

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E
INVESTIGACIÓN

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE
LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

MEDICIÓN DE PARÁMETROS INDIRECTOS DE HIPERTENSIÓN
PORTAL CON LA ADMINISTRACIÓN DE ATORVASTATINA EN
PACIENTES CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA CHILD-PUGH B Y
C CON INFECCIÓN CRÓNICA POR VIRUS DE HEPATITIS C

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:
DRA. TANIA SANTAMARIA RODELA

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD:
GASTROENTEROLOGÍA

ASESOR DE TESIS:
DRA. MARÍA ANTONIETA XOCHITL GARCÍA SAMPER

NO. DE REGISTRO DE PROTOCOLO:
203.2018

Ciudad Universitaria, Cd. Mx., 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. DANIEL ANTONIO RODRÍGUEZ ARAIZA
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DRA. FLOR MARÍA DE GUADALUPE
ÁVILA FEMATT
JEFE DE ENSEÑANZA MÉDICA

DRA. MARTHA EUNICE RODRÍGUEZ
ARELLANO
JEFE DE INVESTIGACIÓN

DRA. MARÍA ANTONIETA XOCHITL GARCÍA SAMPER
PROFESORA TITULAR Y DIRECTORA DE TESIS

DRA. MARÍA ANTONIETA XOCHITL GARCÍA SAMPER
ASESOR DE TESIS

AGRADECIMIENTOS

A mi familia:

A mi madre, Aurelia Rodela, por ser el pilar fundamental de todo lo que soy, por brindarme su amor, por toda la paciencia que ha tenido para que llegaré este momento. Al señor Saturnino Mayen por ser lo mas cercano a un padre por preocuparse por mi y por ser aliento para seguir esforzándome cada día.

A mis hermanos Sandra, Carlos y Ricardo, por todo el apoyo que me han brindado, a mis sobrinos que están en formación y que en los momentos mas difíciles fueron motivación para seguir adelante.

A Julio, por acompañarme en este recorrido que elegimos, por ser mi orgullo y mi ejemplo que seguir siempre, por todas las aventuras y amor que siempre me brinda

A mis maestros:

A la Dra. Xóchitl García, mi maestra y amiga por la oportunidad de continuar mi formación, por que ya no solo es un sueño el ser Gastroenteróloga, por enseñarme a ser mejor medico y ser humano, por forjarme a dar siempre lo mejor de mi, Gracias infinitas por confiar en mi y permitirme llegar en este momento

A la Dra. Ivette Cortes y al Dr. Oscar Contreras, por de brindarme su conocimiento, tiempo y dedicación, por darme la oportunidad de estar frente a lo mas importante, el paciente, y también por su valiosa amistad.

A mi compañero y amigo

Alonso Grijalva por enseñarme que la amistad hace mas fácil y llevadero el trabajo

Todo este trabajo ha sido posible gracias a ellos.

TABLA DE CONTENIDO

ABREVIATURAS	1
RESUMEN	2
ABSTRACT	3
DEFINICIÓN DEL PROBLEMA	4
ANTECEDENTES	4
JUSTIFICACIÓN	8
HIPÓTESIS.....	8
OBJETIVO GENERAL	8
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	8
MATERIAL Y MÉTODOS	9
RESULTADOS.....	10
DISCUSIÓN	16
CONCLUSIONES	17
ANEXOS.....	18
Anexo 1. Formato de consentimiento informado.....	18
BIBLIOGRAFÍA	22

ABREVIATURAS

MELD: Score for End-Stage Liver Disease

INR: Internacional Normalized Ratio

NO: Oxido nítrico

ET-1: Endotelina 1

ALT: Alanina aminotransferasa

AST: Aspartato aminotrasferasa

CK: Creatin kinasa

Cr: Creatinina

HVPG: Hepatic venous pressure gradient

VHC: Virus de la hepatitis C

FDA: Food and Drug Administration

RESUMEN

Introducción: La cirrosis hepática es una importante causa de morbilidad y, responsable de 2% de la mortalidad mundial. Los factores de riesgo son el consumo excesivo de alcohol, las hepatitis B y C. En México en 2015 la cirrosis representaba la 3ª causa de mortalidad en hombres y la séptima en mujeres. Un estudio en 2013 realizado en el Hospital de Nutrición por el Dr. Aldo Torre estimó que el costo por paciente con cirrosis hepática en el servicio de atención pública para el paciente de acuerdo con la clasificación Child-Pugh, para un paciente C es de \$88,326 pesos; a medida que aumenta la fibrosis hepática aumenta la hipertensión portal y con esta los eventos de descompensación. Las terapias que disminuyen la presión portal están relacionadas de manera directa con una disminución de las descompensaciones hepáticas (encefalopatía hepática, ascitis y sangrado variceal). Se ha comprobado en estudios experimentales que la administración de estatinas mejora la liberación de NO endotelial intrahepático, corroborado con la disminución del gradiente de presión venosa hepática por cateterización de la vena hepática; en este estudio se pretendió demostrar en población derechohabiente de la clínica de Hepatitis de este hospital con insuficiencia hepática moderada a severa secundaria a infección por VHC la efectividad de Atorvastatina en dosis de moderada intensidad que se evaluara con parámetros indirectos de hipertensión portal clínicamente significativa con mediciones basales séricas, radiológicas y por endoscopia.

Objetivo: Evaluar si los parámetros indirectos de hipertensión portal clínicamente significativa, en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a severa secundario a infección crónica por Virus de hepatitis C muestran mejoría comparando parámetros basales y a los 3 meses de administración de Atorvastatina 40 mg vía oral cada 24 hrs.

Material y métodos: Se incluyeron un total de 18 pacientes cirróticos de la clínica de hígado del HR Lic. Adolfo López Mateos que cumplieran los criterios de inclusión del protocolo. recibieron 12 semanas Atorvastatina 40 mg vía oral cada 24 hrs con el objetivo primario demostrar una mejoría en parámetros indirectos de hipertensión portal a 3 meses de seguimiento se realizó ultrasonido doppler hepático con medición de la vena porta, bazo, índice de congestión hepática y pruebas séricas: biometría hemática, pruebas de funcionamiento hepático, CK así como panendoscopia al inicio del estudio y al final a los 3 meses de iniciado el tratamiento.

Resultados: Se encontró diferencia estadísticamente significativa en relación a parámetros indirectos de hipertensión portal en estudios basales y posterior a la intervención con atorvastatina a 3 meses ($p < 0.05$) con impacto en la mortalidad en las escalas de Child-Pugh y MELD ($p < 0.05$).

Conclusión: Los resultados sugieren diferencias significativas después de la administración de 40 mg de atorvastatina a 3 meses de uso con disminución de parámetros indirectos de hipertensión portal.

Palabras clave: Insuficiencia hepática, hipertensión portal, Virus de hepatitis C, Atorvastatina, HPVG, Hepatic venous pressure gradient.

ABSTRACT

Introduction: Liver cirrhosis is an important cause of morbidity and responsible for 2% of global mortality. The risk factors are excessive consumption of alcohol, hepatitis B and C. In Mexico in 2015, cirrhosis was the third cause of mortality in men and seventh in women. A study in 2013 conducted at the Nutrition Hospital by Dr. Aldo Torre estimated that the cost per patient with liver cirrhosis in the public health service for the patient according to the Child-Pugh classification, for a patient C is \$ 88,326 pesos; As liver fibrosis increases, portal hypertension increases with decompensation events. Therapies that decrease portal pressure are directly related to a decrease in hepatic decompensation (hepatic encephalopathy, ascites and variceal bleeding). It has been proven in experimental studies that the administration of statins improves the release of intrahepatic endothelial NO, corroborated with the reduction of the hepatic venous pressure gradient by hepatic vein catheterization; In this study, we tried to demonstrate the effectiveness of Atorvastatin at a moderate intensity dose that was evaluated with indirect parameters of clinically significant portal hypertension with moderate to severe hepatic insufficiency due to HCV infection in this study. basal, radiological and endoscopy.

Objective: To assess whether the indirect parameters of clinically significant portal hypertension in patients with moderate to severe hepatic insufficiency secondary to chronic hepatitis C virus infection show improvement comparing baseline parameters and at 3 months of administration of Atorvastatin 40 mg orally every 24 hrs.

Methods: A total of 18 cirrhotic patients were included from the HR Lic. Adolfo López Mateos liver clinic who met the inclusion criteria of the protocol. 12 weeks Atorvastatin 40 mg orally every 24 hours with the primary objective to demonstrate an improvement in indirect parameters of portal hypertension at 3 months of follow-up, hepatic Doppler ultrasound was performed with measurement of the portal vein, spleen, liver congestion index and serum tests: blood count, liver function tests, CK as well as panendoscopy at the beginning of the study and at the end 3 months after the start of treatment.

Results: A statistically significant difference was found in relation to indirect parameters of portal hypertension in baseline and post-intervention studies with atorvastatin at 3 months ($p < 0.05$) with impact on mortality in the Child-Pugh and MELD scales ($p < 0.05$).

Conclusion: The results suggest significant differences after the administration of 40 mg of atorvastatin at 3 months of use with a decrease in indirect parameters of portal hypertension.

Keywords: Hepatic insufficiency, portal hypertension, Hepatitis C virus, Atorvastatin, HPVG, Hepatic venous pressure gradient.

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

La cirrosis hepática es una importante causa de morbilidad y, responsable de 2% de la mortalidad mundial. Los factores de riesgo son el consumo excesivo de alcohol, las hepatitis B y C. En México en 2015 la cirrosis representaba la 3ª causa de mortalidad en hombres y la séptima en mujeres. Un estudio en 2013 realizado en el Hospital de Nutrición por el Dr. Aldo Torre estimó que el costo por paciente con cirrosis hepática en el servicio de atención pública para el paciente de acuerdo con la clasificación Child-Pugh, para un paciente C es de \$88,326 pesos; a medida que aumenta la fibrosis hepática aumenta la hipertensión portal y con esta los eventos de descompensación; se estima para el año 2030, que el porcentaje de complicaciones por descompensación hepática aumentará un 50%. Las terapias que disminuyen la presión portal están relacionadas de manera directa con una disminución de las descompensaciones hepáticas (encefalopatía hepática, ascitis y sangrado variceal). Se ha comprobado en estudios experimentales que la administración de estatinas mejora la liberación de NO endotelial intrahepático, corroborado con la disminución del gradiente de presión venosa hepática por cateterización de la vena hepática; en este estudio se pretendió demostrar en población derechohabiente de la clínica de Hepatitis de este hospital con insuficiencia hepática moderada a severa secundaria a infección por VHC la efectividad de Atorvastatina en dosis de moderada intensidad que se evaluara con parámetros indirectos de hipertensión portal clínicamente significativa con mediciones basales séricas, radiológicas y por endoscopia.

ANTECEDENTES

La cirrosis hepática es una importante causa de morbilidad y responsable del 2% de la mortalidad mundial, los factores de riesgo son el consumo excesivo de alcohol, las hepatitis B y C. En México la cirrosis en 2015 representaba la 3ª causa de mortalidad en hombres y la séptima en mujeres. Los genotipos que predominan son el 1a y el 1b, con una menor proporción el 2a y 3b. Para el 2030 el número de infecciones virales detectadas disminuirá en un 30%, mientras que el número de carcinomas hepatocelulares aumentará a casi un 55%; así como el porcentaje de mortalidad hepática y el número de casos de cirrosis descompensada condicionadas por: ascitis, encefalopatía hepática, hemorragia variceal y carcinoma hepatocelular, para su diagnóstico se requieren diferentes procedimientos, más el costo de consultas, estancias hospitalarias y el gasto de medicamentos. Un estudio estimó por lo tanto que el costo por paciente con cirrosis hepática en el servicio de atención pública es para el paciente con clasificación Child-Pugh A de 12,742 pesos anuales, para el paciente Child-Pugh B de 39,300 pesos anuales y para un paciente Child-Pugh C de 88,326 pesos. (1)

La presencia de descompensación es directamente proporcional a los marcadores de severidad de la enfermedad hepática con mediciones

bioquímicas (Albúmina, INR, bilirrubina) y escalas pronósticas (MELD, Child-Pugh). La enfermedad cardiovascular también se ha visto incrementada en los pacientes con enfermedad hepática crónica con una prevalencia de enfermedad arterial coronaria del 20% en comparación con el 12% en la población general, se ha demostrado en más del 26% de los pacientes sin enfermedad arterial coronaria preexistente que se someten a una evaluación para trasplante hepático se encuentra que tienen estenosis arterial coronaria de moderada a severa y esto impacta con un incremento en la morbi-mortalidad en paciente con enfermedad hepática crónica.(2) En la fisiopatología de la hepatopatía crónica donde las especies reactivas de oxígeno producidas por los hepatocitos dañados, células de Kupffer y células endoteliales presentan un rol importante en la respuesta fibrogénica ya que las células estrelladas aumentan la producción de colágeno tipo 2 y su transición hacia miofibroblastos que condiciona un aumento en la resistencia intrahepática. (3) Lo anteriormente mencionado como un factor puramente mecánico, sin embargo también se presentan cambios hemodinámicos de la circulación hepática que contribuyen al aumento de la resistencia hepática con alteración de la respuesta a estímulos vasodilatadores que está determinado por cambios en el radio del vaso, de forma que reducciones del radio causan incrementos prominentes de la resistencia y se estima que estos cambios vasoactivos son responsables de un 10-30% de aumento de la resistencia portal en cirrosis (4) que si bien una disminución alrededor del 20% del gradiente de presión venoso hepático se relaciona con mejores resultados en pacientes con hipertensión portal por eventos de descompensación (ascitis, encefalopatía hepática y sangrado de tubo digestivo alto variceal) (5). A nivel intrahepático los cambios hemodinámicos están relacionados con un descenso en la producción de NO y un incremento en la producción de ET-1, donde en modelos experimentales de cirrosis se ha observado un incremento de la producción de la proteína inhibidora de eNOS caveolina 1, otra vía por la que se encuentra disminución de NO por la eNOS es la reducción de la concentración de la fosforilación de proteína cinasa B (ATK) de la eNOS y la regulación de que inhibe la proteína cinasa de receptores acoplados a proteína G con el resultado final disminución de la disponibilidad de NO permitirá el desarrollo de células estrelladas activadas con características miofibroblásticas para contraer los sinusoides hepáticos con un aumento de la presión portal, los estudios experimentales indican que las Estatinas pueden activar eNOS en el Hígado y de este modo reducir la presión portal. La atorvastatina activa el NO por vía proteína cinasa G e inhibe la cinasa RhoA/Rho con disminución de la resistencia hepática en modelos animales en cirrosis hepática (6), el efecto protector de las estatinas en la enfermedad hepática crónica no solo es por el incremento de la disponibilidad de NO, sino también por la vaso protección endotelial y a la activación de las células estrelladas por regulación del endotelio hepático (7). La hipertensión portal con un incremento de la presión venosa hepática de más de 10mmHg tiene complicaciones relacionadas con la descompensación hepática (ascitis, encefalopatía hepática, formación de varices esofágicas) con riesgo de sangrado variceal con elevaciones más de 12mmHg del HVPG para prevención de sangrado se utilizan

los betabloqueadores no selectivos, sin embargo solo el 30 al 40% de los pacientes responden hemodinámicamente, 15% tiene contraindicaciones para estos medicamentos y 15% no los toleran, fisiopatológicamente relacionado con la no disponibilidad de NO por disfunción endotelial con la posibilidad de nuevos objetivos terapéuticos como las estatinas. En estudio prospectivo aleatorizado triple ciego realizado a 3 meses, 14 pacientes tratados con simvastatina 40mg/día comparado con 20 pacientes del grupo placebo demostraron una disminución significativa de la presión portal el grupo tratado con estatinas; con efectos más evidentes en pacientes con hipertensión portal severa, ninguno de los pacientes mostraron incremento de las aminotransferasas y la hepatotoxicidad en cirróticos, no parece ser más alta que en la población general y no debería ser una preocupación importante, incluso tenían una discreta mejoría en el puntaje Child-Pugh, modestas variaciones en el TP, albumina y niveles de bilirrubina que podrían explicarse con mejoría en la función hepática, los principales efectos adversos vistos en un paciente respectivamente; diarrea, mialgias, dolor torácico y epistaxis (8). Las estatinas como agentes que disminuyen los lípidos son prescritos para disminuir el riesgo de enfermedad cardiovascular, que además hoy en día han ganado atención respecto a sus efectos antiproliferativos y anti-neoplásicos (2) en metaanálisis las estatinas se han asociado con una disminución del riesgo de carcinoma hepatocelular e incluso consideradas como tratamiento coadyuvante en pacientes con hepatocarcinoma (9,10). Se ha mostrado un beneficio de las estatinas en reducción de la hipertensión portal en cirrosis por incremento en las concentraciones intrahepática de óxido nítrico en el estudio realizado en España por Juan G. Abraldes y cols realizado en 30 pacientes donde se demostró que la simvastatina mejora la generación de NO y la disfunción endotelial a quienes se les administro este medicamento a dosis de 40mg/día con mediciones basales del HVPG >12mmHg mediante cateterización de la vena hepática basales y un mes posterior al inicio de tratamiento comparado con un grupo placebo, con una disminución significativa de más del 10% del HVPG en 40% de los sujetos estudiados, con impacto en protección en riesgo de sangrado variceal sin efectos sistémicos hemodinámicos, con efectos aditivos en aquellos pacientes que usaban betabloqueadores adrenérgicos mismos cambios que no fueron observados en el grupo placebo, con excelente perfil de seguridad de uso de estatinas en pacientes cirróticos.(11) La hepatotoxicidad por los inhibidores de la 3-hidroxy-2metil-glutaril coenzima A aún permanece controversial en estudio multicentrico doble ciego con grupo placebo y control a quienes se le administraron dosis de pravastatina 80 mg con enfermedad hepática crónica compensada con niveles mayores o iguales a 100mg/dl de LDL y triglicéridos menores de 400mg/dl, con evaluación de seguridad tras la administración de estatinas durante 36 semanas a 630 pacientes con etiologías de hepatopatía: enfermedad hepática grasa no alcohólica (64%), hepatitis crónica por virus C (23%) su administración fue segura y bien tolerada, pacientes con niveles de ALT basales normales solo 1% desarrollo elevaciones de aminotransferasas mas de 3 veces el límite superior a la normalidad que no fue significativamente diferente a quienes recibieron placebo (12). En ensayos clínicos de pravastatina

también se incluyeron sujetos con elevación de ALT hasta 3 veces el LSN basal y no demostró elevaciones excesivas de ALT para pravastatina en comparación con placebo estas elevaciones regresan a niveles basales a pesar de la administración continua del fármaco (5% versus 7.3% respectivamente). (13) Se propone que los incrementos de ALT se relacionan con necrosis centrolobulillar como resultado de una acción farmacológica exagerada que depleta la síntesis de ácido mevalonica. (14) En metaanálisis que incluyo a 400 pacientes en donde se demostró que la administración de pravastatina, atorvastatina, lovastatina y simvastatina a dosis bajas y moderadas no fueron asociadas a riesgo significativo con elevación de aminotransferasas, no está clara la verdadera hepatotoxicidad de atorvastatina. (15) Estudios retrospectivos en pacientes con elevaciones basales de ALT han probado la seguridad de las estatinas en individuos con enfermedad hepática de base. Chalasani y cols con un revisión de información con elevaciones basales de ALT en pacientes en su mayoría con enfermedad hepática grasa no alcohólica indica que varias estatinas principalmente atorvastatina, simvastatina y lovastatina no tienen un significativo incremento de ALT a más de 10 veces el límite superior a la normalidad, o aumento de bilirrubina sérica por encima de 3mg/dl o causar interrupciones entre pacientes con hipercolesterolemia con enfermedad hepática crónica con ALT basal elevada que reciben estatinas en comparación con elevaciones de ALT en pacientes sin uso de estatinas. (16) Las estatinas se relacionan con efecto adverso Rabdmiolisis donde la Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System database reporta de 0.3 a 13.5 casos por cada 1,000,000 de prescripciones y esto se relaciona con factores predisponentes como: fragilidad, bajo índice de masa muscular, edad avanzada, género femenino, hipotiroidismo, hipertensión, polifarmacia, alcohol o abuso de drogas (17). Los ensayos clínicos mencionados de este efecto en los pacientes con insuficiencia hepática no se han reportado, sin embargo, si elevaciones de más de 10 veces el límite superior a la normalidad que son indicación clara de su suspensión.

En estudio de cohorte retrospectivo que evaluó a 81 pacientes con cirrosis hepática probada por biopsia hepática usuarios con un promedio de uso de estatina de 3 meses en un periodo de 1988 a 2011, las estatinas prescritas fueron simvastatina, atorvastatina, rosuvastatina, pravastatina, lovastatina y fluvastatina, con Simvastatina mas empleada en un 49.4% seguida de atorvastatina en un 29.6%, pacientes con etiologías diversas de enfermedad hepática crónica de etiología viral, metabólica, autoinmune con 70% Child-Pugh A, B y C con un 29%, se demostró una reducción en la mortalidad por cualquier causa en pacientes con cirrosis tratados con estatinas así como eventos de descompensación comparados con el grupo control, estos hallazgos soportan el uso de las estatinas en pacientes con cirrosis y determinar descompensación clínica en estos pacientes por el alto riesgo de muerte, son necesarios más estudios prospectivos para validar el rol de las estatinas en el manejo de la cirrosis. (18)

JUSTIFICACIÓN

En México la cirrosis hepática descompensada es un problema de salud pública que afecta comúnmente a la población en edad reproductiva y se estima que para el año 2030 el número de carcinomas hepatocelulares causado por el VHC aumente a 55 %. Se carece de información respecto a la población Mexicana en relación a la mejoría de parámetros indirectos de hipertensión portal que se han objetivado mediante estudios prospectivos experimentales con la administración de estatinas con disminución significativa del gradiente de presión venosa hepático medido por cateterización de la vena hepática y esta disminución se relaciona con impacto en la disminución en la aparición de eventos de descompensación de Insuficiencia hepática; por lo que la medición de parámetros indirectos de hipertensión portal basales séricos, radiológicos y endoscópicos y al final de la intervención se demostrará mejoría en la presión portal con la administración de Atorvastatina a dosis de 40 mg vía oral cada 24 hrs por tres meses y se demostrará el beneficio de la utilización de estos fármacos en disminución de la progresión de la enfermedad hepática con menos eventos de descompensación así como proporcionar un tratamiento aditivo para disminuir la hipertensión portal en pacientes con hepatopatía crónica de moderada a severa y establecer la seguridad de la administración de estatinas en pacientes con enfermedad hepática que finalmente se traducirán en menos eventos de descompensación relacionados con el aumento de la presión portal como sangrado de tubo digestivo variceal, ascitis y encefalopatía hepática y de manera indirecta con mejoría de las escalas pronosticas en pacientes con insuficiencia hepática.

HIPÓTESIS

Los pacientes con insuficiencia hepática con un Child-Pugh de 7 a 10 puntos con infección crónica por virus de hepatitis C tratados con Atorvastatina a una dosis de moderada intensidad de 40 mg al día por tres meses mejoran en los parámetros indirectos de hipertensión portal

OBJETIVO GENERAL

Evaluar los parámetros indirectos de hipertensión portal en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a severa secundario a infección crónica por Virus de hepatitis C basales y a los 3 meses de administración de Atorvastatina 40 mg vía oral cada 24 hrs.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Identificar los posibles candidatos al estudio en la clínica de Hepatitis del Hospital Reg. Lic. Adolfo López Mateos

Realizar mediciones basales: pruebas séricas: Biometría hemática, pruebas de funcionamiento hepático, niveles de CK, Cr y Na, pruebas radiológicas: Doppler hepático y Panendoscopia, puntaje de escalas pronósticas Child-Pugh y Meld.

Realizar pruebas de funcionamiento hepático cada dos semanas en el primer mes y posteriormente cada mes por dos meses, para descartar riesgo hepático. Medir niveles de CK para descartar riesgo de miopatía.

Demostrar que el riesgo de miopatía no es mayor en comparación con la población general con vigilancia en los niveles séricos de CK no mayores de 5 veces el LSN cada dos semanas en el primer mes y posteriormente cada mes por dos meses.

Evaluar el puntaje en escalas pronósticas Child-Pugh y Meld basales y al término de la intervención con Atorvastatina en 3 meses.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de intervención, cuasi experimental, antes y después, con muestreo por conveniencia, financiado con presupuesto institucional del ISSSTE, se incluyeron 18 pacientes de ambos géneros, con diagnóstico de insuficiencia hepática compensada con puntaje de Child- Pugh 7 a 10 puntos secundario a infección crónica por Virus de Hepatitis C, en seguimiento por el servicio de gastroenterología en la Clínica de Hepatitis del Hospital Regional ISSSTE Licenciado Adolfo López Mateos, los cuales fueron captados en el periodo de mayo 2018 a septiembre 2018, siendo la participación voluntaria y anónima, todos ellos firmando consentimiento informado, aprobado por el comité de investigación y bioética, y en acuerdo con los principios de la declaración de Helsinki (Anexo 1). Los criterios de inclusión fueron pacientes de 45 a 75 años con insuficiencia hepática compensada con puntuación de Child Pugh 7-10 puntos con infección crónica por Virus de Hepatitis C, con ausencia de descompensación de hepatopatía como ascitis, encefalopatía y sangrado variceal en los últimos 3 meses, que cuentan criterios indirectos de Hipertensión portal con plaquetas menores de $150 \times 10^3/\mu\text{L}$, índice de congestión hepática mayor de 0.12cm/seg, esplenomegalia $>$ de 300cc y diámetro de la vena porta $>$ 12mm por Ultrasonido Doppler, varices esofágicas pequeñas o grandes de Baveno en mm mediante endoscopia que estén bajo tratamiento con propranolol profiláctico para sangrado variceal, con niveles de aminotransferasas no más de 2 veces el límite superior a la normalidad en U/L, niveles normales de CK ($<$ 174 U/L). Los criterios de exclusión fueron pacientes menores de 45 años y mayores de 75 años, con hepatopatía crónica sin datos de hipertensión portal clínicamente significativa, que no tuvieran tratamiento betabloqueador, con diagnóstico de carcinoma hepatocelular, enfermedad tromboembólica portal, que tuvieran elevación de aminotransferasas mas de 3 veces el límite superior a la normalidad bilirrubina $>$ 1.5mg/dl, que estuvieran bajo tratamiento hipolipemiente

con estatinas en los últimos 3 meses, con una puntuación Child-Pugh mas de 10 puntos descompensados, con lesión renal con creatinina mayor de 1.5mg/dl, que tengan niveles de CK >174U/L y comorbilidades como hipotiroidismo, hipertensión arterial , abuso de alcohol y drogas e hipersensibilidad a las estatinas. Los criterios de eliminación fueron pacientes que omitieron la ingesta de Atorvastatina por más de 72 hrs, que presentaron efectos adversos: con elevación de aminotransferasas más de 3 veces el basal, aumento de la bilirrubina más de 1.5mg/dl, que presentaron elevación más de 5 veces del basal los niveles de CK, y p acientes que presentaron evento de descompensación hepática en el transcurso del estudio (ascitis, encefalopatía hepática y sangrado de tubo digestivo variceal)

A los pacientes incluidos fueron vigilados regularmente en la Clínica de Hepatitis al inicio del tratamiento con Atorvastatina a dosis de 40 mg vía oral cada 24 horas, con toma de muestras de sangre con realización de Biometría Hemática, Pruebas de funcionamiento hepático, niveles séricos de CK, ultrasonografía doppler color hepático, panendoscopia al inicio y a las 12 semanas de terminado el tratamiento, realizados en los servicios de laboratorio, radiología y endoscopia del hospital.

Para el análisis y realización de gráficas se utilizó el programa SPSS versión 24.0 (IBM, EE. UU.). Los datos se probaron para normalidad utilizando el test de Shapiro-Wilk, así como mediciones de curtosis y asimetría. Para el análisis de significancia ($p < 0.05$) del grupo antes y después se utilizo la prueba de rangos de Wilcoxon, en los datos con distribución anormal, y T de Student para aquellos con distribución normal.

RESULTADOS

El presente estudio se compone de una muestra de 18 (100%) pacientes, de los cuales 13 (72%) son mujeres y 5 (28%) son hombres. Con respecto a la edad se obtuvo una media de Previo a la administración de Atorvastatina 40 mg, se estadió a los pacientes de acuerdo al puntaje Child-Pugh y MELD con respecto a la clasificación de MELD se dividió en dos grupos aquellos con puntajes mayores de 20 o menores de 20. (Gráfico 1 y 2).

Se tomaron pruebas de laboratorio, ultrasonido doppler y panendoscopia antes y 3 meses después de la administración de 40 mg de atorvastatina. Se emplearon pruebas paramétricas y no paramétricas (t de student y Shapiro-Wilk) de acuerdo a la distribución de la diferencial de las variables. Los resultados son los que se muestran en la tabla 1.

Se reestadió a los pacientes de acuerdo al puntaje de Child-Pugh y MELD a 3 meses al final de la intervención, mostrando significancia estadística (Gráficos 3,4 y 5)

Las variables que tuvieron un resultado estadísticamente significativo con la intervención fueron albumina, ALT, bilirrubina, CK, INR, plaquetas, tamaño del bazo, índice de congestión, vena porta y el tamaño de várices ($p < 0.05$). En relación a las variables que no se modificaron con la intervención fueron creatinina, sodio y AST ($p > 0.05$).

□

Gráfico 1 Child-Pugh y género previo a la administración de Atorvastatina

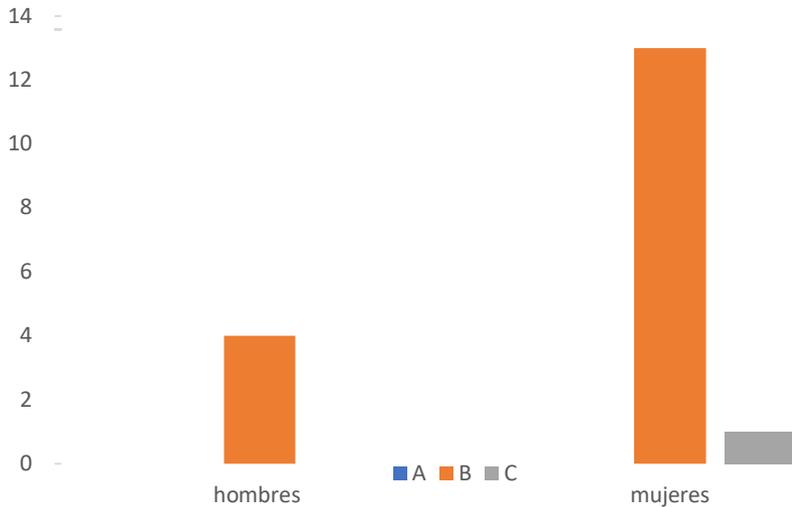


Gráfico 2 MELD y género previo a la administración de Atorvastatina

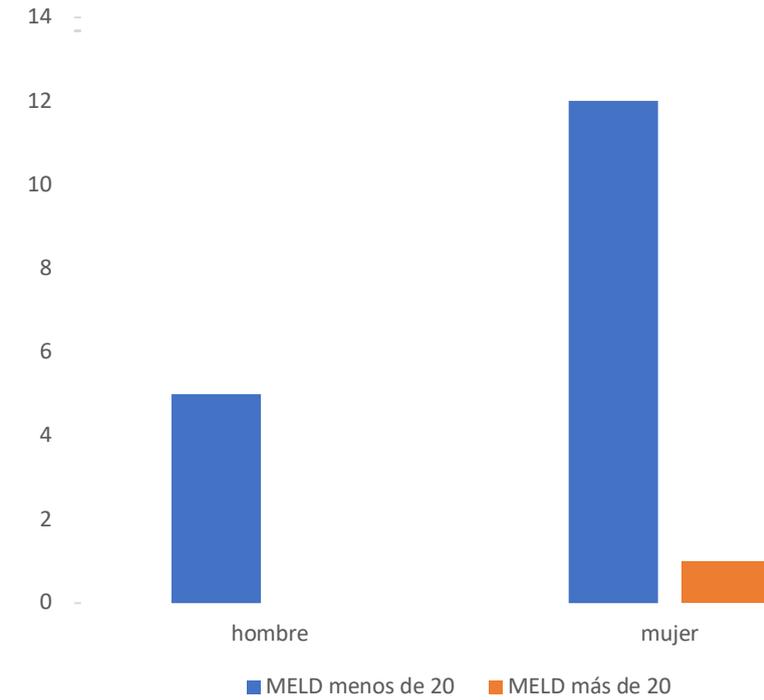


Tabla 1 Resultados de estudios basales y post tratamiento

CATEGORÍA	Basal n=18 (100)				Post tratamiento n=18 (100)				p<0.05
LABORATORIO	Mínimo	Máximo	Mediana	DS	Mínimo	Máximo	Media	DS	
Albumina (gr/dl)*	2.2	4.3	3.1	0.44	2.7	4.2	3.3	0.37	0.006
ALT (UI)	21	103	47.56	20.09	32	106	49.8	18.21	0.07
AST (UI)	30	113	64.7	23.55	36	115	62.89	20.61	0.40
Bilirrubina (mg/dl)	0.63	3.1	1.65	0.69	0.62	2.8	1.51	0.58	0.002
Creatinina (mg/dl)	0.5	1.5	0.82	0.20	0.6	1.3	0.80	0.16	0.57
CK (mg/dl)	26	96	61.5	20.8	42	102	68.5	17.1	0.04
INR*	1.1	5.3	1.57	0.94	1.10	4.3	1.45	0.72	0.002
Plaquetas (x10 ³ /ul)	34	145	96.2	31.06	43	159	106	31.96	0.002
Sodio (meq/l)	135	145	139.2	3.00	136	140	138	1.66	0.11
ULTRASONIDO									
Bazo (cc)*	300	430	368	38.85	288	400	350.78	36.6	0.001
índice de congestión (cm/seg)	0.18	0.48	0.33	0.10	0.16	0.39	0.26	0.89	0.00
Vena porta (mm)*	13	16	13.7	0.89	12	15	13.0	0.80	0.001
ENDOSCOPIA									
Várices (mm)*	3	5	3.56	0.92	0	3	1.8	1.5	0.004
CLASIFICACIÓN									
Child-Pugh (puntos)*	7	10	7.6	0.84	6	8	7	0.76	0.006
MELD (puntos)*	8	26	13.06	3.87	8	23	12.1	3.3	0.002

*distribución anormal, se utilizó prueba de los rangos con signo de Wilcoxon

**distribución normal, se utilizó T de Student

Gráfico 3 Child-Pugh y género post-intervención

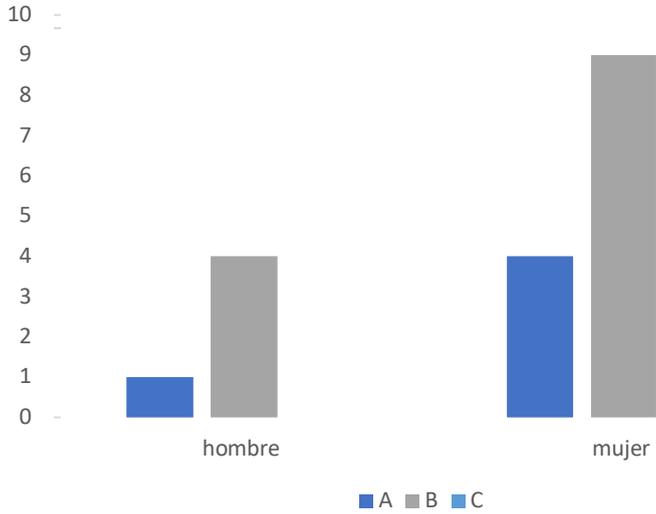
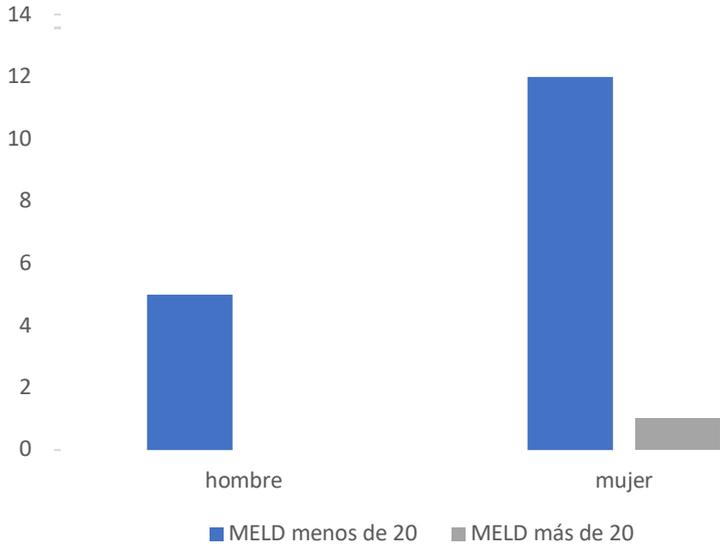
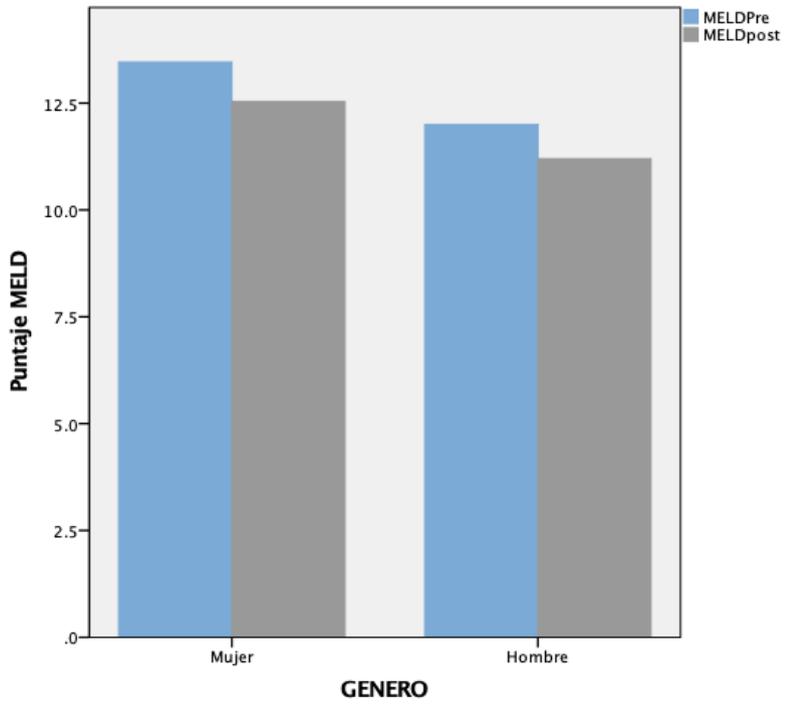


Gráfico 4 MELD y género post intervención





DISCUSIÓN

Las manifestaciones clínicas de la cirrosis hepática dependen del grado de hipertensión portal y esta es responsable de las principales complicaciones de la enfermedad, con aumento de la mortalidad, impacto en la calidad de vida de los pacientes así como un incremento en el costo en salud en su atención, como se muestra en el estudio el costo promedio anual en la atención médica en pacientes con Child-Pugh A fue de \$ 12 742.00 comparado con Child-Pugh B \$ 39,300.00 y en C \$ 89 326.00 pesos mexicanos.

En estudios previos la administración de estatinas para disminuir la presión portal se ha realizado mediante la cateterización de la vena hepática, demostrando resultados estadísticamente significativos ($p=0.036$) con la administración de simvastatina por 3 meses (Pollo-Flores P et al. 2015). Este estudio se realizó para conocer si estos resultados mediante parámetros indirectos de hipertensión portal mostraban cambio posterior a la intervención con 3 meses de tratamiento con atorvastatina 40 mg cada 24 horas, que son dosis de moderada intensidad que se han utilizado en estudios previos (Pollo-Flores P et al. 2015; Sehrish Kamal et al. 2017; Abraldes et al. 2009).

La carencia de medicamentos antifibróticos que evitan la progresión de la hepatopatía y de manera indirecta evitan el incremento de la presión portal, pone en manifiesto la utilidad de las estatinas con este fin, en estudios previos (Abraldes et al. 2009) se utilizaron dosis de moderada intensidad con simvastatina por 3 meses, los resultados fueron una disminución del HVPG sin efectos deletéreos hemodinámicos, independientemente si los pacientes recibían betabloqueadores adrenérgicos ($p=0.013$), demostrando un efecto aditivo de estos últimos y mejoría en la perfusión hepática. Resultados similares a los obtenidos en el presente estudio con significancia estadística en parámetros indirectos de hipertensión portal como la albumina, ALT, bilirrubina, INR, plaquetas, tamaño del bazo, índice de congestión, vena porta y el tamaño de várices que se correlaciona con pruebas de fácil acceso a los resultados realizados mediante estudios invasivos como HVPG. Las variables que no mostraron beneficio con la intervención fueron creatinina, sodio y AST que, si bien su alteración se correlaciona con la progresión de la enfermedad hepática y con un peor pronóstico, por lo que las escalas de mortalidad Child-Pugh y MELD tuvieron un resultado estadísticamente significativo en relación a las mediciones basales y a los 3 meses después de la intervención.

Aunque la muestra de este estudio no permite asumir una recomendación fuerte, sugiere que podría ser un beneficio en los pacientes con hipertensión portal clínicamente significativa, con un efecto aditivo al betabloqueo adrenérgico que impacta en disminución de la mortalidad y eventos de descompensación.

Durante el estudio y seguimiento de los pacientes solo uno de ellos presento sangrado de tubo digestivo alto sin embargo la etiología no tuvo relación con la descompensación de la hepatopatía por lo que pudo continuar el seguimiento. Este estudio refuerza los resultados obtenidos en otros grupos en relación al uso de las estatinas en la enfermedad hepática crónica, ningún paciente incremento los niveles de aminotrasferasas y de CK para decidir discontinuar la administración de estatinas, sin embargo, se obtuvo un resultado diferente con el empleo del medicamento por lo que consideramos su uso con precaución y vigilancia estrecha.

CONCLUSIONES

Los resultados del presente estudio sugieren diferencias significativas post tratamiento con atorvastatina que impactan en mortalidad con mejoría en las puntuaciones de Child-Pugh y MELD. Sin embargo, por el tamaño de la muestra, no permite hacer aseveraciones fuertes para la recomendación del uso de estatinas en pacientes con hipertensión portal clínicamente significativa, podría ser de utilidad el seguimiento de la muestra para valorar los efectos más allá de los 3 meses de intervención y para demostrar de manera directa esta disminución del HVPG mediante la cateterización de la vena hepática para correlacionar los resultados de este estudio.

ANEXOS

Anexo 1. Formato de consentimiento informado.

Servicio de Gastroenterología del Hospital Lic. Adolfo López Mateos

Nombre del estudio: Medición de parámetros indirectos de hipertensión portal con la administración de atorvastatina en pacientes con insuficiencia hepática Child-Pugh B y C con infección crónica por virus de hepatitis C

El Servicio de Gastroenterología lo invitamos a participar en este estudio, por favor lea la información que le proporcionamos y haga las preguntas que desee antes de decidir si desea o no participar.

Justificación: La disminución de la presión portal en Hígados con cirrosis se relaciona con menos eventos que repercuten en la calidad de vida como sangrado gastrointestinal (por ruptura de varices en el esófago), acumulación de líquido abdominal (ascitis) o alteraciones neurológicas (encefalopatía hepática).

Objetivo de la investigación: Tiene como propósito evaluar la utilidad de administración de Atorvastatina para mejorar la hipertensión portal y aumentar la calidad de vida de los pacientes con insuficiencia hepática.

Procedimientos:

Si usted acepta participar el procedimiento será el siguiente:

- 1) En la primera consulta se le realizará una entrevista, exploración física y se le entregaran solicitudes para la realización de pruebas de laboratorio y rayos X que evalúen el estado actual de su hígado.
- 2) En una segunda consulta, se revisarán los resultados de laboratorio y se le brindara tratamiento con atorvastatina 40 mg al día por tres meses.
- 3) Cada 2 semanas el primer mes y después cada mes por dos meses se le tomará una muestra de sangre del brazo para la realización de los siguientes estudios: biometría hemática, pruebas de función hepática, creatinina y CK, para vigilancia de su estado de salud. Se deberá presentar a la toma de muestra con 8 horas de ayuno.
- 4) Se le realizará un ultrasonido abdominal y endoscopia al inicio del tratamiento y a los tres meses, se deberá presentar con 8 horas de ayuno para la realización de estos estudios.
- 5) Se programarán citas para revisión de estudios de laboratorio cada 15 días el primer mes y los últimos dos meses cada mes.

Posibles riesgos y molestias

Las molestias o riesgos asociados con los procedimientos de evolución clínica (exploración física) no ocasiona dolor y ningún otro riesgo; con relación a la toma de muestra son molestias mínimas en el sitio de punción o un moretón.

El ultrasonido de abdomen no provoca ningún dolor o molestia, únicamente consiste en ver el hígado por medio de un aparato que trabaja con sonido y se logra ver la imagen del hígado, vasos sanguíneos y Bazo.

El estudio endoscópico, es un procedimiento invasivo para valorar la presencia de varices en el esófago mediante una cámara que se introduce por la boca, con aplicación de anestesia local, durante el procedimiento puede manifestar sensación nauseosa y arqueo.

La administración del fármaco Atorvastatina podría ocasionar el aumento de Creatin Kinasa y enzimas hepáticas por inflamación severa muscular, efecto adverso que se ha observado en 0.3 a 1.6 casos por cada 1000,000 personas.

Beneficios que recibirá al participar en el estudio:

No recibirá un pago por su participación, no realizará gastos por la realización de las pruebas.

- 1) Las pruebas que realicemos le proporcionaran información sobre su estado de salud
- 2) Se le ofrecerá un tratamiento que tendrá estricta supervisión, que pudiera contemplarse para agregar en pacientes con enfermedad hepática avanzada y mejorar la calidad de vida, así como brindará información acerca de la seguridad de este grupo de medicamentos en pacientes con enfermedad hepática.
- 3) Durante el transcurso del estudio, le informaremos de cualquier hallazgo nuevo que sea importante para la decisión de continuar en este estudio, por ejemplo, si hay cambios en los riesgos o beneficios por su participación, o alternativas de tratamiento que pudieran cambiar su opinión sobre su participación en este estudio.

Participación o retiro

Su participación es completamente voluntaria, y si decide no participar, no afectara su relación dentro del servicio de Gastroenterología. Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, informando o no las razones de su decisión, la cual será respetada y no modificara de ninguna manera los beneficios que usted tiene como derechohabiente. Para los fines de esta investigación solo utilizaremos la información que usted nos brindó desde el momento que acepto participar hasta el momento en el cual nos haga saber que ya no desea participar.

Privacidad y confidencialidad

La información obtenida será guardada de manera confidencial, para garantizar su privacidad. Los médicos en el servicio de Gastroenterología involucrados en el cuidado de su salud estarán enterados que usted está participando en este estudio; cuando los resultados de este estudio sean presentados no se dará información que pudiera revelar su identidad.

Personal de contacto para dudas y aclaraciones

Si tiene preguntas sobre este estudio de investigación puede comunicarse de 09:00 a 14:00 hrs. de lunes a viernes con la Dra. Tania Santamaria Rodela que es la investigadora responsable al teléfono **04455-45042903**. En caso de

presentarse una emergencia derivada del estudio, se puede dirigir al hospital Lic. Adolfo López Mateos ISSSTE y/o marcar al teléfono en cualquier momento y en cualquier día de la semana.

Declaración de consentimiento informado

Se me ha explicado con claridad en que consiste este estudio, además he leído el contenido de este formato de consentimiento. Se me ha dado la oportunidad de hacer preguntas y todas han sido contestadas a mi satisfacción. Se me ha dado copia de este formato.

Al firmar este formato estoy de acuerdo en participar en la investigación descrita

Nombre completo del participante

Firma del participante

Fecha

Firma del encargado del consentimiento informado

Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación

Nombre completo del encargado

Firma del encargado

Fecha

Firma de los testigos

Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmo este formato de consentimiento informado en mi presencia de manera voluntaria

Nombre del testigo 1

Parentesco con participante

Firma del testigo

Fecha

Nombre del testigo 2

Parentesco con participante

Firma del testigo

Fecha

BIBLIOGRAFÍA

1. Epidemiología de las enfermedades hepáticas en México (2015). *Gastrotrilogía Episodio IV*, (2015), pp.67-71
2. Beneficial Effects of Statins on the Rates of Hepatic Fibrosis, Hepatic Decompensation, and Mortality in Chronic Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. (2017). *The American Journal of Gastroenterology*, 112(10), pp.1495-1505.
3. Hipertensión portal. (2018). *Acta medica grupo Angeles*, 9(2), pp.83-91.
4. Sleisenger, M., Feldman, M., Friedman, L. and Brandt, L. (2010). *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease*. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier
5. Garcia-Tsao, G., Abraldes, J., Berzigotti, A. and Bosch, J. (2016). Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology*, 65(1), pp.310-335
6. Trebicka, J., Hennenberg, M., Laleman, W., Shelest, N., Biecker, E., Schepke, M., Nevens, F., Sauerbruch, T. and Heller, J. (2007). Atorvastatin lowers portal pressure in cirrhotic rats by inhibition of RhoA/Rho-kinase and activation of endothelial nitric oxide synthase. *Hepatology*, 46(1), pp.242-253.
7. The transcription factor KLF2 mediates hepatic endothelial protection and paracrine endothelial–stellate cell deactivation induced by statins. (2013). *Journal of Hepatology*, 58(1), pp.98-103.
8. Pollo-Flores, P., Soldan, M., Santos, U., Kunz, D., Mattos, D., da Silva, A., Marchiori, R. and Rezende, G. (2018). *Three months of simvastatin therapy vs. placebo for severe portal hypertension in cirrhosis: A randomized controlled trial*.
9. Statins Are Associated With a Reduced Risk of Hepatocellular Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. (2013). *Gastroenterology*, 144(2), pp.323-332.
10. Shi, M., Zheng, H., Nie, B., Gong, W. and Cui, X. (2014). Statin use and risk of liver cancer: an update meta-analysis. *BMJ Open*, 4(9), pp.e005399-e005399.
11. Simvastatin Lowers Portal Pressure in Patients With Cirrhosis and Portal Hypertension: A Randomized Controlled Trial. (2009). *Gastroenterology*, 136(5), pp.1651-1658.
12. Wright, A., Adusumalli, S. and Corey, K. (2014). Statin therapy in patients with cirrhosis. *Frontline Gastroenterology*, 6(4), pp.255-261.
13. Lewis, J., Mortensen, M., Zweig, S., Fusco, M., Medoff, J. and Belder, R. (2007). Efficacy and safety of high-dose pravastatin in hypercholesterolemic patients with well-compensated chronic liver disease: Results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Hepatology*, 46(5), pp.1453-1463.

14. Dostal, L., Schardein, J. and Anderson, J. (1994). Developmental toxicity of the HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, in rats and rabbits. *Teratology*, 50(6), pp.387-394.
15. Denus, S., Spinler, S., Miller, K. and Peterson, A. (2004). Statins and Liver Toxicity: A Meta-Analysis. *Pharmacotherapy*, 24(5), pp.584-591.
16. Statin Use in Patients with Cirrhosis: A Retrospective Cohort Study. (2014). *Digestive Diseases and Sciences*, 59(8), pp.1958-1965.
17. Menses, P., Robles, P. and Mathur, S. (2014). Statin-Induced Rhabdomyolysis: A Comprehensive Review of Case Reports. *Physiotherapy Canada*, 66 (2),pp.124-132
18. Chalasani, N. (2005). Statins and hepatotoxicity: Focus on patients with fatty liver. *Hepatology*, 41(4), pp.690-695.