



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dr. Germán E. Fajardo Dolci

Vicepresidente

Dr. Raúl Carrillo Esper

Secretaria General

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

Tesorera

Dra. Ana Carolina Sepúlveda Vildósola

Secretario Adjunto

Dr. Enrique Octavio Graue Hernández

Presentación de Trabajo de Ingreso

Estudio multicéntrico, tipo cohorte de vida real, para conocer el resultado del tratamiento con agentes antivirales de acción directa, en pacientes con hepatitis C crónica y cirrosis descompensada

Dra. María de Fátima Higuera de la Tijera

Sesión conjunta con la Fundación Mexicana para la Salud Hepática
Fronteras en la fibrosis hepática

Siendo las 17:00 horas del día 17 de mayo de 2023 se da por iniciada la Sesión correspondiente en las instalaciones de la Academia Nacional de Medicina.

En el Presidium: Presidente de la ANM Dr. Germán Fajardo Dolci; Vicepresidente Dr. Raúl Carrillo Esper; Tesorera Dra. Ana Carolina Sepúlveda Vidósola; Secretario Adjunto Dr. Enrique Graue Hernández

Coordina la Dra. María Concepción Gutiérrez Ruíz

El Dr. German Fajardo da la palabra a la Dra. Higuera nos habla de que hay ensayos clínicos que demostraron seguridad y eficiencia de agentes antivirales directos (AAD) para tratar la infección por virus de hepatitis C (VHC) en pacientes con cirrosis descompensada (CD) sin embargo, hay muy pocos estudios de vida real en este grupo específico. Además, los factores predictivos para no lograr respuesta virológica sostenida (RVS) en la cirrosis descompensada no se comprenden completamente; por lo que el objetivo general de este trabajo es describir las características, comportamientos y desenlace en vida real de pacientes con VHC y cirrosis descompensada, tratados con AAD. Entre los objetivos específicos se plantearon: reportar la frecuencia alcanzada de RVS en pacientes con VHC y cirrosis descompensada, Caracterizar los eventos adversos no serios reportados por pacientes con VHC y Cirrosis descompensada; Caracterizar los evento adversos serios y mortalidad reportados en pacientes con VHC y cirrosis descompensada; identificar la proporción de pacientes con VHC y cirrosis descompensada que ameritaron referencia a trasplante hepático durante el tratamiento con AAD y reportar factores de riesgo relacionados con falla para lograr RVS en pacientes con cirrosis descompensada. El método utilizado fue cohorte de vida real con pacientes con VHC Y CD.

CD se definió como: Child Pugh B/C; Child- Pugh A con historia previa de descompensación clínica. Todos los pacientes tratados pre-trasplante tuvieron MELD<- 20 y Child-Plugh <-12. Participaron 9 centros hospitalarios de México. Los resultados Demográficos: 222 pacientes, 118 mujeres, media de edad 57 años. AAD recibidos 61 tratados con SOF/Ledipasivir; 152 con SOF, Velpatasvir; 9 con Declatasivir y 175 también recibieron Ribavirina. Eficacia RSV Global el 94.1%. Seguridad (eventos adversos) Leves: fatiga 60, nausea 44, cefalea 43.



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dr. Germán E. Fajardo Dolci

Secretaria General

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

Vicepresidente

Dr. Raúl Carrillo Esper

Secretario Adjunto

Dr. Enrique Octavio Graue Hernández

Tesorera

Dra. Ana Carolina Sepúlveda Vildósola

Edema periférico leve 10; Ictericia 6; Graves: falla cardiaca congestiva 2; suspensión de tratamiento por eventos adversos hepáticos y fallecimientos 2.

Impacto de la RVS: El MELD mejoró en el grupo que logró el RVS y empeoró en el grupo que no logró la RVS. Eventos de descompensación aguda fueron menos frecuentes en quienes lograron RVS: pero no hubo cambio en los que no lograron RVS. Las conclusiones nos indican que los eventos agudos de descompensación que motivan hospitalizaciones y la mortalidad tienen una elevada frecuencia en aquellos pacientes que no logran la RVS a un año de seguimientos por lo que es crucial definir el manejo óptimo de estos pacientes, los regímenes basados en SOF sin IPs son efectivos y seguros en CD. Entre el 10 a 15% de pacientes basalmente descompensados pueden continuar presentando eventos agudos de descompensación incluso tras lograr la RVS.

En seguida el Dr. Enrique Wolpert Barraza comenta el trabajo presentado. Menciona que el tratamiento de los pacientes con hepatitis C crónica y con cirrosis descompensada presenta varios retos, y que el trabajo presentado ha demostrado la eficacia de las RVS, ya que los pacientes que presentan estos padecimientos al llevar el tratamiento descrito tienen mejor calidad de vida y menor mortalidad. En los pacientes que están como candidatos a trasplante de hígado el tratamiento puede darse antes o después del mismo también con buenos resultados. Todos estos pacientes requieren una vigilancia constante pero ha habido grandes avances en este campo de la Medicina. Felicita a la Dra. Higuera y la alienta a continuar con el desarrollo de esta investigación

A continuación, el Dr. Fajardo Dolci da la bienvenida a la Dra. María Concepción Gutiérrez Ruiz quien coordinará la sesión conjunta con la Fundación Mexicana para la Salud Hepática, abordando el tema Fronteras en la fibrosis hepática.

La FUNDEPA es una organización sin fines de lucro creada en 1998 por un grupo de personas preocupadas del avance de las enfermedades del hígado y la gran posibilidad de prevenirlas, detectarlas y tratarlas oportunamente con el fin de lograr una mejor salud y calidad de vida en la población mexicana. Para iniciar el tema define la fibrosis hepática que es el depósito progresivo de matriz extracelular en el parénquima hepático que precede al desarrollo de cirrosis. En la última década el estudio de estos procesos ha progresado y se han descrito métodos no invasivos que permiten estimar el grado de cirrosis sin necesidad de realizar una biopsia hepática.

Para tratar el primer tema presenta al Dr. Abraham Ramos Pineda que nos hablará sobre la Desregulación del eje hígado-intestino y la progresión del daño hepático. La microbiota intestinal es un ecosistema diverso y dinámico de microorganismos vivos que habitan el intestino, principalmente en el colon, el intestino forma unas uniones estrechas para impedir el paso de estos microorganismos, pero en ocasiones al existir alguna alteración que permite el paso de microorganismos que pueden ocasionar enfermedades. También existe una relación bidireccional entre el hígado y el intestino donde el hígado influye en la composición



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dr. Germán E. Fajardo Dolci

Secretaria General

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

Vicepresidente

Dr. Raúl Carrillo Esper

Secretario Adjunto

Dr. Enrique Octavio Graue Hernández

Tesorera

Dra. Ana Carolina Sepúlveda Vildósola

y función de la microbiota intestinal y regula la barrera intestinal a través de la excreción de ácidos biliares y mediadores inflamatorios. La microbiota intestinal y sus metabolitos actúan sobre el hígado a través de la vena porta. Regulan la síntesis de ácidos biliares y metabolismo hepático de la glucosa y los lípidos en condiciones normales y de enfermedad. Las conclusiones de estos estudios son que el eje intestino-hígado juega un papel importante en la aparición y evolución de enfermedades crónicas del hígado y la Investigación entre la disbiosis intestinal y la regulación de los ácidos biliares ofrece una gran oportunidad de entender la fisiopatología de muchas enfermedades hepáticas y su tratamiento.

A continuación, el Dr. Ricardo Macías Rodríguez con el tema Interacción del sistema inmune y la disfunción endotelial sinusoidal en la fibrosis. La fibrosis hepática es la consecuencia de la inflamación hepática crónica y con el acúmulo de componentes de la matriz extracelular. La etapa más tardía se acompaña de daño a los nódulos de regeneración lo que lleva a la cirrosis. La fibrosis hepática es importante pues tiene eventos adversos y mortales relacionados con el hígado como eventos cardiovasculares, cáncer, complicaciones metabólicas mortalidad por cualquier causa y relacionados con el hígado como: falla hepática, complicaciones específicas de cirrosis-infecciones, hepatocarcinoma. El endotelio de los sinusoides hepáticos tiene características únicas. Las células endoteliales tienen funciones de depuración e inmunoregulatoras. La cirrosis se asocia con disfunción endotelial importante. Existen diferentes tratamientos bloqueadores, diuréticos y antibióticos, ligadura de várices, antioxidantes entre otros. Las conclusiones son las siguientes:

La progresión de la fibrosis hepática se acompaña de disfunción endotelial sinusoidal y su traducción clínica es la hipertensión portal. El endotelio sinusoidal hepático tiene funciones inmunológicas vasoregulatoras y mecánicas específicas y diferentes al resto del endotelio. El tratamiento clínico actual se basa en el control de las complicaciones derivadas de la disfunción endotelial sinusoidal. El entendimiento de los mecanismos basados en la fibrosis hepática, disfunción endotelial sinusoidal y alteraciones inmunológicas ayuda a crear nuevos tratamientos que modifiquen la evolución de los pacientes.

El siguiente tema Aplicación práctica de los marcadores no-invasivos de la fibrosis hepática a cargo de la Dra. María Eugenia Icaza Chávez, quien nos habla sobre la aplicación práctica de los marcadores no -invasivos. La fibrosis hepática es el punto de partida hacia la cirrosis y su gravedad se correlaciona con el pronóstico. Su presencia determina la aparición de complicaciones y el riesgo de CHC. La biopsia hepática provee mucha información sobre el estado del hígado y sigue siendo el estándar con el que medimos a las demás técnicas. La biopsia debe tener un tamaño adecuado, debe ser interpretada por patólogos expertos, es una técnica invasiva que aunque tiene raras complicaciones, estas son serias y no se suele hacer repetidas veces en el mismo paciente por estas razones y también es costosa. Las alternativas ideales serían que se pudieran repetir, que tuvieran menor costo y fueran más seguras. Hace un paréntesis para hablar de la enfermedad hepática por hígado graso que en 2016 a nivel global era de 24%, en un estudio hecho en Estados Unidos se encontró que la prevalencia en población con ancestría mexicana es de 22% más alta en relación



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dr. Germán E. Fajardo Dolci

Vicepresidente

Dr. Raúl Carrillo Esper

Secretaria General

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

Tesorera

Dra. Ana Carolina Sepúlveda Vildósola

Secretario Adjunto

Dr. Enrique Octavio Graue Hernández

con el resto de población latina y en México es de un 41% y el porcentaje de obesidad es de 32%. Las causas de cirrosis en México por hígado graso están subiendo en porcentaje. La prueba no invasivas se dividen en marcadores serológicos Relación, ASTIAL, APRI, FIB-4, NAFLD no patentados y Fibrotest, ELF, Fibro Metre, Hepascore patentados y técnicas de elastografía como ET, PSWE, 2D-SWE Y MRE, estas últimas son más costosas, y menos disponibles. Los marcadores serológicos presentan buena reproducibilidad, son baratos y están disponibles. Los marcadores no invasivos de la fibrosis hepática permiten realizar de manera repetida y segura la evaluación de la fibrosis y probablemente se requiera 2 pruebas no invasivas concordantes para establecer el diagnóstico de fibrosis hepática sin biopsia.

En seguida la Dra. Nayelli Cointa Flores García con el tema Factores asociados con la progresión de la fibrosis hepática. Las enfermedades crónicas del hígado son un problema de salud global importante según datos de 2017 2.14 millones de muertes relacionadas con el hígado. En México según cifras del INEGI en enero 2023 las enfermedades del hígado representaron la 5a. causa de muerte. La progresión de las enfermedades hepáticas crónicas se caracteriza por daño crónico al parénquima, activación persistente de respuesta inflamatoria y fibrogénesis hepática que es un proceso dinámico tisular y celular con alta integración molecular. Hay distintos patrones de fibrosis hepática que dependen de: el grado del daño hepático de acuerdo a la etiología, la concentración de factores pro-fibrogénicos en el microambiente, los mecanismos pro-fibrogénicos involucrados y el origen celular específico de los MF. Hay progresión acelerada de la fibrosis en receptores de trasplante hepático que tienen recurrencia de la hepatitis C. En hígado graso, 20 a 30 % de los pacientes con esteatosis desarrollan NASH: daño parenquimatoso, inflamación portal y lobulillar, fibrosis perisinusoidal que progresa a CH Y CHC. La progresión de la fibrosis yace en la activación de las células estrelladas con mayor fuente de MC. La lipotoxicidad favorece factores pro-angiogénicos y pro-inflamatorios. En la enfermedad hepática por consumo de alcohol, el daño y muerte hepatocelular crónico se relaciona con el metabolismo del etanol a través de la alcohol deshidrogenasa y particularmente la isoforma CYP2E1. Se genera incremento en ROS, daño mediado por estrés oxidativo principalmente a través de peroxidación de lípidos afectando la integridad de las mitocondrias y de las membranas de RE. Las conclusiones de este trabajo son que la progresión de la fibrosis de hígado se genera por daño del tejido o parénquima hepático que suele ser crónico o de larga evolución, así como la activación de respuesta inflamatoria persistente y la activación sostenida de fibrogénesis hepática. La progresión de este daño es un proceso dinámico que integra cambios moleculares, celulares y tisulares. La vía final de este proceso es la cirrosis hepática, que se asocia con cambios en la arquitectura de los vasos sanguíneos y del parénquima hepático que a su vez resultan en el desarrollo de hipertensión portal.

A continuación se llevó a cabo la Sesión de Preguntas y Comentarios

Para visualizar la sesión completa favor de acceder al sitio web ww.anmm.org.mx