

Complicaciones y supervivencia en pacientes con cirrosis hepática viral al suprimir el factor etiológico

Survival and complications of viral cirrhosis after suppressing the aetiological factor

Massiel Hilario Díaz^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-6003-7903>

Ana Luisa Torres González¹ <https://orcid.org/0000-0002-3220-1857>

Enrique Arus Soler¹ <https://orcid.org/0000-0002-4335-4621>

Mirtha Infante Velázquez¹ <https://orcid.org/0000-0003-1150-5197>

Marlen Ivón Castellanos Fernández¹ <https://orcid.org/0000-0001-7386-2064>

Instituto de Gastroenterología, La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: dra.massielhilario@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La supresión del factor etiológico en la cirrosis hepática (CH) de etiología viral disminuye las complicaciones e incrementa la supervivencia en algunos pacientes, hallazgo que no es constante en todos los estudios.

Objetivo: Determinar la incidencia de complicaciones y la supervivencia en pacientes con cirrosis hepática viral al suprimir el factor etiológico.

Métodos: Cohorte histórica en cirróticos de etiología viral B (VHB) y C (VHC), en el Instituto de Gastroenterología incluidos entre el 2005-2012, con seguimiento hasta diciembre 2019. Estratificados según recepción de tratamiento y respuesta virológica sostenida (RVS), se analizaron variables demográficas, de laboratorios, comorbilidades, complicaciones y supervivencia. La incidencia acumulativa de complicaciones y supervivencia fueron analizadas mediante Kaplan-Meier y los factores predictivos por regresión de Cox.

Resultados: Entre 221 evaluados, la mediana de edad fue 58 años, el 56,6 % femenino y 85,5% por VHC. En 10 años de seguimiento, 113 (51,1 %) recibieron tratamiento antiviral, el 23,9 % logró RVS, mayor en el VHB vs VHC (44 % vs 18,2 %). La incidencia acumulativa de complicaciones fue similar entre los pacientes con supresión o no del factor etiológico ($p= 0.681$). El riesgo de presentar una complicación fue mayor en el VHC [HR: 1,51 (IC del 95%:1,03-2,23)]. Se observaron 81 fallecidos (46,9 %), la supervivencia fue mayor en el grupo que recibió tratamiento antiviral ($p=0,028$), la presencia de comorbilidades aumentó el riesgo de fallecer [HR: 1,52 (IC del 95%:1,00-2,27)]. La supresión viral no se relacionó con la supervivencia ($p=0,062$).

Conclusiones: Aunque la supervivencia fue superior en los cirróticos que recibieron tratamiento antiviral, la supresión del factor etiológico no impactó en el desarrollo de complicaciones ni en la supervivencia.

Palabras clave: Cirrosis hepática; virus hepatitis B; virus hepatitis C; supresión factor etiológico; complicaciones; supervivencia.

ABSTRACT

Introduction: Aetiological factor removal in viral liver cirrhosis (LC) reduces complications and increases survival in some patients, a finding that is not consistent across studies.

Objective: To determine the incidence of complications and survival in patients with viral cirrhosis when suppressing the etiological factor.

Methods: Historical cohort in cirrhotics of viral aetiology B (HBV) and C (HCV), at the Institute of Gastroenterology included between 2005-2012, the follow-up until December 2019. Stratified according to reception of treatment and sustained virological response (SVR), demographic and laboratory variables, comorbidities, complications and survival were analyzed. The cumulative incidence of complications and survival were analyzed using Kaplan-Meier and predictive factors by Cox regression.

Results: Among 221 patients, the median age was 58 years, 56.6% female and 85.5% with HCV. After 10 years of follow-up, 113 (51.1%) received antiviral treatment, 23.9% achieved SVR, higher in HBV vs HCV (44% vs 18.2%). Antiviral treatment did not modify the incidence of complications, while HCV was associated with greater complications [HR: 1.51 (95% CI: 1.03-2.23)]. 81 deaths recorded (46.9%), survival was higher in the group that received antiviral treatment ($p=0.028$), comorbidities implied lower survival [HR: 1.52 (95% CI: 1.00-2.27)]. Viral suppression was not related to the development of complications ($p= 0.681$) or survival ($p=0.062$).

Conclusions: Although the survival was higher in patients who received antiviral treatment, the suppression of the etiological factor did not impact the development of complications or survival.

Keywords: Cirrhosis; hepatitis B virus; hepatitis C virus; removal aetiological factor; complications; survival.

Recibido: 04/05/2021

Aprobado: 21/07/2021

Introducción

La cirrosis hepática (CH) es una entidad clínico-patológica caracterizada por un daño hepático crónico, donde existe degeneración y necrosis celular, con desarrollo histológico de nódulos de regeneración rodeados de bandas fibróticas. Es progresiva, dinámica, difusa y heterogénea, con diferentes manifestaciones clínicas y pronóstico, dependientes de la causa que la desencadene y la severidad de la distorsión de la arquitectura hepática.^(1,2,3)

En la actualidad, la prevalencia real se desconoce, pero se estima que la aproximación de adultos cirróticos en el mundo, diagnosticados por características clínicas, es de 1 en cada 1,000 adultos y que, histológicamente representa el 1%. Esta condición cuando se encuentra compensada posee una supervivencia de 12 años, mientras que en fase descompensada disminuye considerablemente a tan solo 2 años.^(3,4,5) Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la CH representa la 11va causa de muerte por todas las causas y el trasplante hepático se ubica en el segundo lugar de frecuencia de trasplante de órganos sólidos.⁽⁶⁾

Esta se desarrolla sobre la base de una afección hepática causada principalmente por infecciones virales por los virus de hepatitis B y C (VHB y VHC), el abuso de ingesta de alcohol y la enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA). La infección por el VHC representa la causa principal de esta entidad y cuenta con aproximadamente 71 millones de infectados en el mundo, lo que la hace una entidad de gran importancia a nivel mundial con una alta carga de morbilidad y mortalidad.⁽⁷⁾

Desde finales de la década de los 90 y principios de la primera década de este siglo se han desarrollado diversas estrategias de tratamiento para el virus de la hepatitis C; las que han evolucionado desde los interferones convencional y pegilado, en monoterapias o combinados con ribavirina, hasta las nuevas terapias con antivirales de acción directa (AAD), aprobadas a partir del año 2011, que permiten la supresión y curación del VHC.⁽⁷⁾ Las tasas de respuestas con las terapias de interferón eran del 50 %, y menores si el paciente ya tenía CH establecida. Por otro lado, el tratamiento continuo con análogos de nucleótidos para el VHB, ha permitido que la evolución clínica de estas infecciones se haya modificado, retrasando la progresión a la CH.^(8,9,10)

En Cuba, la presencia de complicaciones en pacientes con cirrosis compensada supera el 15%. Esta enfermedad se sitúa entre la 9na y 10ma causa de muerte con tendencia creciente, presentando tasas aproximadas 18 por cada 100,000 habitantes entre 2020 y 2021. Para el año 2021 se reconocieron 2024 defunciones en todo el país.^(11,12)

La Asociación Europea para el Estudio del Hígado en su guía actualizada en el 2018 estipuló que la supresión del factor etiológico ha logrado la disminución de las complicaciones hepáticas, mejoría en la calidad y expectativa de vida de los pacientes en fase compensada; sin embargo, en los cirróticos descompensados los resultados han sido limitados. Existen varios elementos que influyen en su desenlace, donde se incluye el estado real de la enfermedad hepática al momento de retirar el factor etiológico. En pacientes con cirrosis debida a infección por virus de hepatitis B y C, el tratamiento con antivirales se ha asociado con mejores resultados en algunos, pero no en todos los pacientes.⁽¹³⁾

El propósito del presente estudio fue determinar en qué medida los tratamientos antivirales, disponibles para la época, lograban modificar la evolución de la cirrosis hepática en cuanto a la aparición de complicaciones y la supervivencia.

Métodos

Se realizó un estudio longitudinal retrospectivo en una cohorte de pacientes diagnosticados con cirrosis hepática viral, mayores de 18 años, incluidos desde el año 2005 hasta el 2012, con evaluación consecutiva hasta diciembre del 2019. El estudio fue diseñado en el Instituto de Gastroenterología (IGE) en La Habana, Cuba, aprobado por el Comité de ética institucional.

Se evaluaron las historias clínicas del protocolo de CH en el archivo del IGE, donde se reclutaron todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. De un total de 405 pacientes con diagnóstico de CH en el período evaluado, quedaron incluidos 221 pacientes de etiología viral. Se excluyeron aquellos con infección aguda por virus A, B y el VIH (virus de inmunodeficiencia humana), con hepatotoxicidad aguda, cirrosis metabólica, autoinmune y biliar, embarazadas o en lactancia, historia de neoplasias en el momento de su inclusión o hasta 3 meses antes del estudio. También se excluyeron aquellos con enfermedades psiquiátricas graves o enfermedades crónicas que comprometían la recogida de

información fiable, los registros clínicos deficientes por pérdidas de datos, duplicación, entre otras.

El estudio se llevó a cabo bajo las reglas y procedimientos internos de organización siguiendo las guías de Buenas Prácticas Clínicas.

Todos los pacientes tuvieron una consulta inicial en la que se obtuvo la información relacionada a los aspectos demográficos, fecha del diagnóstico de CH, causa de la hepatopatía, forma del debut de la enfermedad, antecedentes de algún evento de descompensación clínica, tratamientos recibidos, modalidad y tiempo, otros antecedentes patológicos personales (APP) y tratamiento médico que cumplía (en caso de patologías concomitantes). Se registró el examen físico completo, además se obtuvo información de parámetros bioquímicos y estudios imagenológicos, para descartar o confirmar la presencia de ascitis o lesión nodular con sospecha de Carcinoma Hepatocelular (CHC), así como estudios endoscópicos para diagnosticar o reevaluar las alteraciones secundarias a hipertensión portal. Se les calculó los índices pronósticos como Child-Pugh-Turcotte (CPT) y el *Model of End LiverDisease* (MELD).

A partir de la consulta inicial todos los individuos fueron seguidos sistemáticamente cada tres o seis meses en consulta, realizando evaluaciones evolutivas; se reflejó cualquier evento de descompensación, hospitalización y su tratamiento, además datos bioquímicos y metabólicos evolutivos y, finalmente, si obtuvo respuesta viral sostenida o no al tratamiento. En caso de fallecimiento, se precisó la causa, así como en caso de inasistencia o no adherencia a la consulta de seguimiento, se plasmó el motivo y la fecha, en entrevista con el paciente o por contacto telefónico con los familiares.

Durante el estudio los datos colectados fueron registrados en una planilla o instrumento de recolección, se mantuvo una estricta confidencialidad de la información de los pacientes recogida. Todos los pacientes fueron incluidos de forma consecutiva y sistemáticamente.

La distribución de los pacientes del estudio se realizó según el flujograma que se muestra en la Figura 1.

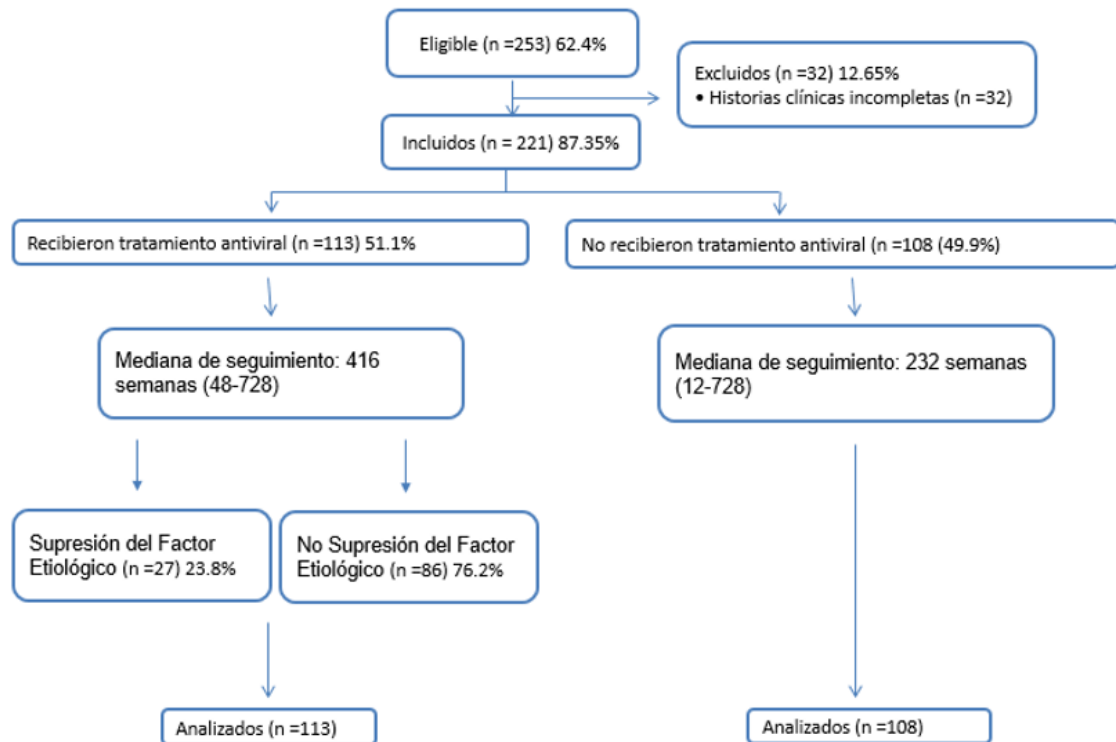


Fig. 1- Flujograma de pacientes dentro del estudio.

Variables del estudio

Primarias

- **Tratamiento antiviral recibido:** Se consideró a todo esquema de tratamiento antiviral recibido por el paciente (independientemente de la duración y medicamento antiviral) para el tratamiento del VHB y VHC como interferón alfa 2b recombinante e interferón pegilado en monoterapia o en combinación con la ribavirina, así como los análogos de nucleósidos/nucleótidos y los antivirales de acción directa.
- **Supresión del factor etiológico:** se midió la respuesta virológica de acuerdo a los siguientes criterios^(14,15,16)
 - o Respuesta virológica sostenida (RVS) para VHC: Se consideró esta respuesta cuando el ARN VHC en el PCR fue negativo en semana 72 (terapias con interferón) o semana 12 (terapia con AAD), sin evidencia de reactivación de la infección.

- RVS para VHB: Se consideró cuando ADN VHC <20 000UI o indetectable de forma sostenida durante el periodo de seguimiento. Los pacientes no debieron haber sufrido recaídas, definido como incremento sérico del ADN VHC más de 1 log₁₀ UI/mL en al menos dos determinaciones separadas por un periodo no mayor de 4 semanas.
- **Complicaciones:** se evaluaron los eventos surgidos durante el seguimiento y el tiempo de aparición de cada una de ellos respecto al momento de la captación:
 - Carcinoma hepatocelular (CHC): Se consideró su sospecha sobre la base del ultrasonido abdominal con lesión nodular compatible y el diagnóstico se corroboró utilizando los criterios LI-RADS por tomografía axial computarizada y resonancia magnética.⁽¹⁷⁾
 - Ascitis: presencia de líquido ascítico en cavidad abdominal clínica y/o ecográficamente.
 - Peritonitis bacteriana espontánea (PBE): Se determinó por la realización de paracentesis en caso de sospecharla, en la que el estudio del líquido ascítico tuviera un recuento absoluto de neutrófilos por encima de 250 mm³ con o sin cultivo del líquido ascítico positivo, asociado o no a síntomas y signos clínicos (fiebre y dolor abdominal espontáneo o a la palpación).
 - Hemorragia digestiva varicosa y no varicosa: sangrado gastrointestinal alto, relacionado con varices esofágicas, gástricas o gastropatía hipertensiva portal, confirmado por endoscopia.
 - Encefalopatía Hepática: manifestaciones neuropsiquiátricas no atribuible a otra enfermedad orgánica demostrable, clasificada en grados del I-IV según los criterios de West Haven.⁽¹⁸⁾
 - Síndrome hepatorenal: valor de creatinina sérica > de 133 mmol/L y sin mejoría de la misma tras 48 horas de suspender los diuréticos y expandir volumen plasmático con albúmina, ausencia de enfermedad renal parenquimatosa: indicada por proteinuria > 500 mg/día, microhematuria (> 50 hematíes /campo) o ecografía renal anormal.⁽¹³⁾

- **Supervivencia:** se registró en tiempo de supervivencia hasta el cierre del estudio y se evaluaron todas las causas de muerte secundarias a complicaciones o alteraciones derivadas de la enfermedad hepática y extra hepáticas.

Secundarias

- **Variables generales:** incluye edad, sexo, etiología específica de la CH y presencia de comorbilidades
- **Variables de laboratorio (rango normal):**
 - o **Hematológicas:** Hemoglobina 11.9 g/dL (mujer) y 12.0 g/dL (hombre), leucocitos totales 5.5 a 10.5 x 10⁹/L, conteo de plaquetas 150 a 450 x 10⁹/L, *International Normalized Ratio* (INR) <1.5.
 - o **Pruebas que evalúan enfermedad hepática:** alaninoaminotransferasa (ALT) <49 UI/L, aspartatoaminotransferasa (AST) <46 UI/L, FAL <240 UI/L, GGT <35 (femenino) y <40 (masculino), proteínas totales 65-85g/l, albumina 35-55g/l, bilirrubina total 8.5-17umol/L, glicemia 4.2-6.11mmol/L, creatinina 47.6-113.4mmol/L. colesterol 2.8-6.5mmol/L, tiempo de protrombina ±3seg/control

- **Hallazgos Endoscópicos.**

Presencia de várices esófago-gástricas, gastropatía y duodenopatía portal hipertensiva (GHP) y GAVE (ectasias vasculares en antro gástrico).

- **Modelos pronósticos.**

CPT y MELD para clasificar el paciente como compensado cuando la puntuación de CPT fue de 5 a 6 y MELD inferior a 15.

Análisis estadístico

Las variables fueron registradas y procesadas conformando una base de datos creada en el paquete estadístico para Ciencias Sociales para Windows versión 21.0 (IBM-SPSS Inc, Armonk, NY). Las medias, desviaciones estándares, medianas, rangos y frecuencias fueron calculadas. El intervalo de referencia se calculó utilizando el intervalo de confianza para la media a 95 %. Se utilizó un valor alfa de

0,05 para determinar la significación estadística. Las variables cualitativas se compararon mediante el cálculo de Chi Cuadrado (X^2). Las variables cuantitativas se analizaron mediante la comparación de medias y en los casos requeridos se utilizó la prueba de U-Mann-Whitney.

La probabilidad o incidencia acumulada (%) de complicaciones mayores y la supervivencia fueron analizados mediante las curvas de Kaplan- Meier. Se utilizó el análisis univariado regresión de Cox para determinar los factores asociados a la aparición de complicaciones y supervivencia. Los riesgos fueron presentados en forma de *hazard ratio* (HR) y sus intervalos de confianza. Las comparaciones entre las curvas de supervivencia se realizaron mediante las pruebas del logaritmo de rangos.

Para mejorar la validez y reproductibilidad del estudio, dos investigadores recolectaron los datos y los registraron en dos bases de Excel. En caso de desacuerdo, estos datos fueron comparados por un experto. La fiabilidad del acuerdo interobservador se calculó mediante el índice Kappa (IK). Las variables CPT, tratamiento, fechas de inclusión y evaluación final tuvieron un IK=0.79.

Aspectos éticos de la investigación

La selección de los medios diagnósticos se concibió bajos los principios de la máxima beneficencia. Se siguieron las normas de las Buenas Prácticas Clínicas, la Declaración de Helsinki⁽¹⁹⁾ y las normas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas.

Resultados

Las características generales de los pacientes en el estudio se reflejan en la tabla 1. Existió predominio de mujeres con una mediana de edad de 58 años. El VHC fue la etiología más frecuente de la CH en el 85.5%. El 75.6% se encontraba en estadio A de CPT y la puntuación de MELD osciló entre 10 y 11 para el total de evaluados (datos no mostrados).

Tabla 1. Características generales de los pacientes con cirrosis hepática de etiología viral periodo 2005-2012. Instituto de Gastroenterología

Características	Recibieron tratamiento antiviral n=113 (51,1%)	No recibieron tratamiento antiviral n=108 (49,9%)	Total n=221
Edad (años) /Mediana(rango)	57 (27-77)	61 (35-84)	58 (27-84)
Sexo n (%)			
Masculino	51 (45,1)	45 (41,7)	96 (43,4)
Femenino	62 (54,9)	63 (58,3)	125 (56,6)
Causa n (%)			
VHC	88 (77,9)	101 (93,5)	189 (85,5)
VHB	25 (22,1)	7 (6,5)	32 (14,5)
Alteraciones bioquímicas (media, DE)			
Hb	129,4±18,7	118,9±25,0	123,3±22,6
Conteo plaquetas	146,4±50,7	147,5±70,7	146,9±61,2
AST	95,9±80,5	93,0±52,3	94,5±68,0
ALT	92,8±97,6	78,6±43,3	85,9±76,3
Albúmina	39,8±5,2	37,6±4,92	38,7±5,2
Colesterol	3,98±1,03	3,6±0,78	3,8±0,9
Estadio de Child-Pugh n (%)			
A	95 (84,1)	74 (68,5)	169 (76,5)
B	16 (14,2)	31 (28,7)	47 (21,3)
C	2 (1,8)	3 (2,8)	5 (2,3)
Principales comorbilidades n (%)			
Hipertensión arterial	49 (43,4)	54 (50)	103 (46,6)
Diabetes mellitus	34 (30,1)	31 (28,7)	65 (29,4)
Enfermedad tiroidea	2 (1,8)	4 (3,7)	6 (2,7)
Hallazgos endoscópicos n (%)			
Várices esofágicas	39 (34)	53 (49)	92 (41,6)
Gastropatía Portal	30 (26,5)	42 (38,8)	72 (32,5)

Leyenda: VHB: virus de la hepatitis B. VHC: virus de la hepatitis C, Hb: hemoglobina, ALT: alaninotransferasa, AST: aspartatotransferasa.

Las tasas de respuesta virológica sostenida según la etiología y el tratamiento recibido se presentan en la Tabla 2. Del total de pacientes tratados, el 23,9 % obtuvo respuesta viral sostenida, siendo mayor para el VHB en comparación con

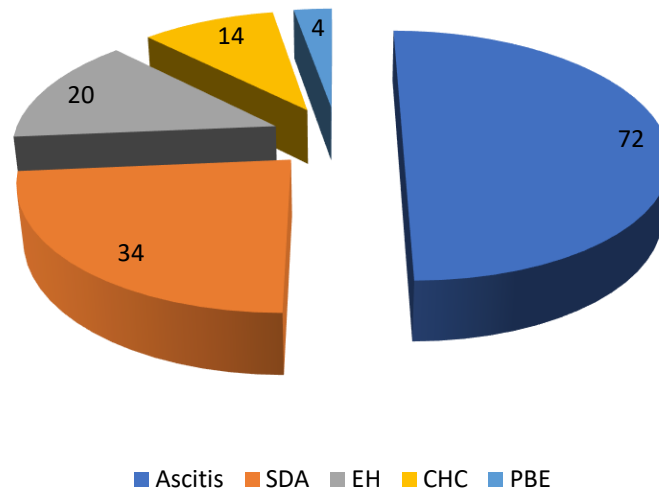
el VHC. Los tratamientos con interferón (alfa 2b recombinante y el pegilado) combinado con ribavirina fueron los más utilizados en el caso del VHC, mientras que para el VHB el tratamiento más utilizado fue lamivudina. Existieron pacientes que llevaron más de un esquema de tratamiento antiviral.

Tabla 2. Tasas de respuesta a los diferentes tratamientos recibidos por los pacientes con cirrosis hepática de etiología viral periodo 2005-2019

Etiología/tratamiento recibido	Total de pacientes	Respuesta viral sostenida
VHC n (%)	88 (77,9)	16 (18,2)
Interferon alfa 2b recombinante	10 (11,3)	1 (10)
Interferon alfa 2b recombinante + Ribavirina	52 (59,0)	1 (1,9)
Interferonpegilado + Ribavirina	58 (66,0)	6 (10,3)
AAD (Sofosbuvir-Ledipasvir)	8 (9,0)	8 (100)
VHB n (%)	25 (22,1)	11 (44)
Interferon alfa 2b recombinante	9 (36,0)	0 (0%)
Interferonpegilado	2 (8,0)	0 (0%)
Lamivudina	25 (100)	6 (24%)
Adefovir	5 (20,0)	1 (20%)
Tenofovir	9 (36,0)	4 (44%)
Total pacientes en tratamiento	113(100)	27 (23,9%)

Leyenda: VHC: Virus de Hepatitis C, VHB: Virus de Hepatitis B

Se registraron 144 complicaciones en 115 (52 %) pacientes en una mediana (rango intercuartil) de 52 (RIQ, 0-528) semanas. La complicación que primero apareció y la de mayor frecuencia fue la ascitis en un 3,6 %. Con relación al hepatocarcinoma, se documentaron 14 casos (6,3 %), casi la totalidad de ellos tenían como etiología el VHC. (Figura. 1).

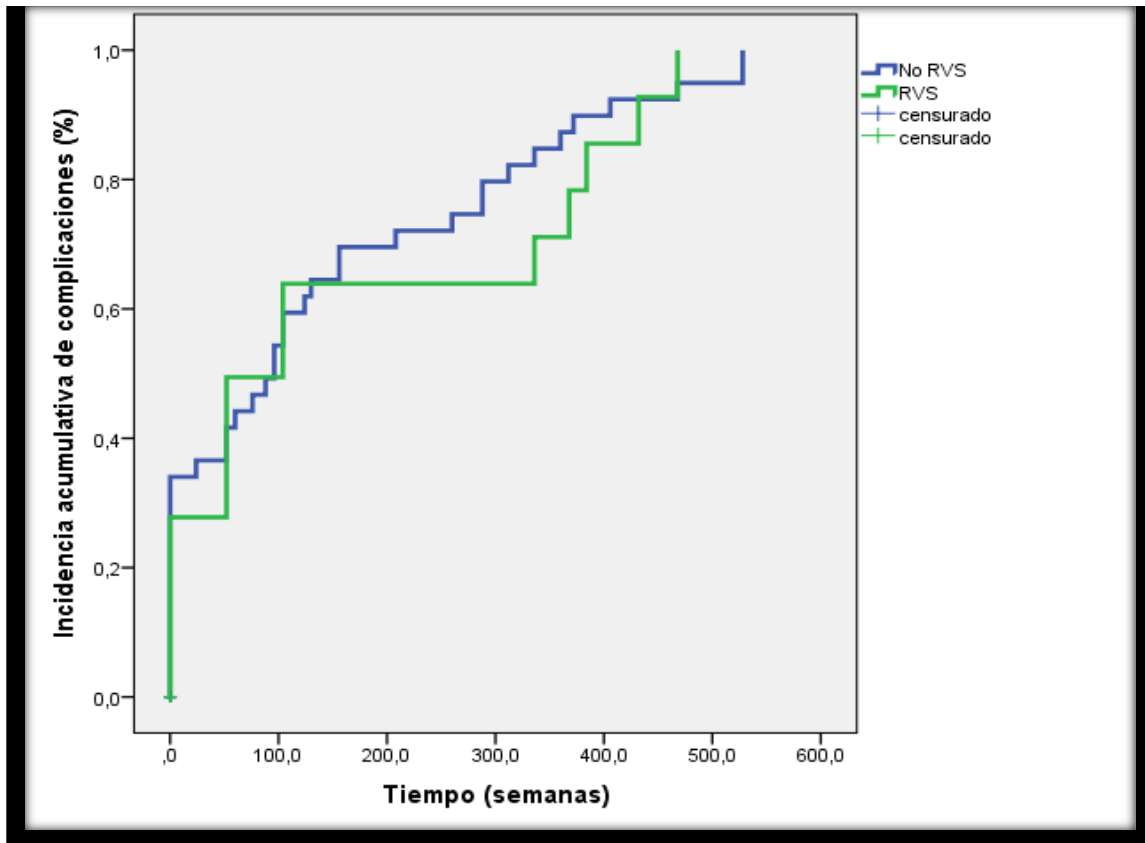


Leyenda: SDA: Sangrado digestivo alto, EH: Encefalopatía hepática, CHC: Carcinoma hepatocelular, PBE: Peritonitis bacteriana espontánea

Fig. 1- Frecuencia de complicaciones en los pacientes con cirrosis hepática. Instituto de Gastroenterología. 2005-2019.

La incidencia acumulativa de complicaciones fue similar entre los pacientes de acuerdo a la supresión o no del factor etiológico según se muestra en la figura 2. ($p= 0.681$).

El análisis por regresión de Cox de los factores asociados a las complicaciones presentadas en los pacientes al recibir tratamiento antiviral reveló que los infectados por el VHC tuvieron 1,5 veces más riesgo de presentar una complicación [HR: 1,51 (IC del 95%:1,03-2,23)]. (Datos no mostrados)



Semanas		52	104	336	368	384	432	468	528	Medianas de seguimiento
Incidencia complicaciones	—	41,7	59,4	98,5	98,5	99,0	99,3	99,5	100	496 (458-533)
%	—	49,4	63,9	71,1	78,3	85,6	92,8	100		468(402-533)

Leyenda: RVS: Respuesta Viral Sostenida, Log Rank (Mantel-Cox): $X^2=0.170$ $p=0.681$

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Fig. 2- Incidencia acumulativa de complicaciones de los pacientes con cirrosis hepática al suprimir el factor etiológico. Instituto de Gastroenterología. 2005-2019.

La supervivencia en una mediana (RIQ) de 10 (402-533) años fue de 53,1 %, de éstos el mayor porcentaje recibieron tratamiento antiviral, $p<0.001$ (Tabla 3). El 67,9 % falleció con mayor porcentaje en el sexo masculino.

Tabla 3. Supervivencia en relación con la administración de tratamiento antiviral en los pacientes con cirrosis hepática de etiología viral periodo 2005-2019. Instituto de Gastroenterología

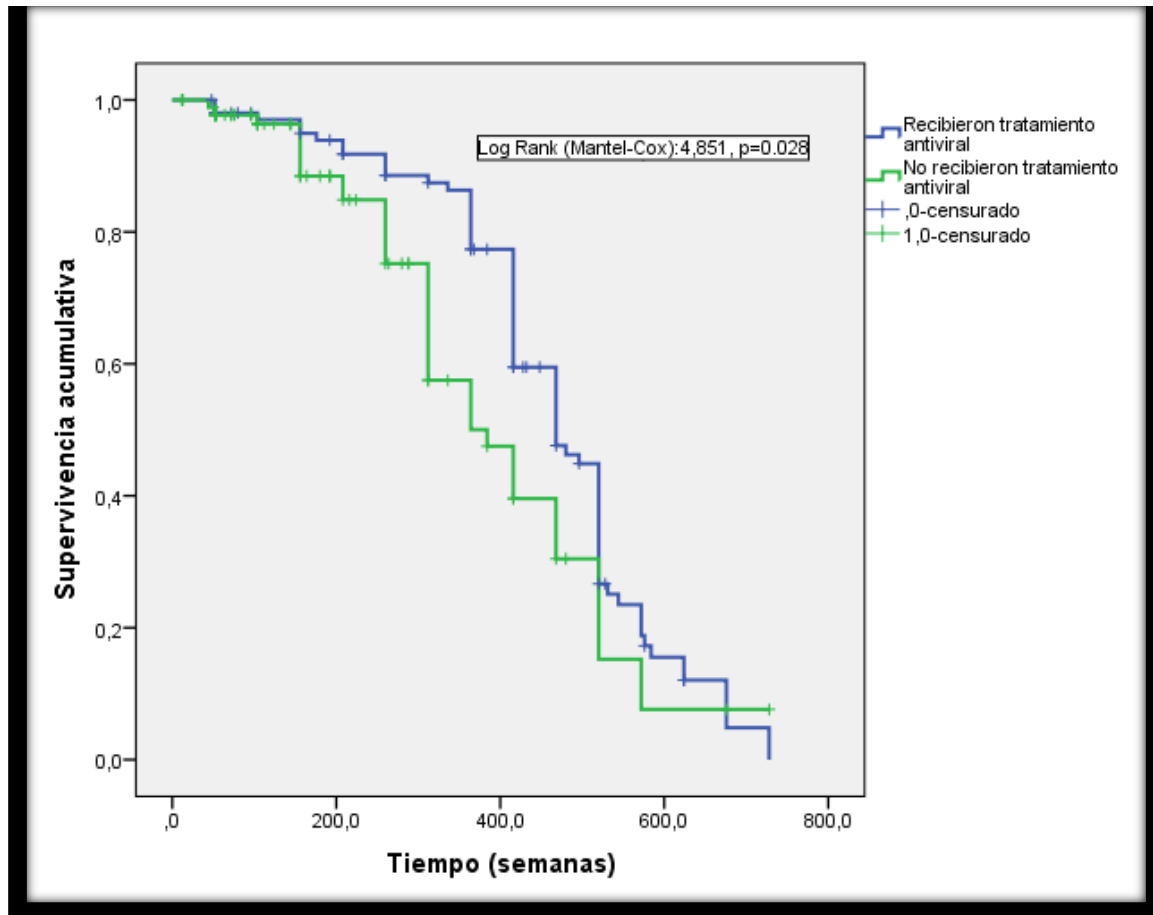
Estado	Recibieron tratamiento antiviral	No recibieron tratamiento antiviral	Total
Vivos	74 (65,4 %)	39 (34,5 %)	113 (53,1 %)
Fallecidos	29 (35,8 %)	52 (64,2 %)	81 (46,9 %)
Total	103	91	194

$\chi^2=16.6$ $p<0.001$

En el análisis por regresión de Cox, el único factor que impactó negativamente en la supervivencia, al recibir tratamiento antiviral, fue la presencia de comorbilidades, HR: 1,52 (IC del 95%:1,00-2,27) ($p=0.039$). (Datos no mostrados).

La supervivencia del grupo que llevó tratamiento antiviral fue mayor respecto al que no recibió esta intervención($p=0.028$). (Fig. 3)

No existió diferencia entre la supervivencia en relación a la supresión del factor etiológico ($p=0.062$). (Datos no mostrados).



Semanas	52	104	156	208	260	520	Mediana (semanas)
Supervivencia	98,0	97,0	94,9	91,8	88,0	26,0	468(409-526)
%	97,7	96,4	88,5	84,8	75,2	15,2	384(300-467)

Fig. 3- Supervivencia de los pacientes con cirrosis hepática al recibir tratamiento antiviral. Instituto de Gastroenterología. 2005-2019.

Discusión

En esta investigación de tipo retrospectiva se evaluó el desarrollo de complicaciones y supervivencia, según la aplicación de algún esquema de tratamiento antiviral y el logro de la supresión del factor etiológico, en la era del tratamiento a base de interferón y lamivudina, en pacientes con diagnóstico de CH de etiología viral que fueron seguidos en práctica clínica real.

De acuerdo a las características basales de la cohorte, se evidenciaron diferencias claves entre los pacientes que llevaron tratamiento antiviral y los que no. Estos

últimos reportaban menores niveles de hemoglobina, albúmina y colesterol (valor de $p=0.001$), así como la presencia de várices esofágicas y gastropatía hipertensiva portal al momento de la decisión terapéutica, lo que impidió el inicio de la terapia antiviral. Al recibir tratamiento antiviral, los pacientes con CH infectados por el VHC presentaron un mayor número de complicaciones y, la presencia de comorbilidades se comportó como un factor de riesgo para una menor supervivencia. No obstante, a pesar de la no respuesta virológica sostenida, éstos pacientes presentaron mayor supervivencia al final de esta investigación.

Las principales limitaciones de este trabajo son las propias de los estudios retrospectivos en los que se trata de coleccionar datos de historias clínicas ya recogidos por otros profesionales, donde los registros pueden no ser sistemáticos, pueden estar duplicados o existir pérdida de datos. Este es el caso del 12,6 % de los pacientes con CH viral en el protocolo de la institución que no pudieron ser incluidos en el estudio. No obstante, para minimizar esta debilidad se utilizó la recolección dual de la información en las historias clínicas con posterior revisión y análisis de los desacuerdos por un experto. Existió muy buena fiabilidad entre los evaluadores.

Aunque este estudio no se centra en el estudio de las causas de cirrosis, llamó la atención que el VHC fue responsable de más del 85 % de los casos evaluados. Esta sigue siendo la principal causa de cirrosis en el mundo, independiente de su reciente tendencia al descenso por el advenimiento de los antivirales de acción directa.^(20,21) En Cuba, existen diferencias entre los reportes y no se disponen de estudios epidemiológicos nacionales que esclarezcan este particular, admitiendo que entre las causas más frecuentes se encuentran el alcohol y el VHC, pero aún queda pendiente determinar cuál es más frecuente o si ambos tienen un comportamiento similar a nivel nacional.^(22,23)

Al evaluar los diferentes tratamientos administrados y la tasa de supresión del factor etiológico, los resultados de esta investigación se corresponden con el de otros estudios científicos, ya que en esta época los tratamientos a base de interferón resultaban en bajas tasas de respuesta.^(24,25) Por otro lado, en los pocos

casos incluidos que llevaron tratamiento con AAD, la supresión del factor etiológico fue del 100%, similar al reportado en la literatura.⁽²⁶⁾ Es de vital importancia reconocer este dato, ya que, el beneficio de suprimir el factor etiológico es trascendental, sobre todo si está ausente un estadio de fibrosis avanzada. Esto representaría una mejoría sustancial en la carga económica que se invierte en estas patologías además de la recuperación en la supervivencia de los pacientes.⁽²⁶⁾

Para el VHB la tasa de respuesta al tratamiento fue mayor en los tratados con tenofovir, el cual, es similar a otros estudios publicados, donde ya se ha establecido que los tratamientos con lamivudina presentan menores tasas de respuesta por la mutación viral que le ha permitido generar altas tasas de resistencia.⁽²⁷⁾

La incidencia de complicaciones no se modificó al recibir intervención terapéutica, independiente de la respuesta o no al tratamiento; sin embargo, existe evidencia de que algunos pacientes con respuesta virológica sostenida presentan disminución en el número de descompensaciones, dando constancia del beneficio de estas terapias.⁽²⁸⁾

En el presente estudio los resultados obedecen a múltiples factores: la mayoría de los pacientes incluidos padecían VHC que, al recibir tratamiento antiviral, desarrollaron mayor número de complicaciones, pudiendo relacionarse al vasto número de eventos adversos que se presentaban con las terapias basadas en interferón.²⁶ Un estudio en Cuba informó la presentación de eventos adversos en el 50% de los pacientes estudiados.⁽²⁹⁾

Es importante destacar que al administrar los tratamientos a base de interferón para el VHC, se presumía que lograr la supresión del factor etiológico de la CH lograría una mejoría clínica, sin embargo, una minoría de los pacientes presentaba respuesta virológica sostenida y el otro porcentaje más bien presentaban descompensaciones asociadas al tratamiento, efectos adversos que impedían el cumplimiento del mismo y por ende no quedaba claro el impacto positivo de estas terapias en el curso clínico de estos pacientes. Muy pocos estudios lograron determinar un impacto positivo de estos tratamientos,⁽²⁴⁾ mientras que los

estudios recientes en los que se evalúan estos parámetros cuando se ha logrado suprimir el factor con antivirales de acción directa, mejora el desenlace.⁽²⁶⁾

En cuanto a la presentación del hepatocarcinoma, se registraron en el estudio catorce casos, de los cuales casi la totalidad padecían infección por VHC y no habían logrado respuesta virológica sostenida, lo que hace pensar que su desarrollo se pudiera asociar con más frecuencia a aquellos pacientes que permanecen con el factor etiológico, aunque se conoce que otros factores deben intervenir el desarrollo del tumor.⁽²¹⁾

Los pacientes que llevaron algún tratamiento antiviral mostraron un porcentaje de supervivencia mayor; sin embargo, ésta fue independiente de la supresión del factor etiológico en este estudio; a pesar de que los pacientes presentaran mayor número de complicaciones asociado a la terapia antiviral. Este dato resulta interesante ya que se conoce que a mayor número de complicaciones menor es la supervivencia.⁽¹³⁾

Sobre este particular nos planteamos los posibles beneficios que puede traer el recibir alguna intervención terapéutica de este tipo, aunque no se logre el objetivo principal de suprimir el factor etiológico. Estudios realizados con esta finalidad han demostrado el efecto antifibrótico que poseen los tratamientos basados en interferón, en estudios in vitro es capaz de incrementar la catabolia del colágeno y disminuir la activación de las células estrelladas, función inmunoreguladora y antiproliferativa.⁽³⁰⁾ Estas bondades del interferón jugarían un papel fundamental en la respuesta inflamatoria que se genera en los pacientes cirróticos, favoreciendo un sistema de defensa apto para combatir las alteraciones de la homeostasis vinculada a este trastorno.⁽³¹⁾

Sin embargo, en un estudio donde todos los pacientes incluidos habían logrado RVS con interferón encontraron que, los pacientes cirróticos continúan la progresión de su enfermedad y el desarrollo de complicaciones que disminuyen su supervivencia,⁽³²⁾ datos que se corresponden con los de ésta investigación.

Por su parte, en los que presentaban alguna comorbilidad asociada, la supervivencia fue menor y los que debutaron con alguna complicación fallecieron en mayor proporción. A pesar de la rigurosidad con la que se lleva el seguimiento multidisciplinario a estos pacientes con comorbilidades, se ha establecido que la

presencia de hipertensión portal clínicamente significativa disminuye la supervivencia.⁽³³⁾

Finalmente, es importante razonar que los pacientes que se incluyen en los estudios de práctica clínica real en países como este suelen diferir de los estudios internacionales en dependencia de la disponibilidad de diferentes parámetros predictivos aprobados a nivel mundial, que permiten un abordaje más certero de la estructura, función y repercusión sistémica de la afectación hepática, por lo que más estudios como éste son necesarios para determinar la realidad que se presenta en los países subdesarrollados.

Conclusión

Basado en los resultados obtenidos en el presente estudio, aunque la supervivencia fue superior en los pacientes que recibieron algún tratamiento antiviral, no se pudo demostrar relación entre la supresión del factor etiológico y la aparición de complicaciones o menor mortalidad de forma general.

Referencias bibliográficas

1. Minor SE, Eliacin I, Kashan S, Whisenant EB. Cirrhosis complications: Keeping them under control [Internet]. Parsippany, NJ, USA: Mdedge.com; Jun 2015 [consultado 30 noviembre 2020]. Disponible en: <https://www.mdedge.com/familymedicine/article/99900/gastroenterology/cirrhosis-complications-keeping-them-under-control>
2. Chen T, Wong R, Wong P, Rollet-Kurhajec K, Alshaalan R, Deschenes M, et al. Occult cirrhosis diagnosed by transient elastography is a frequent and under-monitored clinical entity. Liver Int. 2015;35(10): 2285-2293. DOI: <https://doi.org/10.1111/liv.12802>.
3. Shah A, Amarapurkar D. Natural history of Cirrhosis of Liver after First Decompensation: A Prospective Study in India. J Clin Experimental Hepatol. 2018;8(1):50-57. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2017.06.001>.

4. Fujiyama S, Saitoh S, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N et al. Portal vein thrombosis in liver cirrhosis: incidence, management, and outcome. BMC Gastroenterology. 2017;17(1):112. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12876-017-0668-8>.
5. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. Seminars Liver Dis. 1999;19(4):475-505. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-2007-1007133>.
6. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. J Hepatol. 2019;70(1):151-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.09.014>.
7. World health statistics 2016: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. [Internet]. World Health Organization, Geneva2016[Consultado 28 septiembre 2020]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/206498/1/9789241565264_eng.pdf?ua=1
8. Goldberg D, Ditah IC, Saeian K, Lalehzari M, Aronsohn A, Gorospe EC, et al. Changes in the prevalence of hepatitis C virus infection, nonalcoholic steatohepatitis, and alcoholic liver disease among patients with cirrhosis or liver failure on the waitlist for liver transplantation. Gastroenterology. 2017;152(5):1090-1099. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.01.003>.
9. Tsai M, Chen C, Hu T, Lu S, Lee C, Wang J, et al. Long-term outcomes of hepatitis B virus-related cirrhosis treated with nucleos(t)ide analogs. J Formosan Med Ass. 2017;116(7):512-521. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2016.08.006>.
10. Wong R, Aguilar M, Cheung R, Perumpail R, Harrison S, Younossi Z, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis is the second leading etiology if liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. Gastroenterology. 2015;148(3):547-555. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.11.039>.
11. Dirección de registros médicos y estadísticas de salud. Anuario Estadístico de Salud 2021[Internet]. La Habana: MINSAP; 2021[Consultado10diciembre 2022]. Disponible en: <http://www.sld.cu/sitios/dne/>

12. Vilar E, Sánchez Y, Calzadilla L, Torres A, Martínez Y, Arus E et al. The natural history of compensated HCV-related cirrhosis: A prospective long term study. *J Hepatol.* 2013;58(3):434–444. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.10.023>.
13. Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, Francoz C, Mookerjee R, Trebicka J et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2018;69(2):406-460. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.024>.
14. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology.* 2009;49(4):1335-1374. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.22759>.
15. AASLD-IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C guidance 2018 update: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C virus infection. *Clinical Infect Dis.* 2018;67(10):1477-1492. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciy585>.
16. European Association for The Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017;67(2), 370-398. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.021>.
17. An C, Rakhmonova G, Choi J-Y, Kim M-J. Liver imaging reporting and data system (LI-RADS) version 2014: understanding and application of the diagnostic algorithm. *Clin Molecular Hepatol.* 2016; 22(2):296. DOI: <https://doi.org/10.3350/cmh.2016.0028>.
18. Weissenborn, Karin. Hepatic encephalopathy: definition, clinical grading and diagnostic principles. *Drugs.* 2019;79(1): 5-9. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40265-018-1018-z>.
19. World Medical A. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* 2013;310(20):2191-4. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>.
20. Lorenzo FYM, Ávila MH, González JAG, Sarmiento AM, Montalvo DS, Rodríguez DJ. Relación clínico-evolutiva de pacientes con cirrosis hepática y várices esofágicas tratados con propranolol para la prevención de la hemorragia digestiva. *MediCiego [Internet].* 2017[Consultado 22 septiembre 2021]; 22(S1), 1-

12. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=70810>
21. Castellanos M, López Y, Sánchez Y, Lazo S, Hernández J. Particularidades del carcinoma hepatocelular en los pacientes con cirrosis hepática. Rev Cubana Med [Internet]. 2011[Consultado 22 septiembre 2021];50(1):57-69. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232011000100006
22. Asrani S, Kamath P. Natural History of Cirrhosis. Curr Gastroenterol Rep. 2013;15(2):308. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11894-012-0308-y>.
23. García B, González F, Mateos R, Moreno O. Cirrosis Hepática. Medicine [Internet]. 2012[Consultado 22 octubre 2021]; 11(11):625-630. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541212703591>
24. Bruno, S., Di Marco, V., Iavarone, M., Roffi, L., Crosignani, A., Calvaruso, V., et al. Survival of patients with HCV cirrhosis and sustained virologic response is similar to the general population. J Hepatol. 2016;64(6):1217-1223. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.01.034>.
25. Nahon P, Bourcier V, Layese R, Audureau E, Cagnot C, Marcellin P, et al. Eradication of Hepatitis C Virus Infection in Patients with Cirrhosis Reduces Risk of Liver and Non-Liver Complications. Gastroenterology. 2017;(157):142-156. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.09.009>.
26. Dresch K, Mattos A, Tovo C, Onofrio F, Casagrande L, Feltrin A, et al. Impact Of The Pegylated-Interferon And Ribavirin Therapy On The Treatment-Related Mortality Of Patients With Cirrhosis Due To Hepatitis C Virus. Rev Inst Med Trop São Paulo. 2016;58:37. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1678-9946201658037>.
27. Jang J, Choi J, Kim Y, Yoo J, Woo H, Choi S, et al. Effects of Virologic Response to Treatment on Short- and Long-term Outcomes of Patients With Chronic Hepatitis B Virus Infection and Decompensated Cirrhosis. Clinical Gastroenterol Hepatol. 2018;16(12):1954-1963.e3. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.04.063>.
28. Hallager S, Ladelund S, Christensen P, Skalskøikjær M, Thorup Roegge B, Grønbaek K et al. Liver-related morbidity and mortality in patients with chronic

hepatitis C and cirrhosis with and without sustained virologic response. Clin Epidemiol. 2017;9:501-516. DOI: <https://doi.org/10.2147/CLEP.S132072>.

29. Dorta Z, Castellanos M, Nodarse H, Arus E, Perez F, Gonzalez L. Tolerancia del tratamiento con interferón estándar y ribavirina en pacientes cirróticos por virus de la hepatitis C. Rev cubana med [Internet]. 2010 Jun [Consultado 7Marzo2020]; 49 (2). Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232010000200001Ing=es

30. González MS, Gallegos JF. Interferón alfa y fibrosis hepática en pacientes con daño crónico por el virus de hepatitis C. Rev Gastroenterol Mex [Internet]. 2003[Consultado 7 Marzo 2020];68 (3):239-244. Disponible en:

https://www.researchgate.net/profile/Ma-Gonzalez-Huezo/publication/8936665_Interferon-alpha_and_liver_fibrosis_in_patients_with_chronic_damage_due_to_hepatitis_C_virus/links/5b15d6bc0f7e9bda0ffe02ba/Interferon-alpha-and-liver-fibrosis-in-patients-with-chronic-damage-due-to-hepatitis-C-virus.pdf

31. Hung H, Liao H, Chen S, Tsao S, Lee Y. Maintenance interferon therapy in chronic hepatitis C patients who failed initial antiviral therapy. Medicine. 2019;98(19):e15563. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015563>.

32. Ma Y J, Du LY, Yan L B, Liao J, Cheng X, Xie WW, et al. Long-term follow-up of HCV patients with sustained virological response after treatment with pegylated interferon plus ribavirin. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2021;20(2):137-141. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hbpd.2020.02.004>.

33. Bae J, Sinn DH, Kang W, Gwak GY, Choi MS, Paik YH, et al. Validation of the Baveno VI and the expanded Baveno VI criteria to identify patients who could avoid screening endoscopy. Liver Int. 2018;38(8):1442-1448. DOI: <https://doi.org/10.1111/liv.13732>.

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Marlen Ivon Castellanos Fernández

Curación de datos: Massiel Hilario Díaz, Marlen Ivon Castellanos Fernández, Ana Luisa Torres

Análisis formal de los datos: Massiel Hilario Díaz, Marlen Ivon Castellanos Fernández, Ana Luisa Torres

Investigación: Massiel Hilario Díaz, Marlen Ivon Castellanos Fernández, Ana Luisa Torres

Metodología: Massiel Hilario Díaz, Marlen Ivon Castellanos Fernández, Ana Luisa Torres

Visualización: Massiel Hilario Díaz, Marlen Ivon Castellanos Fernández

Redacción – borrador original: Massiel Hilario Díaz, Marlen Ivon Castellanos Fernández, Enrique Arús Soler y Mirtha Infante Velázquez

Redacción – revisión y edición: Marlen Ivon Castellanos Fernández, Enrique Arús Soler y Mirtha Infante Velázquez