.** Unusual primary neoplasms of the adult liver: Review of imaging appearances and differential diagnosis. Curr Probl Diagn Radiol 2022;51:73-85. https://doi.org/10.1067/j.cpradiol.2020.10.001.
7. **Kenny A, Spina García Mónaco JR.** Hemangioendotelioma epitelioide hepático: un desafío diagnóstico para el médico radiólogo. Rev Argent Radiol 2014;78:35-41. https://doi.org/10.7811/rarv78n1a07.
8. **Forero J, Perez MC, Puerta A.** Hemangioendotelioma epitelioide hepático: reporte de caso. Rev Colomb Radiol 2011;22:3109-3121.
9. **Nudo CG, Yoshida EM, Bain VG, Marleau D, Wong P, Marotta PJ, et al.** Liver transplantation for hepatic epithelioid hemangioendothelioma: The Canadian multicentre experience. Can J Gastroenterol 2008;22:821-824. https://doi.org/10.1155/2008/418485.
10. **Lai Q, Feys E, Karam V, Adam R, Klempnauer J, Oliverius M, et al.** Hepatic epithelioid hemangioendothelioma and adult liver transplantation: Proposal for a prognostic score based on the analysis of the ELTR-ELITA registry. Transplantation 2017;101:555-564. https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001603.
11. **Marín JI, Santos Ó, Muñoz O, Osorio G, Guzmán C, Hoyos S, et al.** Trasplante hepático en hemangioendotelioma epitelioide: reporte de dos casos y revisión de la literatura. Rev Colomb Gastroenterol 2015;30:211-215. https://doi.org/10.22516/25007440.42.
12. **Telli TA, Okten IN, Tuylu TB, Dermican NC, Arikan R, Alan O, et al.** VEGF-VEGFR pathway seems to be the best target in hepatic epithelioid hemangioendothelioma: A case series with review of the literature. Curr Probl Cancer 2020;44:100568. https://doi.org/10.1016/j.currproblcancer.2020.100568.
13. **Park MS, Ravi V, Araujo DM.** Inhibiting the VEGF-VEGFR pathway in angiosarcoma, epithelioid hemangioendothelioma, and hemangiopericytoma/solitary fibrous tumor. Curr Opin Oncol 2010;22:351-355. https://doi.org/10.1097/CCO.0b013e32833aaad4.
14. **Chellappan DK, Chellian J, Ng ZY, Sim YJ, Theng CW, Ling J, et al.** The role of pazopanib on tumour angiogenesis and in the management of cancers: A review. Biomed Pharmacother 2017;96:768-781. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.10.058.
15. **Le Cesne A, Bauer S, Demetri GD, Han G, Dezzani L, Ahmad Q, et al.** Safety and efficacy of pazopanib in advanced soft tissue sarcoma: PALETTE (EORTC 62072) subgroup analyses. BMC Cancer 2019;19:794. https://doi.org/10.1186/s12885-019-5988-3.
16. **Burkhard-Meier A, Rechenauer VV, Jurinovic V, Albertsmeier M, Hoberge M, Roland Dürr H, et al.** First-line pazopanib in patients with metastatic epithelioid hemangioendothelioma: A retrospective single-center analysis. J Cancer Res Clin Oncol 2025;151:150. https://doi.org/10.1007/s00432-025-06208-8.
17. **Bally O, Tassy L, Richioud B, Decouvelaere AV, Blay JY, Derbel O.** Eight years tumor control with pazopanib for a metastatic resistant epithelioid hemangioendothelioma. Clin Sarcoma Res 2015;5:12. https://doi.org/10.1186/s13569-014-0018-3.
18. **Semenisty V, Naroditsky I, Keidar Z, Bar-Sela G.** Pazopanib for metastatic pulmonary epithelioid hemangioendothelioma-A suitable treatment option: case report and review of anti-angiogenic treatment options. BMC Cancer. 2015;15:402. https://doi.org/10.1186/s12885-0.

Asociación Colombiana
de Hepatología

HEPATOLOGÍA