



La farmacoterapia en la cirrosis ¿Qué podemos mejorar?

Pharmacotherapy in Cirrhosis

Marcelo Kugelmas, MD, FAASLD, FACP¹

¹Director of Hepatology and Research, South Denver Gastroenterology

La prevalencia de la enfermedad hepática crónica está aumentando en todo el mundo. A la vez, hay un incremento de pacientes que tienen cirrosis hepática y sus complicaciones. El carcinoma hepatocelular (CHC) es una de las complicaciones de la cirrosis. Aproximadamente medio millón de casos nuevos de CHC se diagnostican en todo el mundo anualmente.⁽¹⁾ Si bien las hepatitis virales crónicas B y C todavía representan la mayoría de estos casos, la enfermedad hepática en etapa terminal relacionada con esteatohepatitis no alcohólica subyacente (NASH) está en aumento y se calcula que sobrepasa ambas enfermedades virales al causar cirrosis hepática, CHC y los fallecimientos relacionados con el hígado.

Existen diversas consideraciones al manejar los medicamentos a los que están expuestos los pacientes con enfermedades hepáticas crónicas y con cirrosis hepática.⁽²⁾ Algunos medicamentos tienen una aprobación vencida o se unen a la albúmina en la cirrosis, y una dosificación inadecuada puede conducir a una lesión hepática inducida por medicamentos (DILI). Ejemplos recientes son los inhibidores de la proteasa NS5a y el ácido obeticólico. En pacientes con cirrosis hepática, los medicamentos causan daño renal agudo, sangrado gastrointestinal y encefalopatía hepática con mayor frecuencia que la DILI.

El uso de inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (estatinas) en pacientes con enfermedad hepática crónica ha sido controversial en los EE. UU. Los médicos de la atención primaria están preocupados por la posible hepatotoxicidad inducida por las estatinas. Según *Janicko* y otros⁽³⁾ hay 1,2 casos de estatinas-DILI por 100 000 usuarios, con

las tasas más altas reportadas con el uso de fluvastatina y las más bajas con pravastatina. Simultáneamente, cerca del 2,7 % de los usuarios de estatinas tendrán transaminitis asintomática leve. Un análisis de 1188 casos de estatina-DILI incluidos en el registro nacional de los EE. UU. concluyó que “la estatina DILI generalmente es de gravedad leve a moderada y se invierte bastante rápido en la mayoría de los casos una vez que se detiene el agente”.⁽⁴⁾

En la población de veteranos de EE. UU. infectados crónicamente con el virus de la hepatitis C y tratados en el sistema de Administración de Veteranos, se descubrió que no solo el uso de estatinas, sino la dosificación durante 6 meses o más, reduce la progresión de la fibrosis hepática y la incidencia de CHC de una manera estadísticamente significativa.⁽⁵⁾

De forma similar, en Taiwán, el uso de estatinas se asoció con una disminución del riesgo de progresión a cirrosis hepática en pacientes infectados con los virus de la hepatitis B y C^(6,7) y con una disminución del riesgo de descompensación de la enfermedad hepática en pacientes con cirrosis por hepatitis crónica B y C.⁽⁸⁾

Las estatinas se han asociado con una mayor supervivencia en pacientes con cirrosis hepática. Un estudio de España analizó el efecto de las estatinas en el sangrado de las várices esofágicas.⁽⁹⁾ El 50 % de la población del estudio eran pacientes con cirrosis hepática por alcohol. Los pacientes fueron asignados al azar 1:1 para recibir simvastatina o un placebo a partir de los 5-10 días después del índice de sangrado variceal y tuvieron un seguimiento de 2 años. Si bien los investigadores no encontraron diferencias en las tasas de hemorragias nuevas, la supervivencia a los 2 años fue estadísticamente significativa mejor en los que recibieron simvastatina en comparación con los que recibieron el placebo (22 % frente a 9 %, respectivamente, $p = 0,03$).⁽⁹⁾

Recientemente se ha propuesto el beneficio de la terapia con estatinas en pacientes con un tipo diferente de enfermedad hepática crónica.⁽¹⁰⁾ Los datos del registro se analizaron para una cohorte poblacional de 2914 pacientes en Suecia que estaban afectados con colangitis esclerosante primaria (CEP) y enfermedad inflamatoria intestinal concomitante. El 13,9 % de estos pacientes recibieron estatinas. El uso de estatinas se asoció con un riesgo reducido de mortalidad por todas las causas (razón de riesgo [HR] 0,68; IC 95 %, 0,54-0,88) y una reducción del 50 % en la muerte o trasplante de hígado (HR, 0,50; IC 95 %, 0,38-0,66). El riesgo de cáncer hepatobiliar no se vio afectado por el uso de estatinas.

La relación de riesgo/beneficio en cuanto a usar estatinas en pacientes con enfermedades hepáticas crónicas con o sin cirrosis probablemente favorecerá el uso de estos medicamentos. La siguiente pregunta será ¿Qué estatina debemos usar?

Simon y otros⁽¹¹⁾ se propusieron evaluar la relación entre el uso de estatinas lipofílicas o hidrofílicas y la incidencia y mortalidad por CHC en una población adulta nacional de Suecia infectada con hepatitis viral B o C que tuvieron una primera receta (nuevo usuario) de un medicamento de estatina entre julio del 2005 y diciembre del 2013. La exposición a estatinas en la población de registro sueca se limitó a simvastatina, atorvastatina, pravastatina y rosuvastatina. En comparación con los no usuarios de estatinas, los usuarios de estatinas lipofílicas (simvastatina y atorvastatina) tuvieron una incidencia acumulada de CHC significativamente menor a los 10 años (8,1 % vs. 3,3 %; IC 95 %, 0,41-0,79) pero los usuarios de estatinas hidrofílicas (pravastatina y rosuvastatina) no tuvieron beneficio en la reducción de incidencia de CHC. En los modelos estratificados, las relaciones entre el tipo de estatinas y la incidencia de CHC fueron similares en todos los subgrupos preespecificados, incluidos el sexo, el estado de la cirrosis y el uso de la terapia antiviral. En ambos grupos, la mortalidad se comparó con la de los no usuarios (15,2 % en comparación a 7,3 % para los usuarios de estatinas lipofílicas y 16,0 % comparada con 11,5 % para los usuarios de estatinas hidrofílicas). Los usuarios de estatinas lipofílicas tuvieron una mortalidad específica del hígado significativamente menor en comparación con sus controles de no usuarios, pero no ocurrió así en los usuarios de estatinas hidrofílicas.

En conclusión, si bien la prevalencia de enfermedad hepática crónica y la incidencia de CHC están en aumento en todo el mundo, existen datos en diferentes etiologías de enfermedad hepática crónicas que sugieren fuertemente que el uso de estatinas (tal vez preferiblemente estatinas lipofílicas) puede reducir el riesgo el desarrollo de CHC y la mortalidad relacionada con el hígado y de todas las causas en estos pacientes.

Referencias bibliográficas

1. Ferlay J, *et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015;136:E359-86.

2. Hilscher MB, *et al.* The pharmacotherapy of cirrhosis: concerns and proposed investigations and solutions. *J of Clin Pharmacy and Therapeutics*. 2016;41:587-591.
3. Janicko M, *et al.* Pleiotropic effects of statins in the diseases of the liver. *World J Gastroenterol*. 2016;22:6201-6213.
4. Russo, *et al.* Spectrum of statin hepatotoxicity: experience of the drug-induced liver injury network. *Hepatology*. 2014;60:679-686.
5. Simon TG, *et al.* Atorvastatin and Fluvastatin are associated with dose-dependent reductions in cirrhosis and hepatocellular carcinoma, among patients with hepatitis C virus: results from ERCHIVES. *Hepatology*. 2016;64:47-57.
6. Yang YH, *et al.* Statin use and risk of cirrhosis development in patients with hepatitis C virus infection. *J Hepatology*. 2015;63:1111-1117.
7. Huang YW, *et al.* Statins reduce the risk of cirrhosis and its decompensation in chronic hepatitis B patients: A nationwide cohort study. *Am J Gastro*. 2016;11:976-985.
8. Ching-Liang, *et al.* Statins decrease the risk of decompensation in hepatitis B virus and hepatitis C virus-related cirrhosis: A population-based study. *Hepatology*. 2017;66:896-907.
9. Abraldes JG, *et al.* Addition of simvastatin to standard therapy for the prevention of variceal rebleeding does not reduce rebleeding but increases survival in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2016;150:1160-1170.
10. Stokkeland K, *et al.* Statin use is associated with improved outcomes of patients with primary Sclerosing cholangitis. *Clin Gastro and Hepatology*. 2019;17:1860-1866.
11. Simon TG, *et al.* Lipophilic statins and risk for hepatocellular carcinoma and death in patients with chronic viral hepatitis: Results from a nationwide Swedish population. *Ann Intern Med*. 2019;171:318-327.