



NEWSLETTER EN GASTROENTEROLOGÍA

Rivaroxaban is associated with higher rates of gastrointestinal bleeding than other direct oral anticoagulants. A nationwide propensity score-weighted study.

Autores

Ingason AB, Hreinsson JP, Ágústsson AS, Lund SH, Rumba E; Pálsson DA, Reynisson IE, Guðmundsdóttir BR, Öundurson PT, Björnsson ES.

Referencia

Annals of Internal Medicine 2021; 174: 1493-1502.



Artículo

Los nuevos fármacos anticoagulantes orales directos (AOD), que incluyen el inhibidor directo de la trombina (dabigatran) y los inhibidores directos del factor Xa de la coagulación (rivaroxaban, apixaban y endoxaban), se están imponiendo en el tratamiento preventivo de los eventos tromboembólicos cardiovasculares de la fibrilación auricular no valvular, así como en la prevención y tratamiento de la trombosis venosa profunda. Frente a la warfarina, los nuevos AOD tienen un rápido inicio y fin de su acción anticoagulante, una farmacodinamia más predecible evitando la realización de controles periódicos de su efecto terapéutico y menores interacciones con otros medicamentos (1).

Sin embargo, al igual que los fármacos anticoagulantes tradicionales, los nuevos AOD tienen como principal efecto secundario el sangrado, entre el que destaca el sangrado gastrointestinal (2). Aunque diversos metaanálisis y estudios en fase IV han mostrado que tienen un buen perfil de seguridad, el riesgo de sangrado gastrointestinal continúa siendo un efecto secundario importante de estos fármacos. Los resultados de dos estudios aleatorizados y de estudios observacionales sugieren que el empleo de dabigatran a dosis altas (150 mg 2 veces/día), rivaroxaban y endoxaban a dosis altas (60 mg/día) se asocian a un mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal (HGI) que la warfarina; sin embargo, el riesgo parece similar con apixaban (3-6). Los metaanálisis de estos estudios observan unas mayores tasas de HGI con los nuevos AOD orales comparados con warfarina, pero menores tasas de hemorragia intracraneal y mortalidad en general (7). Sin embargo, los resultados de los estudios en práctica clínica real son contradictorios (8-13). No existen estudios aleatorizados comparando directamente el riesgo de HGI entre los distintos nuevos AOD, pero estudios previos poblacionales sugieren que rivaroxaban tiene un mayor riesgo de HGI que el resto de los fármacos (14-19). No obstante, estos estudios obtienen la información de bases de datos administrativas con los consiguientes sesgos estadísticos de inclusión (edad, comorbilidad, etc.) y gran parte de ellos han limitado en su inclusión a pacientes con fibrilación auricular; causando que existan pocos estudios que comparen el riesgo de HGI entre los distintos AOD en grupos poblacionales más amplios (18-20).

Ingason y Cols. han realizado un estudio poblacional nacional (Islandia) de cohortes para comparar las tasas de HGI relacionadas con el empleo de apixaban, dabigatran y rivaroxaban.

Para ello, incluyeron en el estudio los pacientes en los que se iniciaba la prescripción de apixaban, dabigatran y rivaroxaban entre los años 2014 y 2019. Utilizando el Registro de Medicamentos de Islandia en el que se recogen todas las prescripciones ambulatorias de medicamentos de ese país. El objetivo principal del estudio fue la observación de cualquier episodio clínico relevante de HGI, definido como sangrado ligado a una intervención medicamentosa, contacto no programado con el médico o cese temporal del tratamiento. Como objetivos secundarios se estudiaron cualquier episodio relevante de HGI baja o alta, las diferencias entre las causas de HGI alta o baja y los episodios más graves de HGI. Se definió como episodio de HGI grave los sangrados digestivos que produjeron descensos en la cifra de hemoglobina ≥ 20 g/L, los que requirieron transfusión de \geq concentrados de hemáties, los que tuvieron sangrado a compartimentos internos (como al retroperitoneo) o aquellos que desencadenaron la muerte del paciente (21). La hemorragia digestiva alta fue definida como aquel sangrado digestivo con hematemesis o confirmado mediante una endoscopia digestiva alta. En cuanto a la hemorragia digestiva baja se definió como el sangrado digestivo que se presentó en forma de hematoquecia o confirmado mediante una endoscopia digestiva baja.

En total, 2.157 pacientes recibieron apixaban, 494 pacientes recibieron dabigatran y 3.217 pacientes recibieron rivaroxaban. Globalmente considerados, los pacientes que recibieron tratamiento con rivaroxaban tuvieron mayores tasas de HGI [3,2 vs. 2,5 eventos por 100 persona-año; hazard-ratio (HR): 1,42; IC 95%: 1,04-1,93] y de episodios graves de la misma [1,9 vs. 1,4 eventos por 100 persona-año; hazard-ratio (HR): 1,5; IC 95%: 1,00-2,24] que aquellos tratados con apixaban. El tratamiento con rivaroxaban también se acompañó de tasas más elevadas de HGI que el tratamiento con dabigatran, con similares valores estadísticos a los de la comparación con apixaban, si bien los IC fueron más amplios e incluyeron la posibilidad de un efecto nulo. Cuando se incluyeron solamente los pacientes con fibrilación auricular, el tratamiento con rivaroxaban se asoció con tasas más elevadas de HGI (globalmente consideradas) que el tratamiento con apixaban (HR: 1,40; IC 95%: 1,01-1,94) o con dabigatran (HR: 2,04; IC 95%: 1,17-3,55). En ambos análisis, el empleo de dabigatran se asoció con un menor riesgo de hemorragia digestiva alta que rivaroxaban.

Los autores concluyen que el empleo de rivaroxaban se asocia a un mayor riesgo de HGI que el empleo de apixaban o dabigatran, independientemente de la indicación terapéutica del AOD.

Entre las limitaciones del estudio se encuentran la posible existencia de factores de confusión que no se tuvieron en cuenta, como el nivel socioeconómico de los pacientes y hábitos de vida (tabaquismo y consumo inadecuado de alcohol). En este caso, dado que en Islandia el precio de todos los AOD es similar, el factor socioeconómico sería poco relevante. Por otro lado, en el estudio no se tuvo en cuenta el empleo de fármacos sin necesidad de prescripción médica (como los inhibidores de la bomba de protones o los antiinflamatorios no esteroideos) que pudieran tener importancia en los resultados finales; sin embargo, el empleo de inhibidores de la bomba de protones y de antiinflamatorios no esteroideos bajo prescripción médica fue similar en los grupos estudiados al inicio del estudio.



Bibliografía

- 1.- Desai J, Kolb JM, Weitz JI, et al. Gastrointestinal bleeding with the new oral anticoagulants--defining the issues and the management strategies. *Thromb Haemost* 2013; 110: 205-212
- 2.- Radaelli F, Dentali F, Repici A, et al. Management of anticoagulation in patients with acute gastrointestinal bleeding. *Dig Liver Dis*. 2015; 47: 621- 7.
- 3.- Husted S, de Caterina R, Andreotti F, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs): No longer new or novel. *Thromb Haemost* 2014; 111: 781-782.
- 4.- Barnes GD, Ageno W, Ansell J, et al. Recommendation on the nomenclature for oral anticoagulants: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2015; 13: 1154-1156.
- 5.- Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwellinger E, et al. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. *Drug Metab Dispos* 2008; 36: 386-399.
- 6.- Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non- valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015; 17: 1467-1507.
- 7.- Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 2. *Eur Heart J* 2017; 21: 860-868.
- 8.- Kreutz R. Pharmacodynamic and pharmacokinetic basics of rivaroxaban. *Fundam Clin Pharmacol* 2012; 26: 27-32.
- 9.- Kubitzka D, Becka M, Roth A, et al. Dose-escalation study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban in healthy elderly subjects. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 2757-2765.
- 10.- Raghavan N, Frost CE, Yu Z, et al. Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. *Drug Metab Dispos* 2009; 37: 74-81.
- 11.- Desai J, Granger CB, Weitz JI, et al. Novel oral anticoagulants in gastroenterology practice. *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 227-239.
- 12.- Lim YJ, Yang CH. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy. *Clin Endosc* 2012; 45: 138-144.
- 13.- Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011; 123: 2363-2372.
- 14.- Piccini JP, Garg J, Patel MR, et al. Management of major bleeding events in patients treated with rivaroxaban vs. warfarin: results from the ROCKET AF trial. *Eur Heart J* 2014; 35: 1873-1880.
- 15.- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369: 2093-2104.
- 16.- Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, et al. Stroke, bleeding, and mortality risks in elderly medicare beneficiaries treated with dabigatran or rivaroxaban for nonvalvular atrial fibrillation. *JAMA Intern Med* 2016; 176: 1662-1671.
- 17.- Holster IL, Valkhoff VE, Kuipers EJ, et al. New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2013; 145: 105-112.e15.
- 18.- Cannon CP, Kohli P. Danger ahead: watch out for indirect comparisons! *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 747-748.
- 19.- Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: e278S-e325S.
- 20.- Yavuz B, Ayturk M, Ozkan S, et al. A real-world data of dabigatran etexilate: multicenter registry of oral anticoagulants in nonvalvular atrial fibrillation. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 42: 399-404.
- 21.- Schulman S, Kearon C; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemo-static medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost*. 2005; 3: 692-4.



NEWSLETTER EN GASTROENTEROLOGÍA

**Prevalence of primary sclerosing cholangitis
in patients with inflammatory bowel disease:
A systematic review and meta-analysis.**

Autores

Barberio B, Massimi D, Cazzagon N, Zingone F, Ford AC, Savarino EV.

Referencia

Gastroenterology 2021; 161: 1865-1877.



Artículo

La colangitis esclerosante primaria (CEP) es una enfermedad inflamatoria crónica progresiva de los conductos biliares. Es una patología poco frecuente, con una prevalencia de entre 0 a 31,7 casos por 100.000 habitantes (1,2). Si bien cada vez se diagnostican más casos de CEP en estadios precoces de la enfermedad en pacientes asintomáticos con alteraciones en la bioquímica hepática, en un 5% de los casos la CEP se manifiesta de forma sintomática con una importante afectación de la calidad de vida del paciente (3). Incluso más del 20% de los pacientes asintomáticos diagnosticados, desarrollan sintomatología a los 5 años de seguimiento. La sintomatología más frecuente es la astenia, el prurito, el dolor en el cuadrante superior derecho abdominal y el estrés emocional como consecuencia de la impredecible evolución de la enfermedad (que incluye síntomas de ansiedad y depresión). El prurito y el dolor abdominal son muy fluctuantes, pudiendo empeorar de forma importante y brusca como consecuencia de una obstrucción biliar y/o el desarrollo de una colangitis (4,5).

Los hallazgos anatomopatológicos de esta enfermedad, en forma de colangiopatía inflamatoria y fibrosante de los conductos biliares intra y extrahepáticos, están presentes en menos del 20% de los pacientes a los que se les realiza una biopsia hepática. Por este motivo, las actuales guías de práctica clínica no recomiendan la realización de la biopsia hepática para realizar el diagnóstico de la enfermedad, excepto en pacientes pediátricos y en aquellos casos en los que se sospecha de una CEP de afectación de pequeños conductos biliares para descartar otras posibles enfermedades (6,7).

Las alteraciones analíticas de la bioquímica hepática son características, pero no específicas, de esta enfermedad. La elevación de la fosfatasa alcalina, como marcador de la colestasis, está presente en la gran mayoría de los pacientes (8). Las aminotransferasas hepáticas suelen estar moderadamente elevadas y, generalmente, las cifras de bilirrubina y albúmina suelen ser normales en el momento de realizar el diagnóstico de la enfermedad (9). La colangio-resonancia magnética es actualmente una herramienta básica en el diagnóstico no invasivo de la enfermedad (9,10). La enfermedad puede evolucionar a una cirrosis hepática y predispone la aparición de cánceres hepatobiliares como son el colangiocarcinoma y el cáncer de la vesícula biliar (11). La etiología precisa de la CEP continúa sin esclarecerse; si bien, se relacionan con su desarrollo mecanismos inmunológicos, una susceptibilidad genética y alteraciones en el epitelio de los conductos biliares (12).

Hasta un 50% de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) desarrollan manifestaciones extraintestinales de la enfermedad a lo largo de sus vidas, con una importante afectación e impacto en el curso de su enfermedad (13-15). Entre estas manifestaciones extraintestinales se encuentra la CEP, que puede aparecer antes del diagnóstico de la EII y, en algunos pacientes, su diagnóstico se hace muchos años después de una panproctocolectomía como consecuencia de una colitis ulcerosa (16). Las cifras descritas de prevalencia de la CEP en los pacientes con EII son muy variables, hasta del 10% en algunos estudios (17). Los trabajos sugieren que la CEP se diagnostica en un 8% de los pacientes con colitis ulcerosa (CU) y en un 3,5% en enfermedad de Crohn (EC) (17,18). Por el contrario, la presencia de CU en pacientes con CEP se ha descrito en hasta un 80% (19). Aunque la asociación entre la EII y la CEP ha sido ampliamente estudiada, se mantienen importantes incógnitas de la magnitud de este problema.

Barberio y Cols. han efectuado una revisión sistemática y metaanálisis para determinar la prevalencia de la CEP en pacientes con EII, en función del tipo de EII y para evaluar en qué medida pudiera estar influenciada por distintos factores (el sexo de los pacientes, la extensión y la localización de la EII, su evolución y la localización geográfica del paciente en el mundo).

Para ello, han efectuado una búsqueda bibliográfica en las plataformas Medline y Embase (desde el comienzo del registro hasta abril de 2021) de estudios observacionales con \geq 50 pacientes adultos incluidos con el diagnóstico confirmado de EII (mediante histología o radiología) y en los que se describiera la prevalencia de la CEP.

De las 1.204 citas bibliográficas identificadas, 64 fueron aptas para el estudio, incluyendo un total de 776.700 pacientes. La prevalencia global de la CEP en los pacientes con EII fue del 2,16%, la cual fue más elevada en Sudamérica y más baja en el Sudeste de Asia. En pacientes con CU, EC y en EII inclasificable, la prevalencia de la CEP fue del 2,47%, 0,96% y 5,01%, respectivamente. La prevalencia fue mayor en pacientes con CU que en pacientes con EC (OR: 1,69; IC 95%: 1,24-2,29). En el subanálisis realizado, de acuerdo con el método diagnóstico empleado para definir la presencia de CEP, la prevalencia fue del 2,88% en los estudios en los que se realizaba un estudio bioquímico sanguíneo junto a colangio-RMN/CPRE; mientras que en los estudios que utilizaban solo un diagnóstico clínico de la enfermedad, la prevalencia fue del 1,79%. También fue mayor en el sexo masculino (2,09% vs. 1,79%), en pacientes con CU vs. EC (2,47% vs. 0,96%), en pacientes con CU extensa (en comparación con una afectación solo del colon izquierdo) y en pacientes con EC con afectación ileocolónica (en comparación con una afectación solo ileal).

Los autores concluyen que su estudio es el primero en estimar de forma fehaciente la prevalencia de la CEP en los pacientes con EII, así como establecer posibles factores de riesgo que pueden tener importancia a la hora de establecer un diagnóstico temprano de la enfermedad, iniciar un tratamiento precoz de la misma y promover un seguimiento adecuado para prevenir sus posibles complicaciones.



Bibliografía

- 1.- Boonstra K, Beuers U, Ponsioen CY. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: a systematic review. *J Hepatol* 2012; 56:1181–1188.
2. Barner-Rasmussen N, Pukkala E, Jussila A, et al. Epidemiology, risk of malignancy and patient survival in primary sclerosing cholangitis: a population-based study in Finland. *Scand J Gastroenterol* 2020; 55:74–81.
- 3.- Broome U, Olsson R, Löf L, et al. Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1996; 38: 610–615.
- 4.- Ponsioen CY, Assis DN, Boberg KM, et al. Defining Primary Sclerosing Cholangitis: Results from an International Primary Sclerosing Cholangitis Study Group Consensus Process. *Gastroenterology* 2021; 161: 1764-1775.
- 5.- Ranieri V, Kennedy E, Walmsley M, et al. The Primary Sclerosing Cholangitis (PSC) Wellbeing study: understanding psychological distress in those living with PSC and those who support them. *PLoS One* 2020; 15: e0234624.
- 6.- Lindor KD, Kowdley KV, Harrison ME. ACG clinical guideline: primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 646–659.
- 7.- European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009; 51: 237–267.
- 8.- Poupon R. Liver alkaline phosphatase: a missing link between cholestasis and biliary inflammation. *Hepatology* 2015; 61: 2080–2090.
- 9.- Lindor KD, Kowdley KV, Harrison ME. ACG clinical guideline: primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 646–659.
- 10.- European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009; 51: 237–267.
- 11.- Bergquist A, Ekblom A, Olsson R, et al. Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2002; 36: 321–327.
- 12.- Weismüller TJ, Wedemeyer J, Kubicka S, et al. The challenges in primary sclerosing cholangitis— aetiopathogenesis, autoimmunity, management and malignancy. *J Hepatol* 2008; 48: S38–S57.
- 13.- Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 649–670.
- 14.- Torres J, Bonovas S, Doherty G, et al. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: medical treatment. *J Crohn's Colitis* 2020; 14: 4–22.
- 15.- Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, et al. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 110–119.
- 16.- Navaneethan U, Shen B. Hepatopancreatobiliary manifestations and complications associated with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 1598–1619.
- 17.- Heikius B, Niemelä S, Lehtola J, et al. Hepatobiliary and coexisting pancreatic duct abnormalities in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 153–161.
- 18.- Huber W, Kranzmayr M, Schultheiss C, et al. Indocyanine green plasma disappearance rate for assessment of liver function: re-evaluation of normal ranges and impact of biometric data. *Crit Care* 2013; 17: P178.
- 19.- Bambha K, Kim WR, Talwalkar J, et al. Incidence, clinical spectrum, and outcomes of primary sclerosing cholangitis in a United States community. *Gastroenterology* 2003; 125: 1364–1369.



NEWSLETTER EN GASTROENTEROLOGÍA

Association of bariatric surgery with major adverse liver and cardiovascular outcomes in patients with biopsy-proven nonalcoholic steatohepatitis.

Autores

Aminian A, Al-Kurd A, Wilson R, Bena J, Fayazzadeh H, Singh T, Albaugh VL, Shariff FU, Rodriguez NA, Jin J, Brethauer SA, Dasarathy S, Alkhouri N, Schauer PR, McCullough AJ, Nissen SE.

Referencia

JAMA 2021; 326: 2031-2042.



Artículo

La esteatosis hepática no alcohólica (ENA) es una de las patologías más prevalentes en todo el mundo y se encuentra en ascenso (1). La ENA es el resultado de la acumulación macrovesicular de triglicéridos en los hepatocitos en ausencia de otras causas secundarias como son los medicamentos, el consumo perjudicial de alcohol o determinadas condiciones hereditarias (2). La esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) es el subtipo inflamatorio de la ENA, en la que a la esteatosis hepática se añade un daño de los hepatocitos (balonización) e inflamación, con mayor o menor grado de fibrosis (2). La EHNA generalmente es clínicamente silente, pero con el tiempo puede evolucionar hacia la cirrosis hepática con sus complicaciones y acabar precisando de un trasplante hepático (3). Actualmente, la EHNA es una de las principales causas de cirrosis y hepatocarcinoma (4). Si bien la esteatosis hepática simple tiene una baja tasa de progresión hacia la cirrosis hepática (aproximadamente solo un 4%), más del 20% de los pacientes con EHNA desarrollan una cirrosis hepática a lo largo de sus vidas (5).

Actualmente no existe un tratamiento médico farmacológico aprobado para la EHNA y ninguno de los tratamientos ensayados se ha mostrado eficaz en reducir las principales complicaciones hepáticas y cardiovasculares de estos pacientes (6-10).

En los pacientes con obesidad y síndrome metabólico, la cirugía bariátrica (definida como el procedimiento quirúrgico que logra influenciar sobre el metabolismo de los pacientes mediante una pérdida de peso y alterando la fisiología gastrointestinal) logra un efecto importante y mantenido en la reducción del exceso de peso y en la mejoría de la hiperglucemia, hipertensión y dislipemia de estos pacientes (11-14). Pequeños estudios observacionales, en los que se ha efectuado una biopsia hepática antes y después de la cirugía bariátrica, sugieren que la pérdida de peso lograda con la cirugía se asocia a una mejoría en algunos de los parámetros histológicos hepáticos de la EHNA (p.e. la inflamación y la fibrosis) (15-17). Por otro lado, estudios observacionales con un número importante de pacientes incluidos sometidos a cirugía bariátrica por obesidad describen un menor riesgo de las principales complicaciones cardiovasculares y de la mortalidad (18-20).

Aminian y Cols. han efectuado un estudio retrospectivo de cohortes con un periodo de seguimiento largo para investigar la relación a largo plazo entre la cirugía bariátrica y la incidencia de complicaciones hepáticas graves, junto con las complicaciones cardiovasculares graves en pacientes con obesidad y EHNA con fibrosis sin cirrosis (demostrada por biopsia hepática).

Los pacientes fueron reclutados del estudio SPLENDOR (Surgical Procedures and Long-Term Effectiveness in NASH Disease and Obesity Risk) realizado en EE. UU., en el que se efectuaron 25.828 biopsias hepáticas a pacientes adultos con obesidad entre los años 2004 y 2016. Las variables demográficas, la actividad histológica hepática y el grado de fibrosis de los pacientes a los que se les realizó una biopsia hepática en el momento de la cirugía bariátrica, fueron balanceados con un grupo de pacientes control no sometido a cirugía. Se comparó el efecto de la cirugía bariátrica [bypass en Y de Roux y gastrectomía en manga (sleeve)] frente al cuidado no quirúrgico. El objetivo principal del estudio fue evaluar la incidencia de complicaciones hepáticas graves (progresión clínica o histológica a cirrosis hepática, desarrollo de hepatocarcinoma, trasplante hepático o mortalidad como consecuencia de las complicaciones hepáticas) y complicaciones cardiovasculares graves (procesos coronarios y cerebrovasculares, fallo cardíaco y muerte de origen cardiovascular).

Se analizaron un total de 1.158 pacientes [760 (63,9%), mujeres; edad media: 49,8 años (IQR: 40,9-57,9 años); índice medio de masa corporal: 44,1 (IRR: 39,4-51,4)]. De estos pacientes, 650 correspondieron al grupo sometido a cirugía bariátrica y 508 al grupo control no quirúrgico. El seguimiento medio fue de 7 años (IQR: 4-10 años). Al final del periodo de duración del estudio, en el análisis sin ponderación de las variables estudiadas, en el grupo de pacientes que no perdieron peso, 5 pacientes del grupo sometido a cirugía bariátrica y 40 del grupo no quirúrgico presentaron complicaciones hepáticas graves; y 39 pacientes del grupo quirúrgico y 60 del grupo no quirúrgico presentaron complicaciones cardiovasculares graves. Tras el análisis ponderado, la incidencia acumulada de complicaciones hepáticas graves a los 10 años fue del 2,3% (IC 95%: 0-4,6) en el grupo sometido a cirugía bariátrica y del 9,6% (IC 95%: 6,1-12,9) en el grupo no quirúrgico [diferencia absoluta ajustada: 12,4; (IC 95%: 5,7-19,7); HR ajustado: 0,12 (IC 95%: 0,02-0,63); p=0,01]. La incidencia acumulada de complicaciones cardiovasculares graves a los 10 años fue del 8,5% (IC 95%: 5,5-11,4) en el grupo quirúrgico y del 15,7% (IC 95%: 11,3-19,8) en el grupo no quirúrgico [diferencia absoluta ajustada: 13,9; (IC 95%: 5,9-21,9); HR ajustado: 0,30 (IC 95%: 0,12-0,72); p=0,07]. En los 5 años de seguimiento tras la cirugía bariátrica, 4 pacientes (0,6%) fallecieron como consecuencia de las complicaciones de la cirugía, entre las que se incluyeron fugas gastrointestinales (n=2) y fallos respiratorios (n=2).

Los autores concluyen que en pacientes con EHNA y obesidad, la cirugía bariátrica se asocia con un menor riesgo estadísticamente significativo de complicaciones graves hepáticas y cardiovasculares en comparación con el tratamiento no quirúrgico.

Entre las limitaciones del estudio se encuentran los sesgos inter-observador en la interpretación de las biopsias hepáticas de la EHNA. Por otro lado, el escaso número de complicaciones graves hepáticas y cardiovasculares observadas en el estudio condicionan intervalos de confianza al 95% amplios.



Bibliografía

- 1.- Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 15: 11-20.
- 2.- 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: 328-357.
- 3.- Noureddin M, Vipani A, Bresee C, et al. NASH leading cause of liver transplant in women: updated analysis of indications for liver transplant and ethnic and gender variances. *Am J Gastroenterol* 2018; 113: 1649-1659.
- 4.- Stine JG, Wentworth BJ, Zimmet A, et al. Systematic review with meta-analysis: risk of hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis without cirrhosis compared to other liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 48: 696-703.
- 5.- Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116: 1413-1419.
- 6.- Powell EE, Wong VW, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet* 2021; 397: 2212- 2224.
- 7.- Sheka AC, Adeyi O, Thompson J, Hameed B, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: a review. *JAMA* 2020; 323: 1175- 1183.
- 8.- Diehl AM, Day C. Cause, pathogenesis, and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2017; 377: 2063-2072.
- 9.- Ferguson D, Finck BN. Emerging therapeutic approaches for the treatment of NAFLD and type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2021; 17: 484-495.
- 10.- Stahl EP, Dhindsa DS, Lee SK, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and the heart: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 948-963.
- 11.- Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Metabolic surgery versus conventional medical therapy in patients with type 2 diabetes: 10-year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. *Lancet* 2021; 397:293-304.
- 12.- Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al STAMPEDE Investigators. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes—5-year outcomes. *N Engl J Med* 2017; 376: 641-651.
- 13.- Ikramuddin S, Korner J, Lee WJ, et al. Lifestyle intervention and medical management with vs without Roux-en-Y gastric bypass and control of hemoglobin A1c, LDL cholesterol, and systolic blood pressure at 5 years in the Diabetes Surgery Study. *JAMA* 2018; 319: 266-278.
- 14.- Schiavon CA, Bersch-Ferreira AC, Santucci EV, et al. Effects of bariatric surgery in obese patients with hypertension: the GATEWAY randomized trial (Gastric Bypass to Treat Obese Patients With Steady Hypertension). *Circulation* 2018; 137: 1132-1142.
- 15.- Lassailly G, Caiazzo R, Ntandja-Wandji LC, et al. Bariatric surgery provides long-term resolution of nonalcoholic steatohepatitis and regression of fibrosis. *Gastroenterology* 2020; 159: 1290-1301.
- 16.- Manco M, Mosca A, De Peppo F, et al. The benefit of sleeve gastrectomy in obese adolescents on nonalcoholic steatohepatitis and hepatic fibrosis. *J Pediatr* 2017; 180: 31-37.
- 17.- Mattar SG, Velcu LM, Rabinovitz M, et al. Surgically-induced weight loss significantly improves nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome. *Ann Surg* 2005; 242: 610- 617.
- 18.- Aminian A, Zajichek A, Arterburn DE, et al. Association of metabolic surgery with major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and obesity. *JAMA* 2019; 322: 1271-1282.
- 19.- Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, et al. Association of bariatric surgery with long-term remission of type 2 diabetes and with microvascular and macrovascular complications. *JAMA* 2014; 311: 2297-2304.
- 20.- Fisher DP, Johnson E, Haneuse S, et al. Association between bariatric surgery and macrovascular disease outcomes in patients with type 2 diabetes and severe obesity. *JAMA* 2018; 320: 1570-1582.