

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA

Hospital Universitario

“Dr. José Eleuterio González”



EVALUACIÓN DEL EFECTO DE LA VITAMINA E SOBRE LA EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD Y LA INCIDENCIA DE DESCOMPENSACIONES DE LA CIRROSIS EN PACIENTES CON ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA

Por

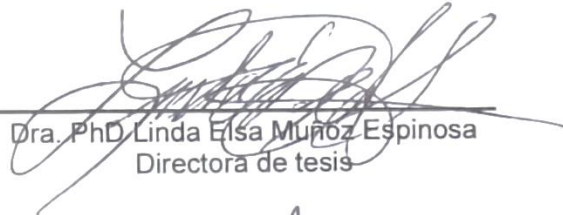
DRA. KATIA PAOLA ROJAS PINTOR

COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

Diciembre 2024

"EVALUACIÓN DEL EFECTO DE LA VITAMINA E SOBRE LA EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD Y LA INCIDENCIA DE DESCOMPENSACIONES DE LA CIRROSIS EN PACIENTES CON ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA"

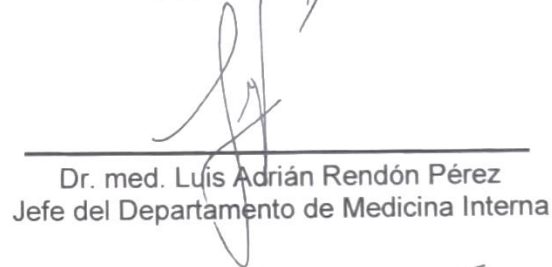
Aprobación de la tesis:



Dra. PhD Linda Elsa Muñoz Espinosa
Directora de tesis



Dra. C. Diana Patricia Moreno Peña
Codirectora de tesis



Dr. med. Luis Adrián Rendón Pérez
Jefe del Departamento de Medicina Interna



Dra. Mónica Sánchez Cárdenas
Jefe de Enseñanza del Departamento de Medicina Interna



Dr. med. Juan Fernando Góngora Rivera
Coordinador de Investigación del Departamento de Medicina Interna



Dr. med. Jesús Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

A Dios, por nunca soltarme.

A mi mamá Isabel, mi hermano Emiliano y mis abuelitos Gloria y Benito, mis pilares, quienes me han enseñado todo lo que sé y soy, y hoy no estaría donde estoy si no fuese por ustedes.

A Marco, mi roca y compañero de vida. Gracias por tu paciencia, comprensión y actitud ante la adversidad.

Mis hermanas que la residencia me regaló, que siempre me mantuvieron a flote.

A mis pacientes, por permitirme aprender de y para ustedes.

A mis directoras de tesis y a mi compañera de pregrado Alexandra Costilla por su apoyo en este proyecto.

Gracias.

TABLA DE CONTENIDO

| Capítulo I | Página |
|----------------------------|--------|
| 1. RESUMEN | 8 |
| Capítulo II | |
| 2. INTRODUCCIÓN | 9 |
| Capítulo III | |
| 3. HIPÓTESIS | 15 |
| Capítulo IV | |
| 4. OBJETIVOS..... | 16 |
| Capítulo V | |
| 5. JUSTIFICACIÓN..... | 17 |
| Capítulo VI | |
| 6. MATERIAL Y MÉTODOS..... | 18 |
| Capítulo VII | |
| 7. RESULTADOS | 20 |
| Capítulo VIII | |
| 8. DISCUSIÓN | 32 |
| Capítulo IX | |
| 9. CONCLUSIÓN. | 37 |

Capítulo X

10. BIBLIOGRAFÍA..... 39

CAPÍTULO XI

11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO.....42

INDICE DE TABLAS

| Tablas | Página |
|---------------|---------------|
| TABLA 1..... | 21 |
| TABLA 2 | 22 |
| TABLA 3 | 23 |
| TABLA 4..... | 24 |
| TABLA 5..... | 26 |
| TABLA 6..... | 28 |
| TABLA 7..... | 29 |

INDICE DE FIGURAS

| Figura | Página |
|----------------|---------------|
| FIGURA 1 | 25 |
| FIGURA 2 | 30 |
| FIGURA 3 | 31 |

CAPÍTULO I - RESUMEN

Introducción: La disfunción hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (*MASLD*) y la esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (*MASH*) son la principal causa de hepatopatía crónica en países occidentales. Actualmente existen pocas terapias específicas para *MASLD* y *MASH*. Se ha estudiado y propuesto la vitamina E desde hace poco más de una década para el tratamiento de estas entidades por sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias. Nuestro objetivo principal fue evaluar la mortalidad en pacientes con cirrosis por *MASH* y tratamiento con vitamina E.

Materiales y métodos: Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de pacientes con cirrosis por *MASH* ≥ 18 años atendidos en la Unidad de Hígado (UH) con ≥ 6 meses de seguimiento. Se recabó información demográfica, de la enfermedad hepática, historia de descompensaciones de la cirrosis y efectos asociados a vitamina E.

Resultados: Incluimos 146 pacientes, 84 mujeres (57%), edad promedio 59 años (33-80), 63% (n=92) diabéticos y 59% (n=87) algún grado de obesidad. Media de seguimiento 3.5 años (0.5-18). Al 100% de la población se le inició vitamina E al ingreso a la UH. 20 pacientes (14%) fallecieron/recibieron un THO (10 fallecimientos). 99 pacientes (64%) con Child-Pugh A y 137 (94%) con MELD < 15 puntos al ingreso y 83 (70%) y 97 (82%) respectivamente, en la última consulta. En 76 pacientes (52%) identificamos al menos 1 evento de descompensación, las más frecuentes fueron encefalopatía hepática y ascitis (n=45, 59%). Ocurrieron 3 eventos cardiovasculares (3 pacientes, 2%). Identificamos 10 pacientes (7%) con mal apego al uso de vitamina E, de los cuales fallecieron 3 (30%) y 8 (80%) presentaron al menos 1 descompensación.

Discusión y conclusiones: Durante el periodo de estudio la mayoría de la población se mantuvo con un riesgo de mortalidad bajo de acuerdo con Child-Pugh y MELD, coincidiendo con la baja mortalidad reportada en nuestro estudio. Poco más de la mitad de la población presentó descompensación de la cirrosis, con un promedio de episodios por paciente bajo. Consideramos que los eventos cardiovasculares reportados están más asociados con las comorbilidades de los pacientes que con el uso de la vitamina E. Debido a que nuestro estudio fue retrospectivo y no se contaba con grupo control no fue posible determinar si el adecuado estado de los pacientes hacia la última consulta fue producto del uso de la vitamina E o del tratamiento y seguimiento estrecho brindado en la UH. Sería de mucha utilidad y relevancia continuar el estudio de la vitamina E en este grupo de pacientes, sobre todo con ensayos clínicos, pues es un tratamiento de fácil acceso y económico y por el creciente aumento de la incidencia y prevalencia de *MASLD* y *MASH* a nivel mundial.

CAPÍTULO II - INTRODUCCIÓN

Definiciones

La enfermedad hepática grasa no alcohólica fue descrita por primera vez en 1980 (1). Actualmente se modificó la terminología a disfunción hepática esteatótica asociada a disfunción metabólica (*MASLD* por sus siglas en inglés) (2). Es la causa más común de enfermedad hepática crónica en países Occidentales y es una causa creciente de indicación de trasplante hepático. Las proyecciones apuntan a que en los próximos años será la primera indicación de trasplante hepático (3). Se define como la presencia de >5% de esteatosis en los hepatocitos reportada en histopatología o >5.6% en estudios de resonancia magnética especializados. Para su diagnóstico es necesario excluir otras causas de esteatosis hepática, como consumo excesivo de alcohol, uso de fármacos esteatogénicos, enfermedades autoinmunes y/o monogénicas hereditarias. *MASLD* se puede dividir histopatológicamente en dos entidades con pronósticos diferentes, la esteatosis hepática metabólica simple (*MASL*, por sus siglas en inglés) y la esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (*MASH*, por sus siglas en inglés), antes esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) (4). *MASL* se caracteriza por la presencia de esteatosis sin lesión hepática, mientras que, *MASH*, una forma más agresiva de la enfermedad, presenta inflamación, lesión del hepatocito (balonización) y/o fibrosis, además de la esteatosis. *MASH* abarca un amplio espectro de gravedad de la enfermedad, pues puede progresar a cirrosis e inclusive desarrollar carcinoma hepatocelular (5). La progresión a fibrosis hepática ocurre entre 20 y 40% de los pacientes con *MASH*, mientras que solo se ha documentado que hasta 4% de los pacientes con *MASL* (1, 6). La biopsia hepática es el estándar de oro para el diagnóstico de esteatosis y fibrosis, por lo tanto, el diagnóstico definitivo de *MASH* requiere de su realización (7). Se deberá realizar en individuos con alto riesgo de desarrollar esteatohepatitis y/o fibrosis, y en los que no se pueda descartar causas secundarias de esteatosis y la presencia de hepatopatía crónica por medio de estudios no invasivos (5).

Epidemiología

Existen pocos estudios que reporten la incidencia de MASLD, no obstante, su prevalencia se ha estudiado de forma creciente en los últimos años. Younossi *et. al* reportó una prevalencia global de 25%, con más alta prevalencia en América del Sur y Medio Este. Respecto a MASH, la prevalencia reportada entre los pacientes con MASLD es de hasta 59% (6). En ambas entidades, la prevalencia aumenta con la edad. En la última década se ha demostrado que MASLD es una enfermedad multisistémica, que afecta también a otros órganos y está fuertemente asociada a los componentes del síndrome metabólico. La prevalencia de MASLD y MASH es paralela a este y sus componentes (3, 7). La prevalencia de obesidad en los pacientes con MASH es del 82%, hiperlipidemia 72%, hipertensión arterial 68% y diabetes mellitus tipo 2 (DM2) 44% (6). En la Unidad de Hígado del Hospital Universitario de la UANL se realizó un estudio retrospectivo de 25 años (1995-2019). Durante este periodo acudieron 4214 pacientes, de los cuales 75% (3175) tenían diagnóstico de hepatopatía crónica. Se realizó un análisis de las etiologías de la hepatopatía. Se dividió el tiempo de estudio en 3 periodos, los cuales fueron comparados entre sí. En los primeros dos periodos, la etiología más frecuente era la infección por virus de hepatitis C. MASH presentó un aumento estadísticamente significativo en todos los periodos hasta posicionarse como causa #1 de hepatopatía crónica. Este reporte de incidencia creciente de MASH coincide con lo reportado en la literatura internacional (8).

Fisiopatología

MASLD es una entidad compleja, de la cual no se ha logrado dilucidar por completo su patogenia. Factores genéticos y ambientales se involucran en su desarrollo. Se han identificado al menos 4 genes diferentes que codifican proteínas del metabolismo de los lípidos hepáticos asociados con el desarrollo y la progresión de MASLD (7, 9). La asociación más estudiada es la del gen

PNPLA3, y se ha encontrado que constituye un modificador de la gravedad histológica de la enfermedad.

La esteatosis hepática es el resultado de la acumulación de lípidos tóxicos en el hígado, como triglicéridos, ácidos grasos libres, ceramidas y colesterol. Esto puede deberse a un exceso en la importación de ácidos grasos libres desde el tejido adiposo, disminución en su transporte fuera del hígado o alteraciones en su beta oxidación (10). El estrés oxidativo es uno de los principales mecanismos de lesión hepatocelular y progresión de la enfermedad (5).

Otro mecanismo muy importante y que tiene impacto en el desarrollo tanto de la esteatosis como de la esteatohepatitis es la resistencia a la insulina. No se conoce del todo el mecanismo por el que están asociados, sin embargo, el aumento en la grasa visceral aumenta la gluconeogénesis, los ácidos grasos libres y los niveles de insulina. Esto finalmente culmina en aumento en la inflamación y desarrollo de fibrosis hepática (3, 11, 12).

Tratamiento

El tratamiento en MASLD debe incluir el manejo de la enfermedad hepática y sus complicaciones, así como las comorbilidades metabólicas asociadas (obesidad, resistencia a la insulina, DM2, dislipidemia) (5). Actualmente, las recomendaciones de las guías internacionales reservan los tratamientos farmacológicos para los pacientes con MASH con o sin fibrosis, en especial quienes tienen riesgo aumentado de progresión a fibrosis (>50 años, DM2, síndrome metabólico, ALT elevada) (7).

A pesar de que se están realizando diversos ensayos clínicos en donde se compara el uso de diferentes fármacos, actualmente solo se cuenta con el fármaco resmetirom para el tratamiento de MASH, el cual fue aprobado recientemente (2, 13, 14). Resmetirom es un agonista selectivo del receptor β de la hormona tiroidea (*THR- β*). El *THR- β* regula vías metabólicas en el hígado, por lo que se ha estudiado y se ha encontrado alterado en pacientes con MASH. Se han reportado niveles de actividad menores de este receptor afectando la función

hepática. En el estudio MAESTRO-NAFLD-1 se demostró que su uso disminuye la esteatosis hepática y mejora el perfil de lípidos, con un perfil de seguridad comparable al placebo (15).

Se recomiendan medidas higiénico/dietéticas (disminución de peso, ejercicio y dieta) como tratamiento de primera línea para la esteatosis simple y pacientes con MASH sin fibrosis o riesgo de progresión rápida.

Es primordial iniciar tratamiento farmacológico en todo paciente con MASH progresiva (fibrosis con formación de puentes y cirrosis) (5). La metformina atrajo la atención dado que dentro de la fisiopatología de MASLD está involucrada la resistencia a la insulina. A pesar de que sí mejora la resistencia a la insulina no se pudo demostrar su eficacia para mejorar los componentes histopatológicos de MASH ni las pruebas de función hepática (16). Continuando con los antidiabéticos orales, se ha estudiado la pioglitazona. Es un agonista del receptor gamma activado por el factor proliferador de peroxisomas (*PPAR γ*) que promueve el depósito de ácidos grasos libres en el tejido adiposo mejorando la resistencia a la insulina, incrementa la secreción de adiponectina por el tejido graso, favoreciendo la beta oxidación de ácidos grasos libres hepáticos y al encontrarse en las células de Kupffer tiene efectos anti fibróticos y antiinflamatorios (13). Inicialmente se estudió solo en pacientes con prediabetes o DM2. En los estudios de Belfort *et al.* y Cusi *et al.* se incluyeron pacientes con MASH y prediabetes/DM2, reportándose mejoría en la resistencia a la insulina, pruebas de función hepática, esteatosis, inflamación y balonización, 58% de los pacientes alcanzaron el objetivo primario con resolución de MASH y mejoría en la fibrosis (17, 18). Posteriormente se inició el estudio en pacientes sin DM2. El estudio PIVENS incluyó 247 pacientes, divididos en 3 grupos, pioglitazona, vitamina E y placebo, con un desenlace primario de mejoría en los hallazgos histológicos (mejoría >1 punto en la escala de balonización, ausencia progresión en la escala de fibrosis, y mejoría de la NAS a <3 o disminución de >2 puntos, con 1 punto en inflamación o esteatosis). El grupo de la pioglitazona no alcanzó el desenlace primario, sin embargo, se encontró que los pacientes presentaron mejoría en la inflamación y esteatosis, resistencia a la insulina y pruebas de función hepática y 47% tuvieron resolución completa de la esteatohepatitis en la

biopsia realizada al término del tratamiento (19).

Otro grupo de fármacos que se ha investigado son los antioxidantes. La vitamina E se ha estudiado como parte del manejo para MASH desde hace poco más de una década. En su forma de alfa tocoferol, actúa previniendo la peroxidación de los lípidos, en especial los ácidos grasos poliinsaturados. Es capaz de eliminar las especies reactivas de oxígeno y los radicales libres, mediante la donación de uno de un hidrógeno del grupo hidroxilo presente en su anillo (20). Este efecto antioxidante es altamente estudiado y es su propiedad más reconocida, sin embargo, también posee actividad antiinflamatoria. Estudios han demostrado que la vitamina E puede inhibir la secreción de moléculas proinflamatorias como los eicosanoides y la enzima ciclooxigenasa 2, además de suprimir las vías de señalización del factor nuclear kappa beta (NF- κ B) y del transductor de señal y activador de la transcripción 3 (STAT-3) (21, 22).

La vitamina E con sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias es un prospecto fuerte para el manejo de MASH. El estudio PIVENS, ya referido, es el ensayo clínico controlado más grande realizado hasta ahora, reportó que la vitamina E cumplió con el desenlace primario en 43% de los participantes en comparación con el grupo placebo, 36% de los pacientes tuvieron resolución de la esteatohepatitis y se documentó disminución de las transaminasas que perduró durante todo el periodo en que se recibió la vitamina E (19). En el metaanálisis de Sato *et al.* se incluyeron 5 estudios y se encontró que la administración de vitamina E mejoraba significativamente los niveles de transaminasas, la esteatosis, inflamación y balonización en comparación con placebo (23). En un principio los estudios incluían pacientes con MASH sin DM2 y sin cirrosis (24), por lo que las recomendaciones de las guías de práctica dictaban que la vitamina E solo debía administrarse en esta población. Sin embargo, el estudio de Vilar-Gómez incluyó pacientes con o sin DM2 y con fibrosis con formación de puentes y/o cirrosis compensada (25). Se asoció la vitamina E con una disminución del 70% de riesgo de muerte por cualquier causa o trasplante, el riesgo fue particularmente menor (68%) para muerte por causas hepáticas o trasplante. El riesgo de muerte o trasplante en pacientes con DM2 se disminuyó en 71% en comparación con pacientes sin DM2 81%. La incidencia de eventos

cardiovasculares, cerebrovasculares o neoplásicos (no hepáticos) no fue mayor en el grupo que recibió vitamina E en comparación con los que no la recibieron. El estudio de Vadarlis, un metaanálisis con revisión sistemática, incluyó 8 ECA de pacientes con MASLD y MASH que recibieron vitamina E. En 7 estudios hubo disminución en los niveles de transaminasas y en 3 estudios mejoría en las características histológicas (fibrosis, esteatosis, inflamación y balonización) (24).

Pronóstico

Hasta 20% de los pacientes con MASH desarrollará cirrosis y en 45% se presentarán descompensaciones de la enfermedad. El predictor más importante de mortalidad es el desarrollo de falla renal. Todos los pacientes deben estar bajo escrutinio para la detección temprana de carcinoma hepatocelular. La causa de muerte más común en los pacientes con MASLD es la cardiovascular. El pronóstico de MASLD depende directamente de lo encontrado en la biopsia hepática (3, 26).

CAPÍTULO III - HIPÓTESIS

Hipótesis de investigación (H1):

El uso de la vitamina E se asocia con disminución en la progresión de la cirrosis hepática y con disminución de los eventos de descompensación en pacientes con esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica.

Hipótesis nula (H0):

El uso de vitamina E no se asocia con disminución en la progresión de cirrosis hepática ni disminución de los eventos de descompensación en pacientes con esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica.

CAPÍTULO IV - OBJETIVOS

Objetivo principal

Evaluar la evolución en pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática por esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica en tratamiento con vitamina E.

Objetivos específicos

- Evaluar el efecto de la vitamina E sobre la progresión de la enfermedad, por medio de escalas de severidad y mortalidad de la cirrosis hepática (Child-Pugh Turcotte y MELD).
- Determinar la incidencia de descompensaciones de la cirrosis (ascitis, encefalopatía hepática, sangrado variceal, carcinoma hepatocelular, peritonitis bacteriana espontánea) en pacientes con MASH y uso de vitamina E.
- Evaluar el efecto de la vitamina E sobre el grado de esteatosis y fibrosis hepática por medio de estudios no invasivos (ultrasonido, elastografía, fibroscan).
- Valorar la incidencia de eventos cardiovasculares (infarto al miocardio, evento vascular cerebral), la evolución de la enfermedad en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y la incidencia de cáncer de próstata.

CAPÍTULO V – JUSTIFICACIÓN

Razón: Está bien descrito en la literatura el riesgo de progresión de MASH a cirrosis y el desarrollo de carcinoma hepatocelular, así como la limitada variedad de tratamientos específicos.

A pesar de que se están realizando diversos ensayos clínicos en donde se compara el uso de diferentes fármacos actualmente, solo se encuentra aprobado el fármaco resmetirom para el tratamiento de MASH.

En los ECA donde se administró vitamina E a pacientes con MASH se incluyeron pacientes con fibrosis y cirrosis compensada. Existe poca evidencia del uso de vitamina E en pacientes con cirrosis y cirrosis descompensada, por ende, no se ha terminado de estudiar el papel de la vitamina E en la progresión de la cirrosis y sus descompensaciones.

Beneficio: Al determinar si la vitamina E es segura en pacientes con cirrosis por MASH y si modifica la evolución de la enfermedad y disminuye la incidencia de descompensaciones, así como mejoría en parámetros de fibrosis y esteatosis, se podría iniciar su uso como parte del tratamiento estándar y mejorar la supervivencia de esta población.

Relevancia: No obstante, estudios previos en donde se administró la vitamina E para otras patologías, reportaron algunos efectos asociados, entre ellos aumento en la incidencia de eventos cardiovasculares y cáncer de próstata, limitando su uso.

CAPÍTULO VI - MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Observacional, descriptivo y retrospectivo.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años
- Diagnóstico de cirrosis hepática por MASH.
- Consumo de alcohol <30 g/día hombres y <20 g/día mujeres.
- Seguimiento de al menos 6 meses en la Unidad de Hígado.

Criterios de exclusión

- Cirrosis hepática por otras causas que no sean MASH.
- Seguimiento <6 meses.

Criterios de eliminación

- Información incompleta en el expediente clínico.

Metodología

La Unidad de Hígado (UH) del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” cuenta con un registro de los pacientes que acuden a consulta regularmente y sus diagnósticos. Se realizó una búsqueda de las siguientes entradas en la base de datos de la consulta general: esteatosis, EHNA, NASH, cirrosis por EHNA, cirrosis por NASH, cirrosis + obesidad, cirrosis + DM y se seleccionó a los pacientes compatibles. Se incluyeron pacientes dentro del periodo entre enero 2005 a diciembre 2022. Posteriormente se hizo la revisión de los expedientes de ese grupo de pacientes, recabando datos respecto a su ficha de identificación, enfermedad hepática y evolución.

Se tomó información respecto al diagnóstico, tiempo de evolución, laboratorios de la consulta de primera vez, a los 6 y 12 meses de seguimiento y última consulta (biometría hemática, tiempos de coagulación, pruebas de función hepática y

renal, perfil de lípidos) y estudios de gabinete (ultrasonido, elastografía, fibroscan). Toda esta información se integró en una base de datos.

Se realizó una comparación entre los datos obtenidos en la primera consulta y los seguimientos, registrando eventos de descompensación de la cirrosis y aparición de eventos por el uso de la vitamina E.

Cálculo del tamaño de la muestra

Para el presente proyecto se empleó un tipo de muestreo no probabilístico en el que se incluirán a los pacientes de la UH del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León con diagnóstico de MASH en el periodo enero 2005 - diciembre 2022.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el programa IBM SPSS versión 27 (SPSS, INC, Armon, NY).

Se representaron los datos en la forma de media o mediana según la distribución de estos; para las variables categóricas, se utilizaron porcentajes y frecuencias. Se realizaron curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para los eventos de mortalidad y pérdida de seguimiento.

CAPÍTULO VII – RESULTADOS

Se encontraron 1095 pacientes compatibles con las entradas mencionadas. Se revisaron y filtraron expedientes, excluyendo 157 expedientes depurados y 310 pacientes que contaban con otro diagnóstico diferente a cirrosis por MASH. Encontramos 628 pacientes dentro del espectro de MASLD, de los cuales, 210 pacientes presentaban MASL, 97 MASH sin cirrosis y 321 cirrosis por MASH. Se filtraron los 321 pacientes nuevamente y se excluyeron 175 que no cumplían con el seguimiento mínimo de 6 meses.

Se incluyeron 146 pacientes con diagnóstico de cirrosis por MASH, con una media de edad de 59 años y un rango de entre 33-80 (tabla 1). Hubo un ligero predominio del género femenino. Poco más de la mitad de la población eran originarios y residentes de Nuevo León. El resto de la población provenía en su mayoría del noreste del país: Tamaulipas 27 pacientes (18%), Coahuila 25 pacientes (17%), centro: Veracruz 6 pacientes (4%), Estado de México 1 paciente (1%), noroeste: Chihuahua 2 pacientes (1%) y región occidente: Zacatecas 1 paciente (1%).

Respecto a las comorbilidades con las que ingresaron los pacientes, la más prevalente fue la DM2, presente en 92 pacientes (63%), seguida de dislipidemias 74 pacientes (50%), e hipertensión arterial 65 pacientes (44%). Solo 4 pacientes (3%) tenían diagnóstico de enfermedad renal crónica al ingreso, y solo 1 paciente recibía terapia de reemplazo renal crónica con hemodiálisis. En cuanto a antecedentes cardiovasculares, 12 pacientes (8%) reportaron alguno, siendo el más frecuente la fibrilación auricular (5 pacientes, 40%), seguido de falla cardíaca, infarto al miocardio y enfermedad ateromatosa (2 pacientes, 1% cada una) y 1 paciente reportó antecedente de evento vascular cerebral (EVC) (1%). En cuanto a la composición corporal de los pacientes al ingreso, encontramos que 46 pacientes (31%) tenían sobrepeso y 87 pacientes (59%) algún grado de obesidad.

Todos los pacientes (n=146, 100%) utilizaron vitamina E durante el periodo de estudio. La dosis habitual fue de 400 UI al día, sin embargo, en 6 pacientes (4%)

la dosis fue de 800 UI al día por presentar un peso >100 kg.

Tabla 1. Características demográficas al ingreso y comorbilidades.

| Características demográficas al ingreso | n (%) |
|--|----------------------|
| Género | Mujeres, 84 (57%) |
| Edad al ingreso, media (rango) | 59 años (33-80) |
| Residencia | Nuevo León, 84 (57%) |
| Comorbilidades | |
| DM2 | 92 (63%) |
| Hipertensión arterial | 65 (44%) |
| Sobrepeso | 46 (31%) |
| Obesidad, total | 87 (59%) |
| Grado 1 | 44 (30%) |
| Grado 2 | 29 (20%) |
| Grado 3 | 14 (9%) |
| Dislipidemia | 74 (50%) |
| Esteatosis hepática diagnosticada previamente | 15 (10%) |
| Enfermedad cardiovascular | 12 (8%) |
| Enfermedad renal crónica | 4 (3%) |
| Cirrosis por MASH | |
| Cirrosis compensada | 119 (82%) |
| Cirrosis descompensada | 27 (18%) |
| Uso de vitamina E | 146 (100%) |
| 400 UI al día | 140 (96%) |
| 800 UI al día | 6 (4%) |

Efecto de la vitamina E sobre escalas pronósticas y de mortalidad

Respecto a las escalas pronósticas y de mortalidad, al ingreso, 99 pacientes (68%) se encontraban en con una clasificación A de Child-Pugh, 39 (27%) con clasificación B y solo 8 (5%) eran Child-Pugh C. A los 6 y 12 meses aumentaron los pacientes que se encontraban en Child-Pugh A a 117 (80%) y 105 (78%) respectivamente y disminuyeron los de clasificación C a 5 (4%) y 2 (1%) respectivamente. En la última consulta se encontraron agrupaciones similares a la consulta de primera vez. La mayoría de la población se mantuvo con un puntaje MELD <15 puntos durante todo el seguimiento (n=137, 94% al ingreso y n=97, 82% en la última consulta). Solo 1 paciente (1%) obtuvo un MELD de 30 puntos en el periodo de estudio y fue al ingreso. En la tabla 2 se encuentran todos los datos por punto de corte de seguimiento.

Tabla 2. Clasificaciones pronósticas y de mortalidad.

| | Ingreso (n=146) | 6 meses (n=146) | 12 meses (n=134) | Última consulta (n=119) |
|-------------------|--------------------|--------------------|---------------------|-------------------------------|
| Child-Pugh | | | | |
| A | 99 (68%) | 117 (80%) | 105 (78%) | 83 (70%) |
| B | 39 (27%) | | 20 (17%) | 31 (26%) |
| C | 8 (5%) | 24 (16%) 5 (4%) | 2 (1%) | 5 (4%) |
| MELD | | | | |
| <15 | 137 (94%) | 130 (89%) | 121 (90%) | 97 (82%) |
| 15-25 | 8 (5%) | | 13 (10%) | 22 (18%) |
| 26-39 | 1 (1%) | 16 (11%) 0 | 0 | 0 |

Efecto de la vitamina E sobre incidencia de descompensaciones de la cirrosis

En cuanto a la incidencia de eventos de descompensación de la cirrosis, 76 pacientes (52%) presentaron al menos 1 evento de descompensación durante el periodo de estudio (tabla 3). De esta población, 38 pacientes (50%) presentaron ≥ 2 eventos de descompensación, pudiéndose tratar de combinaciones entre ascitis, encefalopatía hepática (EH), infecciones (incluyendo peritonitis bacteriana espontánea [PBE]), sangrado de tubo digestivo variceal, carcinoma hepatocelular y síndrome hepatorenal. La ascitis y la EH fueron el tipo de evento más frecuente, donde 45 pacientes (59) presentaron al menos 1 episodio de cada una. La frecuencia se calculó con el total de pacientes que presentaron al menos 1 evento, sin tomar en cuenta cuantos episodios. El segundo más frecuente fue el sangrado variceal, 19 pacientes (25%). Once pacientes (14%) presentaron algún episodio de infección, de los cuales 4 pacientes tuvieron PBE, 5 infecciones de vías urinarias, 1 infección de tejidos blandos y 1 cuadro diarreico.

Tabla 3. Eventos de descompensación de la cirrosis (frecuencia).

| Descompensaciones de la cirrosis | n (%) |
|--|----------|
| Pacientes que presentaron ≥ 1 evento de descompensación durante el seguimiento | 76 (52%) |
| Pacientes que presentaron ≥ 2 eventos de descompensación durante el seguimiento | 38 (59%) |
| Tipo de evento más frecuente | |
| Ascitis | 45 (59%) |
| Sangrado de tubo digestivo variceal | 19 (25%) |
| Encefalopatía hepática | 45 (59%) |
| Carcinoma hepatocelular | 5 (1%) |
| Cáncer no hepático | 0 |
| Infecciones (incluyendo PBE) | 11 (14%) |
| Síndrome hepatorenal | 3 (1%) |

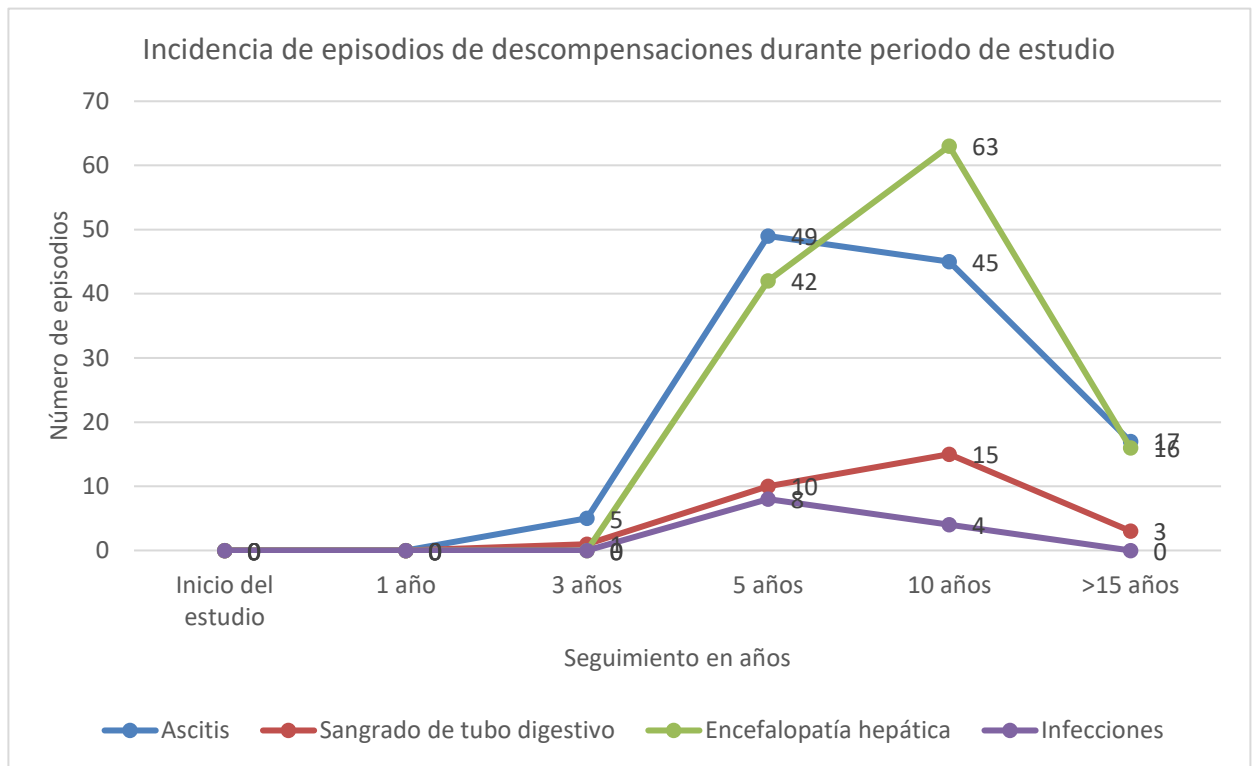
Para la incidencia de episodios de descompensación se tomaron en cuenta todos los episodios, contando todos lo que presentó un mismo paciente (tabla 4). De los 45 pacientes que presentaron ascitis, en promedio cada uno tuvo 3 episodios, con un rango de 1-11 episodios y solo 2 episodios en promedio requirieron hospitalización. En sangrado variceal, la media de episodios por paciente fue de 1 episodio, así mismo, las hospitalizaciones en promedio, 1 por paciente. Los pacientes que presentaron EH, tuvieron en promedio 2 episodios y de estos 1.5 requirió de hospitalización. De las infecciones, cada paciente presentó 1 episodio.

Tabla 4. Eventos de descompensación de la cirrosis (episodios por paciente).

| Descompensaciones de la cirrosis | n (%) | Media de episodios por paciente (rango) | Media de episodios que requirieron hospitalización por paciente (rango) |
|--|--------------|--|--|
| Ascitis | 45 (59%) | 3 episodios (1-11) | 2 Episodios (1-3) |
| Sangrado de tubo digestivo variceal | 19 (25%) | 1 episodio (1-4) | 1 episodio |
| Encefalopatía hepática | 45 (59%) | 2 episodios (1-7) | 1.5 episodios (1-3) |
| Infecciones (incluyendo PBE) | 11 (14%) | 1 episodio | 1 episodio |

Se agruparon los episodios de descompensación por periodos de seguimiento, 1, 3, 5, 10 y 15 años, encontrando que los episodios se presentaban a partir de los 3 años de seguimiento. En el periodo de 10 años de seguimiento se encontró la incidencia más alta de episodios de EH. En la figura 1 se detallan todos los episodios presentados durante el periodo de estudio.

Figura 1. Incidencia de episodios de descompensación durante el seguimiento a 1, 3, 5, 10 y 15 años.



Efecto de la vitamina E sobre estudios no invasivos

De los estudios no invasivos se encontró que al ingreso 101 pacientes contaban con elastografía/fibroscan con una mediana de 23 y 19.1 kPa respectivamente, y 135 con ultrasonido, con 64 pacientes (44%) aún con presencia de esteatosis. A los 6 meses se encontraron reportes de elastografía/fibroscan de 70 pacientes y 137 ultrasonidos, 12 meses 106 reportes de elastografía/fibroscan y 125 ultrasonidos y en la última consulta 116 reportes de elastografía/fibroscan y 112 ultrasonidos. En la última consulta, 95 pacientes (85%) ya presentaba datos de hepatopatía crónica en ultrasonido (hígado nodular, lobulado, disminuido de tamaño, datos de hipertensión porta, esplenomegalia) y solo 17 (15%) aun con esteatosis. En la tabla 5 se muestran todos los valores por punto de corte de seguimiento.

Tabla 5. Estudios no invasivos (elastografía, fibroscan, ultrasonido).

| | Ingreso, (n=146) | 6 meses, (n=146) | 12 meses, (n=134) | Última consulta, (n=119) |
|--------------------------------------|---------------------|---------------------|----------------------|--------------------------------|
| Elastografía | n=57 | n=33 | n=57 | n=78 |
| Mediana | 23 kPa | 19.2 kPa | 20.6 kPa | 21.3 kPa |
| Rango | 10.3-88 kPa | 13-74.7 kPa | 8.5-111 kPa | 10-91 kPa |
| Fibroscan | n=44 | n=37 | n=49 | n=38 |
| Mediana | 19.1 kPa | 18.4 kPa | 18 kPa | 21 kPa |
| Rango | 10.7-75 kPa | 10.4-53.4 kPa | 8.1-72 kPa | 11.1-44.3 kPa |
| Ultrasonido | n=135 | n=137 | n =125 | n=112 |
| -Presencia de esteatosis | 64 (47%) | 50 (36%) | 54 (43%) | 17 (15%) |
| -Datos de hepatopatía crónica | 71 (53%) | 87 (64%) | 71 (57%) | 95 (85%) |

Incidencia de eventos cardiovasculares, cáncer de próstata y evolución de la enfermedad en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Se dividió a los pacientes con y sin DM2 para evaluar la evolución de la enfermedad. Los pacientes con DM2 presentaron más altas prevalencias de hipertensión arterial (n=45, 49%) y dislipidemia (n=49, 53%), mientras que el grupo sin DM2 tuvo más alta prevalencia de sobrepeso (n=18, 33%) y obesidad (n=33, 61%) (tabla 6). Los pacientes sin DM2 presentaron un mayor número de eventos de descompensación (n=31, 57%), siendo el más frecuente la EH (n=23, 42%). En el grupo con DM2 la descompensación más frecuente fue la ascitis (n=29, 31%). En el grupo con DM2 se presentó una alta incidencia de infecciones (n=10, 12%).

Se presentaron un total de 3 eventos cardiovasculares (3 pacientes, 2%). En el grupo con DM2 2 eventos (2%), un episodio de cardiopatía isquémica, en un paciente con obesidad G1 y dislipidemia, después de 5 años de uso de la vitamina. Se le dio seguimiento con eco estrés y pasó a angioplastia coronaria. Un paciente presentó un ataque isquémico transitorio, contaba con antecedente de enfermedad ateromatosa, sobrepeso, dislipidemia, después de 3 años de uso de la vitamina. En el grupo sin DM2, un paciente presentó un EVC isquémico, contaba con antecedentes de sobrepeso y dislipidemia. No se realizó trombólisis y posteriormente se clasificó con un Rankin 2. Siete pacientes (5%) presentaron descompensación de su DM2, en promedio después de 2 años de uso de la vitamina. Ningún paciente presentó cáncer de próstata.

Un total de 12 pacientes (13%) presentaron evento de mortalidad/THO en el grupo con DM2, de los cuales 6 fallecieron, todos por causas hepáticas y 6 recibieron trasplante hepático. En el grupo sin DM2 fueron 8 eventos (15%) de los cuales 4 fueron fallecimientos y 4 pacientes recibieron trasplante hepático.

Tabla 6. Vitamina E.

| | DM2, n=92 (63%) | Sin DM2, n=54 (37%) |
|--|----------------------------|--------------------------------|
| Síndrome metabólico | | |
| Hipertensión arterial | 45 (49%) | 20 (37%) |
| Sobrepeso | 28 (30%) | 18 (33%) |
| Obesidad | 54 (59%) | 33 (61%) |
| Grado 1 | 31 (34%) | 13 (24%) |
| Grado 2 | 15 (16%) | 21 (39%) |
| Grado 3 | 8 (9%) | 6 (11%) |
| Dislipidemia | 49 (53%) | 25 (46%) |
| Presencia de al menos 1 evento de descompensación | 45 (49%) | 31 (57%) |
| Frecuencia de eventos de descompensación | | |
| Ascitis | 29 (31%) | 16 (29%) |
| Sangrado de tubo digestivo variceal | 11 (12%) | 8 (15%) |
| Encefalopatía hepática | 22 (24%) | 23 (42%) |
| Infecciones | 10 (12%)* | 1 (2%)** |
| Carcinoma hepatocelular | 4 (4%) | 1 (2%) |
| Eventos cardiovasculares | | |
| Cardiopatía isquémica | 1 (1%***) | 0 |
| Evento vascular cerebral | 1 (1%)~ | 1 (2%) |
| Cáncer de próstata | 0 | 0 |
| Descompensación de la DM2 | 7 (8%) | 0 |
| Mortalidad/THO | 12 (13%) | 8 (15%) |

Se detectó que 10 pacientes (7%) tuvieron mal apego al uso de la vitamina. Presentaban las siguientes comorbilidades: DM2 3 pacientes (30%), HAS 5 pacientes (50%), sobrepeso 2 pacientes (20%), obesidad 8 pacientes (80%) y dislipidemia 2 pacientes (20%). Ocho pacientes (80%) presentaron al menos 1 evento de descompensación, siendo el más frecuente la EH (n=7, 70%). Ningún paciente presentó eventos cardiovasculares ni cáncer de próstata. Fallecieron 3 pacientes (30%) y las causas de muerte fueron relacionadas con eventos de

descompensación (2 pacientes EH West Haven 4, ascitis a tensión + síndrome hepatorenal, 1 paciente EH West Haven 4).

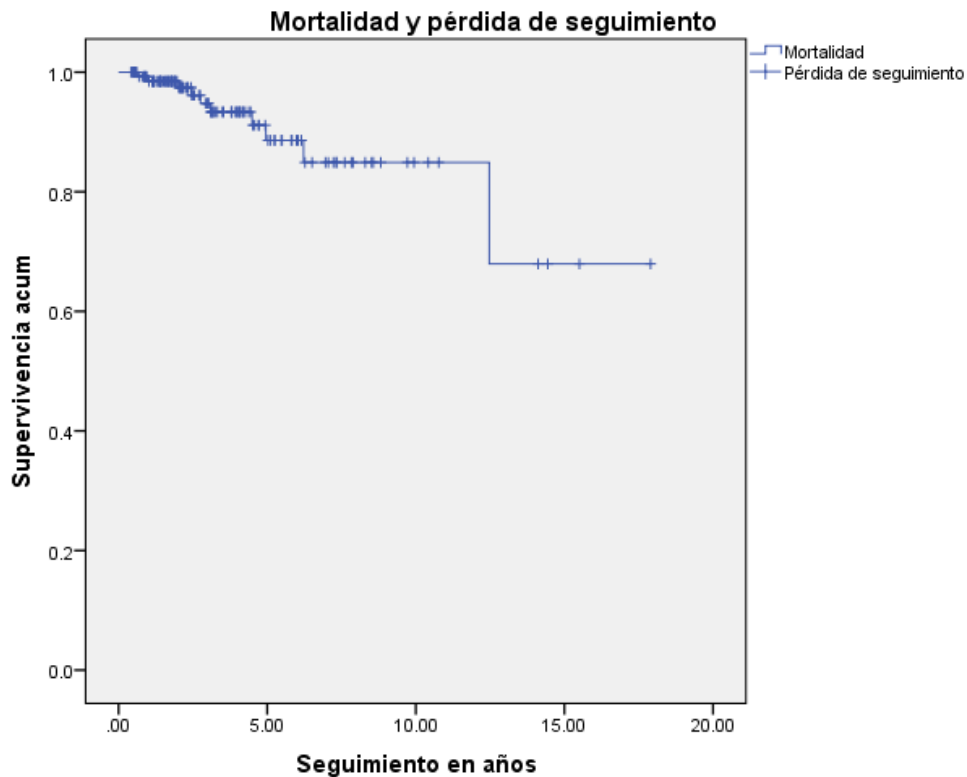
Tabla 7. Comparación entre pacientes con buen y mal apego al tratamiento con vitamina E.

| | Buen apego, n 136 | Mal apego, n 10 |
|---|-------------------|-----------------|
| Presencia de al menos 1 evento de descompensación | 68 (50%) | 8 (80%) |
| Frecuencia de eventos de descompensación | | |
| Ascitis | 41 (30%) | 4 (40%) |
| Sangrado de tubo digestivo variceal | 16 (12%) | 3 (30%) |
| Encefalopatía hepática | 38 (28%) | 7 (70%) |
| Infecciones | 12 (9%) | 0 |
| Carcinoma hepatocelular | 4 (3%) | 1 (10%) |
| Eventos cardiovasculares (cardiopatía isquémica, AIT, EVC) | 3 (2%) | 0 |
| Cáncer de próstata | 0 | 0 |
| Descompensación de la DM2 | 6 (4%) | 1 (10%) |
| Mortalidad/THO | 17 (12%) | 3 (30%) |

Evolución de los pacientes con cirrosis por MASH: seguimiento y mortalidad

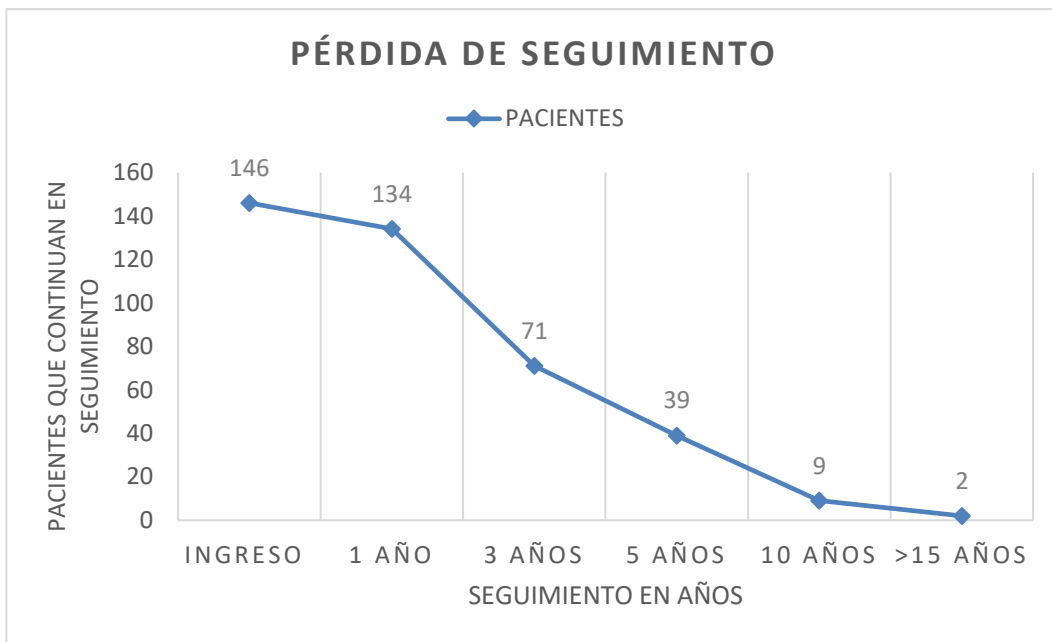
Un total de 20 pacientes (14%) fallecieron/se sometieron a trasplante hepático ortotópico (THO) durante el periodo de seguimiento. Diez pacientes (7%) fallecieron y el evento se presentó en promedio a 4.4 años de seguimiento (1-12). En 6 pacientes (60%) se documentó DM2. Las causas de fallecimiento fueron 100% relacionadas con insuficiencia hepática. Diez pacientes (7%) se trasplantaron y el evento sucedió en promedio a 2.7 años de seguimiento (1-5).

Figura 2. Curva de Kaplan Meier de mortalidad/THO.



La mediana de seguimiento fue de 3 años (rango 0.5-18 años). Se encontró una pérdida de seguimiento importante en los primeros 3 años (figura 1), poco más del 50% de los pacientes (75). A 12 meses continuaban 134 pacientes en seguimiento y para la última consulta 119 pacientes (12 pacientes cuentan solo 6 meses de seguimiento y 15 pacientes cuentan solo 12 meses de seguimiento).

Figura 3. Pérdida de seguimiento a 1, 3, 5, 10 y 15 años.



CAPÍTULO VIII – DISCUSIÓN

En este estudio retrospectivo de 17 años realizado en un centro de referencia de enfermedades hepáticas del noreste de México encontramos 628 pacientes dentro del espectro de MASLD y de estos 321 ya presentaban cirrosis por MASH.

Encontramos una alta prevalencia de enfermedades crónico-degenerativas, siendo el primer lugar la DM2 con una prevalencia del 63%, seguida de obesidad 59%, dislipidemias 50% e hipertensión arterial 44%. En el estudio epidemiológico global de Younossi *et. al* (6) se reportaron prevalencias elevadas de estas mismas enfermedades, sin embargo, fueron predominantes la obesidad 82% y las dislipidemias 72%, seguidas de hipertensión arterial 68% y finalmente DM2 44%. Esta inversión de la DM2 se podría explicar al revisar su prevalencia en México (18%) comparada con el resto del mundo (10.5%), siendo más alta en nuestro país (27, 28). Es importante reconocer que en nuestra población se haya reportado una alta prevalencia de DM2 y obesidad pues son las enfermedades que han demostrado tener mayor impacto en la historia natural de la MASLD y MASH (2) y confieren un perfil de muy alto riesgo cardiovascular para generar mejores campañas de screening e inicio de tratamientos oportunos.

Encontramos en nuestro estudio que la mayoría de los pacientes se mantuvo con una clasificación A de Child-Pugh durante todo el periodo de estudio (ingreso 68%, última consulta 70%). Únicamente 8 pacientes (5%) tenían una clasificación C al ingreso, lo cual se mantuvo similar hacia la última consulta (5 pacientes, 4%). Respecto al puntaje MELD solo 1 paciente durante todo el periodo del estudio presentó un puntaje de 30, confiriéndole un riesgo de mortalidad del >80% a 3 meses. El resto de los pacientes se mantuvo con puntajes <19 puntos, con riesgo de mortalidad bajos (4-27%) (29). En el estudio de Vilar-Gomez (25) se excluyeron pacientes con cirrosis descompensada (Child-Pugh >7 puntos, MELD >15 puntos o algún evento de descompensación), por lo que toda la población se encontraba con Child-Pugh A y puntaje MELD <10. Es importante reconocer que en nuestro estudio no se excluyó ningún paciente que ingresara con cirrosis

descompensada, para estudiar también la evolución de este grupo poblacional, para el cual existe muy poca información reportada con el uso de vitamina E.

La historia natural de la cirrosis consiste en una fase compensada, sin síntomas, seguida de una fase de descompensación. Está bien descrito en la literatura que la ascitis es la causa más común de descompensación de la cirrosis (30). En nuestro estudio encontramos que además de la ascitis, la encefalopatía hepática (EH) fue también el evento de descompensación más frecuente que presentaron los pacientes, 45 pacientes presentaron al menos 1 episodio de ascitis y el mismo número de pacientes presentó al menos 1 episodio de EH. Globalmente la incidencia acumulada de EH es baja, pero, se ha documentado que aumenta a mayor tiempo de evolución, a 1 año es de 21% y a 10 años entre 7-42%. En México también se ha reportado una baja prevalencia, 11.5% (31). Las cifras anteriores contrastan con lo observado en nuestro centro, en donde la EH tuvo una alta incidencia, sin embargo, fue hacia los 5-10 años, cuando se presentó la mayoría de los episodios. Reportamos una baja tasa de casos de carcinoma hepatocelular, coincidiendo con la información reportada en pacientes con MASH (6).

Los estudios no invasivos son una herramienta fundamental en el diagnóstico de MASH (elastografía, fibroscan), así como el seguimiento y detección de complicaciones (ultrasonido) (32). Es importante mencionar que nuestro estudio inició en 2005 y la llegada del fibroscan a México fue aproximadamente hasta 2010 y de la elastografía a la UH fue hasta 2018. Por este motivo, previo a 2010 no se cuenta con estos estudios y el diagnóstico se realizaba por medio de biopsia o hallazgos en el ultrasonido. También es importante aclarar que algunos pacientes se realizaban los estudios 1-2 meses después de la primera consulta, por lo que repetirlo a los 6 meses no implicaba cambio en el manejo y eso se traduce en una menor cifra de reportes de fibroscan/elastografía (70 pacientes) en este momento del seguimiento. Hacia el final del estudio cerca el 100% de los pacientes se realizó alguno de estos estudios. Las medianas se mantuvieron con valores similares del ingreso a la última consulta (elastografía 23 y 21.3 kPa,

fibroscan 19.1y 21 kPa). Se reportó que al ingreso a la UH cerca de la mitad de los pacientes aun presentaban esteatosis en el ultrasonido (64 pacientes, 47%), mientras que en la última consulta en solo 17 pacientes (15%) se reportó. Si bien todos los pacientes contaban con diagnóstico de cirrosis, está bien descrito que coexisten ambas entidades, esteatosis y fibrosis, de forma simultánea por un tiempo, hasta que se reemplaza la grasa por tejido fibrótico, conforme progresa la enfermedad (1).

Las características más importantes de la vitamina E y por las que se sugiere su uso para el espectro de enfermedades MASLD son: antioxidante, antiinflamatoria y reducción de la lipogénesis *de novo*. Se propuso como parte del manejo para MASH desde hace poco más de una década, sin embargo, a pesar de que se han realizado y se están realizando actualmente múltiples ensayos clínicos comparando diversos fármacos, solo se encuentra disponible el fármaco resmetirom como terapia específica para MASH, el cual fue recientemente aprobado (2, 33). En los estudios publicados sobre el uso de la vitamina E existe variación entre dosis, población incluida y la metodología de cada estudio. Además de la preocupación que se ha generado después de que se asociara su uso con aumento en la incidencia de cáncer de próstata y eventos cardiovasculares y hemorrágicos. En los estudios publicados de población con MASH no se ha confirmado tal asociación (23, 34). El estudio PIVENS (19), incluyó pacientes sin cirrosis, no diabéticos y sin antecedente de falla cardiaca y el estudio de Vilar-Gómez (25) incluyó pacientes ya cirróticos, compensados y no excluyó a pacientes diabéticos. En nuestro estudio, incluimos toda la población encontrada con diagnóstico de cirrosis por MASH, con o sin DM2 y en 12 pacientes (8%) se encontró antecedente de enfermedad cardiovascular. Asimismo, incluimos pacientes con cirrosis descompensada (5% Child-Pugh C y 4% puntaje MELD >15 puntos al ingreso).

Comparamos los pacientes con y sin DM2 y encontramos que los pacientes sin DM2 presentaron un mayor número de eventos de descompensación (n=31, 57%), siendo el más frecuente la EH (n=23, 42%), similar a lo reportado en el

grupo general. Los pacientes diabéticos presentaron la mayoría de las infecciones (n=10, 12%), lo cual pudiera estar asociado con la afectación del sistema inmune en los pacientes diabéticos, haciéndolos más propensos a las infecciones.

El grupo de DM2 presentó la mayoría de los eventos cardiovasculares (2 pacientes, 2%). Los pacientes contaban con diagnóstico de otras comorbilidades como dislipidemia, sobrepeso/obesidad que a su vez aumentan el riesgo cardiovascular sobre el riesgo adquirido por la DM2. Incluso el paciente que presentó el AIT, ya contaba con el antecedente de enfermedad ateromatosa, la cual es un factor de riesgo muy importante para su desarrollo. La presencia de una enfermedad cardiovascular aumenta el riesgo de padecer una segunda a lo largo de la vida (35, 36). Durante el periodo de estudio no se documentó ningún fallecimiento por causa cardiovascular y ningún paciente desarrolló cáncer de próstata.

A lo largo del estudio se identificó un grupo pequeño de pacientes que tuvo mal apego al tratamiento con vitamina E (10 pacientes, 7%). Estos pacientes presentaban una alta prevalencia de comorbilidades a su ingreso a la UH, predominando la obesidad 80%, hipertensión 50%, DM2 30% y dislipidemia 20%. Un 80% presentó al menos 1 evento de descompensación a lo largo del seguimiento, siendo la más frecuente la EH (70%). Tres pacientes fallecieron, todos secundario a eventos de descompensación de la cirrosis.

Sería de valiosa utilidad determinar las causas del mal apego (económica, sociocultural) y si estaba dirigido solo al tratamiento con vitamina E o en general a todos los demás manejos prescritos. En este caso se podría pensar que se abandonó todo manejo, pues los resultados finales demuestran que la mayoría presentó al menos un evento de descompensaron y 1/3 falleció.

Está bien documentado en la literatura que los pacientes con MASLD y MASH tienen mayor riesgo de mortalidad que la población general (6). La mortalidad se ve influenciada por diferentes factores, presencia de fibrosis y/o cirrosis, comorbilidades (en especial DM2), eventos de descompensación y desarrollo de

carcinoma hepatocelular. Se ha descrito que el riesgo va en relación con el grado de fibrosis y no únicamente con la presencia de MASH (37, 38). La principal causa de muerte en los pacientes además de hepática es la cardiovascular. En nuestro estudio documentamos 20 eventos entre fallecimiento/THO. Diez pacientes (7%) fallecieron durante el periodo de estudio, siendo por causa hepática el 100% de los fallecimientos y 10 pacientes recibieron THO. Encontramos que de los pacientes que fallecieron más de la mitad ya se conocía diabético (6 pacientes), lo cual de acuerdo con la literatura les confiere mayor riesgo de fallecer (3). Está baja tasa de fallecimiento se puede relacionar con el estado de los pacientes, en su mayoría compensado.

Es importante mencionar que nos encontramos con una pérdida importante de seguimiento, lo cual nos limita en conocer el estado actual de los pacientes y conocer cuántos pacientes continúan con vida actualmente.

CAPÍTULO IX – CONCLUSIÓN

Durante todo el periodo de estudio la mayoría de la población se mantuvo con un riesgo de mortalidad bajo de acuerdo con Child-Pugh y MELD y coincidiendo con la baja mortalidad reportada en nuestro estudio (7%). Poco más de la mitad de la población presentó descompensación de la cirrosis, sin embargo, el promedio de episodios por paciente fue bajo.

En los ultrasonidos observamos una progresión de la fibrosis asociado con una menor esteatosis reportada en la última consulta de seguimiento.

Hubo una baja incidencia de eventos cardiovasculares (2%) durante el estudio, las cuales consideramos están asociadas con los antecedentes y el alto riesgo cardiovascular de los pacientes. No encontramos asociación entre el uso de la vitamina E y el desarrollo de cáncer de próstata.

Los pacientes con mal apego al tratamiento con vitamina E presentaron una mayor tasa de descompensaciones y mortalidad que los que se mantuvieron con buen apego al tratamiento. Aunque fue un grupo pequeño de pacientes, se podría concluir que el uso de vitamina E si mostró mejoría en la incidencia de descompensaciones y mortalidad.

Los pacientes con DM2 presentaron una tasa de mortalidad mayor con una incidencia de descompensaciones menor que los pacientes sin DM2.

Tanto en los pacientes que ingresaron con cirrosis descompensada como los compensados hubo tasas bajas de mortalidad (1 paciente, 3% y 9 pacientes, 7%, respectivamente). Se podría concluir que ambas poblaciones se beneficiaron del uso de vitamina E.

Debido a que nuestro estudio fue retrospectivo y no se contaba con grupo control no fue posible determinar si el adecuado estado de los pacientes hacia la última

consulta fue producto del uso de la vitamina E o del tratamiento y seguimiento estrecho brindado en la Unidad de Hígado.

Es importante mencionar que nos encontramos con una pérdida importante de seguimiento, lo cual nos limita en conocer el estado actual de los pacientes y conocer cuántos pacientes continúan con vida actualmente.

MASH es una enfermedad multifactorial, la se asocia con DM2, hipertensión arterial, sobrepeso/obesidad y dislipemias de forma muy estrecha, por lo que es importante que en estos pacientes y especialmente en los que ya han desarrollado cirrosis estas enfermedades lleven un control estrecho, así como implementar más y mejores campañas de prevención y detección temprana.

Sería de mucha utilidad y relevancia continuar el estudio de la vitamina E en este grupo de pacientes, sobre todo con ensayos clínicos, pues es un tratamiento de fácil acceso y económico y por el creciente aumento de la incidencia y prevalencia de MASLD y MASH a nivel mundial.

Consideramos importante ampliar el presente estudio y contactar los pacientes que perdieron seguimiento por medio de llamadas telefónicas para obtener más información acerca del estado actual del paciente.

CAPÍTULO X – BIBLIOGRAFÍA

1. Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review [published correction appears in JAMA. 2015 Oct 13;314(14):1521]. JAMA. 2015;313(22):2263-2273.
2. European Association for the Study of the Liver (EASL). European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO); European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol.* 2024;81(3):492-542.
3. Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol.* 2015;62(1 Suppl):S47-S64.
4. Kanwal F, Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Rinella ME. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: Update and impact of new nomenclature on the American Association for the Study of Liver Diseases practice guidance on nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2024;79(5):1212-1219.
5. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018;67(1):328-357.
6. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016;64(1):73-84.
7. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64(6):1388-1402.
8. (2021), Poster Abstracts. *Hepatology,* 74: 157-1288. <https://doi.org/10.1002/hep.32188>
9. Eslam M, Valenti L, Romeo S. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: Clinical impact. *J Hepatol.* 2018;68(2):268-279.
10. Gastaldelli A, Cusi K, Pettiti M, et al. Relationship between hepatic/visceral fat and hepatic insulin resistance in nondiabetic and type 2 diabetic subjects. *Gastroenterology.* 2007;133(2):496-506.
11. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, et al. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin

- resistance syndrome. *Hepatology*. 2002;35(2):373-379.
12. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology*. 2001;120(5):1183-1192.
 13. Sumida Y, Yoneda M. Current and future pharmacological therapies for NAFLD/NASH. *J Gastroenterol*. 2018;53(3):362-376.
 14. Sumida Y, Yoneda M, Ogawa Y, Yoneda M, Okanoue T, Nakajima A. Current and new pharmacotherapy options for non-alcoholic steatohepatitis. *Expert Opin Pharmacother*. 2020;21(8):953-967.
 15. Harrison SA, Taub R, Neff GW, et al. Resmetirom for nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Nat Med*. 2023;29(11):2919-2928.
 16. Li Y, Liu L, Wang B, Wang J, Chen D. Metformin in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Biomed Rep*. 2013;1(1):57-64.
 17. Belfort R, Harrison SA, Brown K, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2006;355(22):2297-2307.
 18. Cusi K, Orsak B, Bril F, et al. Long-Term Pioglitazone Treatment for Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2016;165(5):305-315.
 19. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2010;362(18):1675-1685.
 20. Peh HY, Tan WS, Liao W, Wong WS. Vitamin E therapy beyond cancer: Tocopherol versus tocotrienol. *Pharmacol Ther*. 2016;162:152-169.
 21. Mohd Zaffarin AS, Ng SF, Ng MH, Hassan H, Alias E. Pharmacology and Pharmacokinetics of Vitamin E: Nanoformulations to Enhance Bioavailability. *Int J Nanomedicine*. 2020;15:9961-9974.
 22. Jiang Q. Natural forms of vitamin E: metabolism, antioxidant, and anti-inflammatory activities and their role in disease prevention and therapy. *Free Radic Biol Med*. 2014;72:76-90.
 23. Sato K, Gosho M, Yamamoto T, et al. Vitamin E has a beneficial effect on nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition*. 2015;31(7-8):923-930.
 24. Vadarlis A, Antza C, Bakaloudi DR, et al. Systematic review with meta-analysis: The effect of vitamin E supplementation in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021;36(2):311-319.
 25. Vilar-Gomez E, Vuppalanchi R, Gawrieh S, et al. Vitamin E Improves Transplant-Free Survival and Hepatic Decompensation Among Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Advanced Fibrosis. *Hepatology*. 2020;71(2):495-509.

26. Moctezuma-Velázquez C. Current treatment for non-alcoholic fatty liver disease. Tratamiento actual de la enfermedad por hígado graso no alcohólico. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)*. 2018;83(2):125-133.
27. Robledo Aburto Z. La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2022. *Salud Publica Mex*. 19 de junio de 2023;65:s1-s4.
28. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium: 2021. Available at: <https://www.diabetesatlas.org>
29. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology*. 2003;124(1):91-96.
30. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis [published correction appears in *J Hepatol*. 2018 Nov;69(5):1207.
31. F. Higuera-de-laTijera, J.A Velarde-Ruiz Velazco, R.H. Raña-Garibay, et. al. Visión actual sobre el diagnóstico y los cuidados integrales en la encefalopatía hepática. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)*. 2023;88(2):155-74.
32. Sande JA, Verjee S, Vinayak S, Amersi F, Ghesani M. Ultrasound shear wave elastography and liver fibrosis: A Prospective Multicenter Study. *World J Hepatol*. 2017;9(1):38-47.
33. R. Bernal-Reyes, G. Castro-Narro, R. Malé-Velázquez, et. al. Consenso mexicano de la enfermedad por hígado graso no alcohólico. *Rev Gastroenterol Mex*. 2019;84(1):69-99.
34. Brill F, Biernacki DM, Kalavalapalli S, et al. Role of Vitamin E for Nonalcoholic Steatohepatitis in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*. 2019;42(8):1481-1488.
35. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Beiser A, Levy D. Lifetime risk of developing coronary heart disease. *Lancet*. 1999;353(9147):89-92.
36. Schober SE, Mirel LB, Graubard BI, Brody DJ, Flegal KM. Blood lead levels and death from all causes, cardiovascular disease, and cancer: results from the NHANES III mortality study. *Environ Health Perspect*. 2006;114:1538-1541.
37. Hagstrom H, Nasr P, Ekstedt M, et al. Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD. *J Hepatol*. 2017;67:1265-73.
38. Angulo P, Kleiner DE, dam Larsen S, et al. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2015;149(2):389-97.e10.

CAPÍTULO XI - RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Katia Paola Rojas Pintor

Candidata para el Grado de
Especialista en Medicina Interna

Tesis: EVALUACIÓN DEL EFECTO DE LA VITAMINA E SOBRE LA
PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD Y LA INCIDENCIA DE
DESCOMPENSACIONES DE LA CIRROSIS EN PACIENTES CON
ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA

Campo de estudio: Ciencias de la Salud

Biografía:

Datos personales: Nacida en la ciudad de Saltillo, Coahuila el 17 de enero de 1994, hijo de María Isabel Pintor Cedillo y Víctor Hugo Rojas Suárez.

Educación: Inicia la Licenciatura de Médico Cirujano y Partero en julio de 2012 en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León finalizando en julio del 2018.

De agosto del 2018 a julio 2019 realizó su servicio social en el programa de investigación en la Unidad de Hígado, del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, bajo la tutoría de la Dra. PhD Linda Muñoz.

En marzo del 2021 inició sus estudios de posgrado en el programa de Especialización en Medicina Interna del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.