

## Enfoque terapéutico de la cirrosis hepática

### Therapeutic approach to liver cirrhosis

MSc. Rolando Teruel Ginés<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-6327-2754>

MSc. Alejandro Jesús Bermúdez Garcell<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-6932-6410>

MSc. Nilvia Bienvenida Serrano Gámez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-3728-7052>

<sup>1</sup>Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. Riobamba, Ecuador.

\*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: [teruelcuba@gmail.com](mailto:teruelcuba@gmail.com)

#### RESUMEN

La cirrosis hepática constituye un problema de salud mundial por su elevada prevalencia y mortalidad, cuyo tratamiento actual ha mejorado sustancialmente el pronóstico de los pacientes afectados. Se realizó una revisión bibliográfica con el descriptor *cirrosis hepática* en SciELO (<https://scielo.org/es>) y con *liver cirrhosis* en PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>), en PMC (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc>), en Elsevier (<https://www.elsevier.com>) y en Cochrane Library ([www.cochranelibrary.com](http://www.cochranelibrary.com)). Se revisaron preferentemente artículos originales, ensayos clínicos, revisiones bibliográficas, revisiones sistemáticas y meta-análisis a partir de 2015. Para la cirrosis compensada se recomienda nutrición adecuada y ejercicios físicos. El tratamiento de la cirrosis descompensada depende de las complicaciones. Dentro de las intervenciones no farmacológicas están: trasplante de hígado y de células madre, derivación portosistémica transyugular, ligadura endoscópica en banda y paracentesis. Los fármacos recomendados incluyen: diuréticos, albúmina, vasoconstrictores, beta bloqueadores, disacáridos no absorbibles, antibióticos, sensibilizadores de insulina, vitaminas, antifibróticos y hormonas.

**Palabras clave:** cirrosis hepática, complicaciones, terapia, tratamiento farmacológico, cirugía.

## ABSTRACT

Liver cirrhosis is a global health problem due to its high prevalence and mortality, whose current treatment has substantially improved the prognosis of affected patients. A bibliographic review was conducted with the descriptor *cirrosis hepática* in SciELO (<https://scielo.org/es>) and with *liver cirrhosis* in PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>), in PMC (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc>), in Elsevier (<https://www.elsevier.com>) and in Cochrane Library ([www.cochranelibrary.com](http://www.cochranelibrary.com)). Original articles, clinical trials, bibliographic reviews, systematic reviews and meta-analyses, from 2015 onwards, were preferably reviewed. Adequate nutrition and physical exercise are recommended for compensated cirrhosis. Treatment of decompensated cirrhosis depends on complications. Non-pharmacological interventions include: liver and stem cell transplant, transjugular portosystemic shunt, endoscopic band ligation and paracentesis. Recommended drugs include: diuretics, albumin, vasoconstrictors, beta-blockers, non-absorbable disaccharides, antibiotics, insulin sensitizers, vitamins, antifibrotics and hormones.

**Keywords:** liver cirrhosis, complications, therapy, drug therapy, surgery.

Recibido: 13/02/2020.

Aprobado: 24/11/2020.

## Introducción

La cirrosis hepática (CH), una de las enfermedades que más vidas cobra a nivel mundial, tiene un espectro clínico variable de acuerdo a su fisiopatología y el estado clínico del paciente; generalmente no cuenta con sintomatología en las primeras etapas con una evolución silenciosa hasta que aparecen las complicaciones.<sup>(1,2)</sup>

La CH es una enfermedad grave con formación de tejido fibroso y nódulos regenerativos, cuyas causas más comunes son hepatitis C, hepatitis B, alcoholismo y esteatohepatitis no alcohólica.<sup>(3)</sup> Otras etiologías son colangitis biliar primaria, hepatitis autoinmune, colangitis esclerosante primaria, hemocromatosis, deficiencia de alfa-1 antitripsina, fibrosis quística, síndrome de Budd-Chiari, enfermedad de Wilson, insuficiencia cardíaca derecha y medicamentos hepatotóxicos.<sup>(4)</sup>

De estas causas, el alcohol y la obesidad son las más recurrentes en Ecuador. El Ministerio de Salud Pública del Ecuador estima elevada incidencia: región Sierra, 37,78 %; 12,14 % en la región Costa; 38,92% en la Amazonia, 14,9% en Manabí y 26,46 % en la región Insular.<sup>(5)</sup>

El diagnóstico de CH suele ser muy complicado en etapas tempranas, pues cuenta con una fase asintomática, continuada por la aparición de complicaciones debidas a insuficiencia hepática e hipertensión portal. La fase sintomática se reconoce como CH descompensada, en la cual el pronóstico es desfavorable al paciente.

Las complicaciones dependen de diversos factores como la genética, nutrición, hábitos físicos, factores fisiológicos y factores clínicos. La CH es la etapa final de las enfermedades crónicas progresivas del hígado. La fisiopatología de esta enfermedad se evidencia con necrosis de hepatocitos con una pérdida del parénquima hepático, fibrosis, inflamación, cambios en la regeneración de las células y con alteraciones circulatorias.<sup>(6)</sup>

Las enfermedades hepáticas por acumulación de grasa son cada vez más diagnosticadas. Este tipo de cirrosis no cuenta con una etiología clara y sin embargo representa hasta el 20% de casos de cirrosis diagnosticados.<sup>(7)</sup> Esta cirrosis se acompaña de alteraciones del síndrome metabólico como la resistencia a la insulina, obesidad o intolerancia a los hidratos de carbono, dislipidemia, diabetes mellitus tipo 2 y la disminución de colesterol de lipoproteínas de alta densidad.<sup>(8)</sup>

Esta revisión tiene el objetivo de describir las principales alternativas terapéuticas de la CH.

## Desarrollo

### Metodología

Esta revisión bibliográfica se realizó en:

- SciELO (<https://scielo.org/es>) con el descriptor cirrosis hepática se encontraron 503 referencias a texto completo.
- PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>) con *liver cirrhosis* se encontraron 12 274 resultados a texto completo desde 2016 al 2021.

- PMC (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc>) con el descriptor *liver cirrhosis* se localizaron a texto completo de los últimos 5 años más de 50 000 artículos científicos. De estos, indexados en Medline eran 34 002.
- Elsevier (<https://www.elsevier.com>) con el descriptor *liver cirrhosis* se seleccionaron 3 722 textos completos.
- *Cochrane Library* ([www.cochranelibrary.com](http://www.cochranelibrary.com)) con *liver cirrhosis* en *Title/Abstract/Keywords* se localizaron 103 revisiones Cochrane, 7 protocolos, 7 899 ensayos clínicos y 3 respuestas clínicas.

Se revisaron preferentemente artículos originales, ensayos clínicos, revisiones bibliográficas, revisiones sistemáticas y meta análisis a partir de 2015.

### **Conducta terapéutica**

Con fines didácticos se describirá la conducta terapéutica cuando la CH está compensada y cuando está descompensada. <sup>(9)</sup>En cualquiera de los casos, la terapia definitiva para la CH es el trasplante de hígado; sin embargo, la complicada situación de conseguir un donante compatible y el costo o complejidad de esta cirugía, hace que sea más factible el tratamiento de las complicaciones con el fin de mejorar la calidad de vida del paciente y aumentar el índice de supervivencia hasta que se logre el trasplante de forma segura.

### **Cirrosis hepática compensada**

#### Cuidado nutricional

En primera instancia se recomienda reposo y una dieta específica, evitando la desnutrición, ya que este estado es muy usual una pérdida corporal de grasa y de masa magra. La malnutrición está íntimamente asociada a la concurrencia de complicaciones como la ascitis, várices esofágicas y síndrome hepatorenal aumentando el índice de mortalidad por esta enfermedad.<sup>(3)</sup>

Los pacientes con CH avanzada tienen un alto riesgo de malnutrición y sus complicaciones asociadas. <sup>(3)</sup> La ascitis, frecuente en estos pacientes, tiene un impacto desfavorable sobre la nutrición oral y un balance calórico y proteico negativo puede deteriorar la función del hígado cirrótico. Además, la disminuida capacidad del hígado para almacenar glucógeno reduce la tolerabilidad a los episodios hipoglucémicos tan frecuentes en estos pacientes.

La evaluación de los déficits nutricionales y de la sarcopenia en pacientes con CH es importante para corregir estos trastornos. Por tanto, el objetivo general del tratamiento nutricional es cubrir los déficits calóricos y asegurar una ingesta proteica adecuada, además de corregir las frecuentes deficiencias de micronutrientes como vitamina A, vitamina D, zinc y selenio. <sup>(3)</sup>Por el contrario, la obesidad es de gran relevancia pronóstica en pacientes con cirrosis y la pérdida de peso es importante en pacientes con CH por enfermedad grasa no alcohólica; sin embargo, no se debe recomendar la reducción de peso en pacientes descompensados por el riesgo de malnutrición calórico-proteica. <sup>(10)</sup>

### **Prescripción de ejercicios físicos**

Se recomienda en pacientes cirróticos la prescripción de ejercicios físicos, aunque es necesario conocer las condiciones y el grado de afectación de la enfermedad y las complicaciones que padece, para lograr una cierta mejoría en cada caso. <sup>(11)</sup>

La aplicación de esta terapia en pacientes cirróticos debe ser monitoreada permanentemente y valorarse al final del mismo, para contar con la garantía de disminución de daños progresivos y más no la afectación de la presión portal. <sup>(11)</sup>

### **Cirrosis hepática descompensada**

La CH descompensada aparece como un deterioro agudo de la función hepática en un paciente con cirrosis, caracterizado por íctero, ascitis, encefalopatía hepática, síndrome hepatorenal, peritonitis bacteriana espontánea y sangramiento gastrointestinal por várices esofágicas. <sup>(12,13)</sup> Se deben tratar las causas precipitantes frecuentes como infecciones, sangramiento gastrointestinal, ingestión de alcohol o fármacos; aunque, en 50% de los casos no se identifica ningún desencadenante. En el caso de CH alcohólica o viral se debe aplicar terapias específicas como la abstinencia de bebidas alcohólicas o la administración de antivirales para la hepatitis B y C en sus etapas iniciales. Las medidas nutricionales anteriores deben mantenerse en esta etapa.

### **Ascitis**

La ascitis determina el inicio de la fase descompensada. El mecanismo de ocurrencia está basado en el aumento de la resistencia del flujo portal, acompañado de una vasoconstricción sinusoidal hepática y de una vasodilatación esplácnica secundaria desencadenada por la

generación de mediadores vasodilatadores. Esto produce un incremento de la presión del capilar esplácnico y la producción de linfa.<sup>(14)</sup>

El tratamiento de primera línea en pacientes con ascitis ligera a moderada incluye dieta baja en sodio para lograr un balance negativo del ion, y diuréticos.<sup>(12)</sup> En pacientes con función renal normal, la combinación de espirolactona (50–100 mg/día) y furosemida (20–40 mg/día) es un régimen inicial apropiado, titulado cada 5 días según tolerancia y respuesta clínica. Algunos recomiendan comenzar con espirolactona.<sup>(15)</sup>

Cuando haya insuficiencia renal la introducción de diuréticos debe ser más cautelosa y es importante el monitoreo de electrolitos.<sup>(12)</sup>

En la ascitis tensa deberá realizarse paracentesis de grandes volúmenes antes de tratar con diuréticos.<sup>(12)</sup> Al mismo tiempo de la paracentesis se emplea albúmina al 20% intravenosa (100 ml de albúmina por cada 2,5 L drenados) para reducir el riesgo de síndrome hepatorenal.

Sin embargo, un meta-análisis de ensayos clínicos encontró incertidumbre acerca de si las intervenciones para la ascitis en pacientes con cirrosis descompensada disminuyen la mortalidad, los eventos adversos o el trasplante hepático en comparación con la paracentesis más reposición de líquidos.<sup>(16)</sup> La derivación portosistémica intrahepática transyugular, los antagonistas de aldosterona, paracentesis y reposición de líquidos pudieran mejorar la resolución de la ascitis en comparación con la paracentesis más reposición de líquidos. Por otro lado, los antagonistas de la aldosterona y los diuréticos de asa aumentan la tasa de descompensación en comparación con la paracentesis y reposición de líquidos.<sup>(16)</sup>

### **Síndrome hepatorenal**

El síndrome hepatorenal se diagnostica en pacientes que tienen CH en estado avanzado acompañado del daño de la función renal por una alteración importante de la circulación arterial.<sup>(17)</sup> Se define como una insuficiencia renal funcional reversible en ausencia de daño del parénquima renal.<sup>(18)</sup> Esta complicación puede ser de dos tipos: tipo 1 que cuenta con un deterioro de la función renal muy rápida y progresiva, siendo el más común en pacientes con CH alcohólica y pronóstico de supervivencia es menor a semanas y el tipo 2 se caracteriza por un deterioro de grado lento y estable y un pronóstico de vida más largo.<sup>(18)</sup>

Para la prevención del síndrome hepatorenal, lesión renal aguda y el síndrome hepatorenal tipo 2 debe administrarse albúmina en todas las paracentesis de gran volumen (> 5 L, con 8 g/L de ascitis eliminada) porque previene la disfunción circulatoria posparacentesis, reduce el riesgo de disfunción renal y aumenta la supervivencia.<sup>(19)</sup>

Los vasoconstrictores son la primera línea de tratamiento del síndrome hepatorenal y la terlipresina es el vasoconstrictor de elección.<sup>(19)</sup> Un bolo de terlipresina reduce la presión portal durante tres a cuatro horas y aumenta la presión arterial media. La terlipresina debe prescribirse con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular (induce isquemia) y con hiponatremia.

La terlipresina es beneficiosa en pacientes con sepsis y también podría prevenir el sangrado por várices durante el periodo de interrupción de los bloqueadores beta no selectivos.<sup>(19)</sup>

La noradrenalina (dosis inicial: 0,5 mg/hora, dosis máxima: 3 mg/hora) es una alternativa efectiva a la terlipresina.<sup>(19)</sup> Las posibles terapias alternativas a la terlipresina incluyen midodrina más octreótide, ambos en asociación con la albúmina, pero hay información muy limitada respecto a la administración de estos fármacos en pacientes con el síndrome hepatorenal tipo 1.

El tratamiento contra el síndrome hepatorenal tipo 2 es similar; sin embargo, este síndrome tiende a recurrir después del cese del tratamiento vasoconstrictor. La respuesta completa se define por disminución de la creatinina a un valor dentro de 0,3 mg/dL de la línea base, mientras que una regresión de, al menos, una etapa de la insuficiencia renal se considera respuesta parcial. Si no hay respuesta después de tres días, la dosis de vasoconstrictor debe aumentarse. En los que no responden, el tratamiento debe suspenderse después de 14 días.<sup>(19)</sup> La derivación portosistémica intrahepática transyugular consiste en crear una comunicación entre las circulaciones portal y sistémica mediante una prótesis autoexpandible entre una vena suprahepática y una rama portal.<sup>(18)</sup> Este procedimiento está avalado, así como la paracentesis, para el síndrome tipo 2 con ascitis refractaria a diuréticos.<sup>(18)</sup>

Disminuye la recurrencia de ascitis y mejora la sobrevida comparada con la paracentesis evacuante, aunque puede causar falla cardíaca y encefalopatía hepática. Está contraindicado en pacientes con encefalopatía crónica, Child-Pugh superior a 12, edad mayor de 70 años o disfunción cardíaca con fracción de eyección menor al 50%.

### **Várices esofágicas**

El peligro de estas várices es la generación de una hemorragia digestiva, que determina el inicio de la etapa de descompensación de la cirrosis. El riesgo de mortalidad al inicio de la presentación de esta complicación es del 50% y sin tratamiento es del 60%.<sup>(20)</sup> Esto se agudiza con los trastornos de la hemostasia que sufren los pacientes cirróticos.<sup>(21)</sup>

En el sangramiento de grandes várices se establecerá un acceso venoso rápido para la administración de líquidos y productos de la sangre como claves para el manejo inicial.<sup>(12)</sup> También deberán corregirse la coagulopatía y trombocitopenia en caso de estar presentes. Para pacientes con sangramiento gastrointestinal moderado se debe transfundir cuando la Hb < 7 g/L, para alcanzar una diana de 8 g/L.<sup>(12)</sup>

El empleo de terlipresina (2 mg cuatro veces al día) y antibióticos endovenosos controla el sangramiento en 80% de las hemorragias esofágicas, además de reducir la mortalidad y el riesgo de infección postsangramiento.<sup>(12)</sup>

La endoscopia deberá realizarse en las primeras 12 h o antes si el paciente está hemodinámicamente inestable con sangramiento activo.<sup>(12)</sup> Los pacientes con grandes hematemesis o encefalopatía deben intubarse para reducir el riesgo de aspiración.

Otra de las opciones terapéuticas es la realización de ligaduras endoscópicas con bandas, lo que se prefiere en la actualidad.<sup>(12)</sup> La inyección endoscópica de N -butil-2-cianoacrilato pudiera ser apropiado. Si no se alcanza la hemostasis, debe usarse el balón de Sengstaken-Blackmore o equivalente.<sup>(12)</sup>

Debe considerarse una derivación portosistémica intrahepática transyugular si no se logra la hemostasia por vía endoscópica o si el paciente vuelve a sangrar. Las directrices del Reino Unido aconsejan una combinación con betabloqueadores no selectivos (ejemplo, carvedilol 6,25-12,5 mg diarios), además de la ligadura con bandas para la profilaxis secundaria de las hemorragias varicosas después del alta.<sup>(12)</sup>

### **Encefalopatía hepática**

La encefalopatía hepática, un indicador de estado avanzado de CH, es precipitada por infecciones, constipación, trastornos electrolíticos, sedantes y sangramiento.<sup>(12,22)</sup>

Para reducir el amoníaco se plantea disminución de la ingesta de proteínas de la dieta y la administración de disacáridos no absorbibles. <sup>(23)</sup>Estos disacáridos constituyen la terapia de primera línea: lactulosa ( $\beta$ -galactósido fructosa) y el lactitol ( $\beta$ -galactósido sorbitol), disminuyen el pH y crean un ambiente ácido que dificulta la proliferación de bacterias productoras de amoníaco y favorece el crecimiento de bacterias no productoras de ureasa como *Lactobacillus*. <sup>(23)</sup>

La posología del lactitol es 0,5-0,7 g/kg/día en 3 tomas con las comidas. <sup>(23)</sup>Está contraindicado en hipersensibilidad, obstrucción intestinal y galactosemia. Entre sus reacciones adversas se encuentran molestias abdominales, principalmente meteorismo y flatulencia.

La dosis de lactulosa en adultos es 30-45 ml (20-30,15 g) 3 veces al día y se fija hasta conseguir un máximo de 2-3 deposiciones al día. En el caso de niños el cálculo se realiza a partir de la dosis de adultos. <sup>(23)</sup> Cuando los pacientes no pueden tomarlos por vía oral, se puede administrar como enemas de 200 a 800 g de dos a tres veces cada 24 horas hasta la resolución del episodio.

Entre los antibióticos frente a bacterias productoras de ureasa están neomicina, paromomicina, metronidazol (en desuso) y rifaximina. <sup>(23)</sup>

La neomicina es ototóxica y nefrotóxica, por lo que se reserva para pacientes que no toleran otros antibióticos. <sup>(23)</sup> Su dosis es 2-4 g al día, en afecciones hepáticas graves 4-12 g al día, en 2-3 tomas. En el caso de la paromomicina, la posología es 4 g cada 24 horas en 2-4 tomas durante 5-6 días. <sup>(23)</sup>

La rifaximina, antibiótico no absorbible derivado de la rifampicina, supone una alternativa a dosis diarias de 1200 mg. <sup>(23)</sup> Parece la mejor alternativa debido a que se puede administrar por vía oral y es de amplio espectro, lo que disminuye la aparición de resistencias. Una de sus ventajas es la rapidez de su acción que disminuye del número de bacterias de la microbiota en cuestión de días y presenta un perfil de seguridad favorable.

Los probióticos utilizan microorganismos vivos no patógenos presentes en los alimentos para poblar el colon con bacterias no productoras de ureasa. <sup>(23)</sup> Sin embargo su efecto clínico no está claro a pesar de que disminuyen la concentración de amoníaco.

La L-ornitina-L-aspartato (LOLA) estimula el ciclo de la urea y la síntesis proteica en el tejido muscular. <sup>(24)</sup>Puede ser administrada tanto por vía oral, a dosis de 3 g tres veces al día, como intravenosa en perfusión, 20 g al día (más efectiva, pero menos segura). <sup>(23)</sup>

La reducción de falsos neurotransmisores se basa en la hipótesis de que bajas concentraciones de aminoácidos con cadenas ramificadas como leucina, isoleucina o valina y altas concentraciones de aminoácidos aromáticos como la fenilalanina, la tirosina o el triptófano, potencian la encefalopatía hepática mediante la síntesis de falsos neurotransmisores. <sup>(23)</sup>Por tanto, deben administrarse formulaciones ricas en aminoácidos ramificados y muy pobres en aminoácidos aromáticos; aunque, los estudios no son concluyentes. Algunos recomiendan el empleo de L-carnitina en pacientes con encefalopatía hepática y trastornos de la conciencia. <sup>(25)</sup>

### **Peritonitis bacteriana espontánea**

Las causas más frecuentes de infección en pacientes cirróticos son la peritonitis bacteriana espontánea (PBE), la neumonía y la infección urinaria. <sup>(2)</sup>La PBE es una infección bacteriana frecuente que ocurre en el líquido ascítico sin la necesidad de existir un foco infeccioso dentro del abdomen. <sup>(22,26)</sup>

En la CH es el tipo de peritonitis que ocurre más a menudo causada por bacilos aerobios gramnegativos y cocos grampositivos, que pueden llevar a la generación de otras complicaciones como insuficiencia renal o hemorragia digestiva. <sup>(22)</sup>

Cuando se diagnostica PBE, se administra una terapia empírica basada en el posible origen de la infección, el riesgo a resistencia bacteriana multidroga y la microbiología local. <sup>(26)</sup>

Un enfoque práctico incluye la administración de penicilina, cefalosporina de tercera generación o quinolonas en casos no complicados.

Los pacientes con PBE deben recibir apoyo a la función renal debido a que la insuficiencia renal incrementa la mortalidad hasta 40%. Se administra albúmina a 1,5 g/kg dentro de las 6 h del diagnóstico, seguido de 1 g/kg hasta el día 3, junto a los antibióticos. <sup>(26)</sup>

Los pacientes cirróticos experimentan alta tasa de recurrencia de PBE, por lo que se recomienda profilaxis. <sup>(26)</sup> Norfloxacin 400 mg/día oralmente puede prevenir PBE en pacientes con ascitis con proteínas bajas. Norfloxacin 400 mg dos veces al día por vía oral ayuda a prevenir la infección en pacientes con hemorragias por várices.

Además, la administración intravenosa del antibiótico puede ser efectiva en la prevención de PBE durante el sangramiento activo. <sup>(26)</sup>

El amplio uso de antibióticos puede originar infecciones de bacterias resistentes y diarreas asociadas a *Clostridium difficile*, por lo que la profilaxis antibiótica debe administrarse en pacientes seleccionados con severa alteración hepática y proteínas en líquido ascítico < 1,5 g/dl. <sup>(26)</sup>

### **Tratamiento del carcinoma hepatocelular**

Aunque las evidencias son contradictorias, parece que la CH asociada a la enfermedad alcohólica presenta un riesgo medio-alto de carcinoma hepatocelular. <sup>(27)</sup> Esto se debe en parte a que el alcohol interactúa con otras causas de cirrosis como hepatitis B y C, diabetes y obesidad que incrementan el riesgo de cáncer.

El tratamiento para el carcinoma hepatocelular es el trasplante de hígado, para lo cual debemos tener en cuenta que no existan factores de riesgo como las comorbilidades y la edad; los pacientes que son considerados como mejores candidatos para el trasplante son aquellos en los que exista un único tumor de tamaño menor a 5 cm o tres tumores de 3 cm cada uno, acompañado de una bilirrubina normal y ausencia de hipertensión portal. <sup>(15,23, 28)</sup>

### **Otras terapias en desarrollo**

Los tratamientos de la CH disponibles en la actualidad tienen limitaciones, por lo que se buscan nuevos medios terapéuticos potenciales para curar o revertir esta enfermedad en cualquiera de sus fases. A continuación se describirán diferentes modalidades terapéuticas en distintas fases de desarrollo.

### **Sensibilizadores de insulina**

La metformina reduce significativamente el riesgo de carcinoma hepatocelular entre pacientes diabéticos. Estos fármacos se han sugerido como potenciales estrategias para la prevención primaria de este cáncer en pacientes diabéticos con hígado graso no alcohólico.

### **Pentoxifilina**

La pentoxifilina es un inhibidor de fosfodiesterasa con propiedades hemorreológicas y antioxidantes al disminuir los niveles del factor de necrosis tumoral alfa.<sup>(29,30)</sup> Su evidencia en hígado graso no alcohólico, aunque prometedora, se limita a estudios con un escaso número de pacientes. Este compuesto tiene un perfil de seguridad muy aceptable y es económico; desafortunadamente, la evidencia actual es muy limitada para poder recomendar su uso en forma rutinaria.<sup>(30)</sup>

### **Ácido ursodesoxicólico**

El ácido ursodesoxicólico es un ácido biliar secundario utilizado en el tratamiento de la colangitis biliar primaria, colelitiasis y otras formas de colestasis.<sup>(29)</sup> Se ha investigado en enfermedad por hígado raso no alcohólico dado que tiene un potencial efecto antiapoptótico y antioxidante, además de poder tener una interacción débil con el receptor del farnesoide X (*FXR*, por sus siglas en inglés), aunque las evidencias actuales no parecen recomendar su uso.<sup>(29,31)</sup>

### **Vitamina K**

Aunque se ha recomendado su empleo en CH, un estudio de caso y control retrospectivo no muestra ninguna mejoría en la enfermedad hepática crónica terminal tras administrar 10 mg vía intramuscular cada 12 h por un total de tres días, sobre los factores de la hemostasia que se encuentran alterados en la cirrosis.<sup>(32)</sup>

### **Vitamina E**

En el estudio PIVENTS, en el cual se excluyeron a los pacientes con diabetes, la vitamina E no redujo el peso, ni mejoró la resistencia a la insulina, tampoco la fibrosis; sin embargo, mejoró esteatosis, inflamación y balonización hepáticas. Se ha demostrado que tiene mejores efectos en pacientes no diabéticos según algunas guías.<sup>(30)</sup> Algunas asociaciones recomiendan que estos resultados se confirmen en ensayos clínicos bien diseñados.<sup>(30)</sup>

### **Ácido obeticólico**

Otro fármaco en estudio para el tratamiento de la esteatohepatitis no alcohólica es el ácido obeticólico.<sup>(32,33)</sup>

Se realizó un estudio aleatorizado con 282 pacientes con esteatohepatitis no alcohólica con tratamiento de ácido obeticólico o placebo por 72 semanas, el resultado final fue mejoría clínica sin empeoramiento en fibrosis.<sup>(34)</sup> Un ensayo clínico encontró que 25 mg de ácido obeticólico mejoró la fibrosis y los componentes clave de la actividad de la enfermedad entre 308 pacientes con esteatohepatitis no alcohólica.<sup>(35)</sup> Estos resultados muestran una mejoría histológica clínicamente significativa que predice un beneficio clínico.

### **Elafibranor**

El elafibranor es agonista de los receptores nucleares PPAR $\alpha$  y PPAR $\delta$ . PPAR $\alpha$  detiene la síntesis de lípidos en el hígado y actúa como antiinflamatorio disminuyendo la expresión de genes blanco de factor nuclear kappa B (NFkB) y de proteínas de fase aguda.<sup>(34)</sup> PPAR $\delta$  incrementa el transporte y oxidación de ácidos grasos, eleva los niveles de HDL, disminuye la resistencia a la insulina, además posee un efecto antiinflamatorio directo en células de Kupffer.

### **Liraglutide**

Liraglutide, análogo del péptido 1 semejante al glucagón (GLP-1), estimula la pérdida de peso e incrementa la betaoxidación en el hígado, por último, reduce el apetito debido a que actúa sobre los niveles de leptina y retrasa el vaciamiento hepático. En los estudios realizados se ha utilizado en dosis 1,8 mg subcutáneo/diarios.<sup>(34)</sup>

### **Pioglitazona**

Pioglitazona, agonista PPAR $\delta$ , ayuda a que los ácidos grasos libres se acumulen en el tejido adiposo, aumenta la secreción de adiponectina por el tejido adiposo, lo que mejora la betaoxidación de ácidos grasos en hígado. En las células de Kupffer encontramos este receptor el cual actúa como antifibrótico y antiinflamatorio.<sup>(30, 34)</sup>

### **Bloqueadores**

Uno de esos mecanismos de fibrogénesis es la activación de las células estrelladas en la fibrogénesis por catecolaminas. En un modelo de CH en hámster, Serna-Salas et al.<sup>(36)</sup> analizaron el efecto de doxazosin y carvedilol sobre la regeneración tisular, con resultados prometedores.

## **Melatonina**

La melatonina (MT), una hormona de la glándula pineal, participa en la regulación de múltiples funciones fisiológicas incluyendo la promoción del sueño, los ritmos circadianos y los procesos neuroendocrinos.<sup>(37)</sup>

La MT protege contra las lesiones hepáticas inhibiendo la oxidación, inflamación, proliferación de células estrelladas y apoptosis de hepatocitos, inhibiendo así la progresión de la CH.<sup>(37)</sup>

Dado que la MT es un antioxidante y antiinflamatorio que es eficaz para eliminar la lesión hepática, es un agente potencial para revertir la cirrosis en su etapa inicial. Estudios en animales y pacientes con CH han resultado prometedores.<sup>(37)</sup> Jung y Yim,<sup>(38)</sup> Aydın y Akçali<sup>(39)</sup> y Nishikawa et al.<sup>(40)</sup> describen agentes antifibróticos en desarrollo.

## **Estatinas**

Las estatinas previenen la descompensación hepática en grandes encuestas epidemiológicas en pacientes con hepatitis viral C y cirrosis del virus de la hepatitis B.<sup>(9)</sup>

Además, su uso se ha asociado con una disminución del riesgo de hepatocarcinoma<sup>(10)</sup> y, más recientemente, la adición de simvastatina a la terapia médica y endoscópica estándar ha mejorado la supervivencia en un ensayo clínico multicéntrico aleatorio a doble ciego en pacientes que sobrevivieron a un episodio de sangrado por várices esofágicas.<sup>(9)</sup> Así, las estatinas constituyen la clase de medicamentos más prometedora para la terapia estándar de la hepatopatía avanzada y la hipertensión portal.

## **Células madre**

Las células madre se diferencian en distintos tipos de células especializadas.<sup>(34)</sup> Las células madre son multipotenciales y pluripotenciales. Las células pluripotenciales pueden diferenciarse en células de las tres capas embrionarias (ectodermo, mesodermo y endodermo) y las células multipotenciales se pueden diferenciar en células de diferentes linajes dentro de una sola capa embrionaria y son capaces de producir hepatocitos.<sup>(41)</sup>

Pese a que hay estudios prometedores, en los cuales se observa una disminución de la fibrosis después del trasplante de estas células, otros estudios muestran un efecto contrario, provocando una reacción fibrótica severa, por lo que no se pueden dar resultados concluyentes, además que los estudios son heterogéneos y en grupos poblacionales reducidos.<sup>(30)</sup>

Un ensayo clínico fase 1 en 6 pacientes con CH en Taiwán con terapia GXHPC1 que contiene células madre mesenquimales derivadas del tejido adiposo, mostró una tendencia a la mejora de la función hepática y a la calidad de vida de estos pacientes, sin reacciones adversas significativas.<sup>(42)</sup>

El empleo de células madre mesenquimales (MSCs) es un tratamiento alternativo prometedor para la CH en modelos animales y ensayos clínicos, aunque el implante hepático de MSCs trasplantadas ocurre en un limitado número de pacientes.<sup>(43)</sup> Kwak et al.<sup>(44)</sup> describen las perspectivas actuales con la terapia basada en células madre de la CH con un resumen de los ensayos clínicos realizados.

## Conclusiones

La CH, estadio final de las enfermedades hepáticas crónicas, se caracteriza por fibrosis y formación de nódulos de regeneración que en estadios avanzados produce hipertensión portal e insuficiencia hepática.

El tratamiento definitivo es el trasplante hepático, pero se requieren donantes compatibles y cirugía en centros especializados. Una alternativa actual, todavía en desarrollo, es el empleo de células madre para regenerar el tejido hepático.

El enfoque terapéutico depende de las complicaciones como sangramiento por várices esofágicas, ascitis, síndrome hepatorenal, encefalopatía hepática y peritonitis bacteriana espontánea.

Para las várices esofágicas se recomienda, además de la intervención farmacológica, la ligadura endoscópica en bandas y la derivación portosistémica intrahepática transyugular. En el caso de la ascitis tensa se sugiere realizar paracentesis.

El tratamiento medicamentoso comprende, entre otros, diuréticos, vasoconstrictores, betabloqueadores, disacáridos no absorbibles, antibióticos, vitaminas y hormonas.

## Referencias Bibliográficas

1. Zubieta Rodríguez R, Gómez Correa J, Rodríguez Amaya R. Cirrosis hepática por hepatitis autoinmune: Serie de casos y revisión de la literatura. Rev Médicas UIS. 2016[citado 10/01/2020]; 29(2):15. Disponible en: <https://doi.org/10.18273/revmed.v29n2-2016015>
2. Ruiz García S, Malca Atoche J, Valderrama Ascoy J, Aguilar Saldaña G, Castillo Núñez L. Predictores de infección y mortalidad en pacientes con cirrosis hepática en el hospital de alta complejidad Virgen de la Puerta de Trujillo, Perú. Rev Gastroenterol Peru. 2019[citado 10/02/2020]; 39(1):55-63. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S102251292019000100008&lng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S102251292019000100008&lng=es)
3. Stirnimann J, Stirnimann G. Nutritional Challenges in Patients with Advanced Liver Cirrhosis. J Clin Med. 2019[citado 10/01/2020];8(11):1926. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2077-0383/8/11/1926/htm>
4. Solís Alcivar DC, Bermúdez Garcell A, Serrano Gámez NB, Teruel Ginés R, Castro Maquilón AG. Efectos del alcohol en la aparición de cirrosis hepática. CCM. 2020 [citado 10/01/2020];24(2).Disponible en: <http://www.revcoemed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/3542>
5. Cedeño Medranda PG. Atención integral de enfermería a pacientes con “cirrosis hepática alcohólica” en el proceso de Medicina Interna, en el Hospital Miguel Hilario Alcivar periodo enero a julio 2017. [Tesis] Ecuador: Universidad Laica Eloy Alfaro Manabí, 2017.
6. Prieto JE, Sánchez S, Prieto RG, Rojas EL, González L, Mendivelso F. Características clínicas y descompensación en pacientes con cirrosis hepática atendidos en dos centros de hepatología en la ciudad de Bogotá D.C., 2010-2014. Rev Colomb Gastroenterol. 2016[citado 10/01/2020];31(1):1-8. Disponible en: <https://revistagastrocol.com/index.php/rcg/article/view/66/66>

7. Del Valle Díaz S, Piñera Martínez M, Sanchez Vega JA, Díaz Fondén J. Enfermedad hepática por depósito de grasa. *Medisan*.2015 [citado 14/11/2019];19(7).Disponible en: <http://www.medisan.sld.cu/index.php/san/article/view/385>
8. Ortega Flores JJ, VillaoRecalde AC, Vargas Arizaga XA, Suarez Orrala JD. Esteatosis y Cirrosis Hepática: Métodos diagnósticos mediante Imagenología. *Recimundo*. 2019[citado 10/01/2020];3(1):75-89. Disponible en: <http://www.recimundo.com/index.php/es/article/view/358>
9. Berzigotti A. Advances and challenges in cirrhosis and portal hypertension. *BMC Med*. 2017[citado 10/01/2020];15(1):200. Disponible en: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-017-0966-6>
10. Li B, Zhang C, Zhan YT. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Cirrhosis: A Review of Its Epidemiology, Risk Factors, Clinical Presentation, Diagnosis, Management, and Prognosis. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2018[citado 10/01/2020];2018: 2784537. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6051295>
11. Macías Rodríguez RU, Ruiz Margáin A, Román Calleja BM, Moreno Tavarez E, Weber Sangri L, González Arellano MF, *et al*. Prescripción de ejercicio en pacientes con cirrosis: recomendaciones para la atención clínica. *Rev Gastroenterol Mex*. 2019[citado 10/01/2020];84(3):326-343. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2019.02.011>
12. Mansour D, McPherson S. Management of decompensated cirrhosis. *Clin Med*. 2018[citado 10/01/2020]; 18(Suppl 2):60-65. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6334027/>
13. The Korean Association for the Study of the Liver (KASL). KASL clinical practice guidelines for liver cirrhosis: Varices, hepatic encephalopathy, and related complications. *Clin Mol Hepatol*. 2020[citado 16/01/2020]; 26(2): 83–127.Disponible en: <https://www.e-cmh.org/journal/view.php?number=1494>

14. Cruz Hernández ZD, Samada Suárez T, Barroso Márquez L. Evolución de los pacientes con cirrosis hepática compensada. *Invest Medico Quir.* 2018[citado 10/01/2020];10(1):22–35. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=85500>

15. Cruz Aranda JE. Fármacos diuréticos: alteraciones metabólicas y cardiovasculares en el adulto mayor. *Med Interna Méx.* 2018[citado 10/01/2020];34(4):566-573. Disponible en: <https://medicinainterna.org.mx/article/farmacos-diureticos-alteraciones-metabolicas-y-cardiovasculares-en-el-adulto-mayor/>

16. Benmassaoud A, Freeman SC, Roccarina D, Plaz Torres MC, Sutton AJ, Cooper NJ, *et al.* Tratamiento para la ascitis en pacientes adultos con cirrosis hepática descompensada: un metanálisis en red. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 [citado 10/01/2020];2020(1). Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013123.pub2/full/es#CD013123-abs-0004>

17. Castro Serna D, Hernández-Sánchez M, Zamora-Cervantes L, Santamaría-Rodela T, López-Hernández MA. Asociación de insuficiencia renal aguda con mortalidad y complicaciones en pacientes hospitalizados con cirrosis hepática. *Med Interna Méx.* 2017 [citado 10/01/2020]; 33( 1 ): 41-47. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S018648662017000100041&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S018648662017000100041&lng=es)

18. Ospina JR, Restrepo JC. Síndrome hepatorenal: fisiopatología, diagnóstico y manejo. *Rev Colomb Gastroenterol.* 2016[citado 10/01/2020]; 31(2):146–53. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcg/v31n2/v31n2a07.pdf>

19. López Hernández MA. Insuficiencia renal aguda en cirrosis hepática. *Med Interna Méx.* 2019 [citado 10/01/2020]; 35(1): 94-103. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S018648662019000100094&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S018648662019000100094&lng=es)

20. Fernández J, Aracil C, Solá E, Soriano G, Cinta Cardona M, Coll S, *et al.* Evaluación y tratamiento del paciente cirrótico crítico. *Gastroenterol Hepatol.* 2016 [citado 10/01/2020];39(9). Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S021057051500268X?via%3Dihub>

21. Rodríguez Diéguez M, Mulet Pérez A, Pérez Berlanga AM, Miranda Moles Z, Pérez Pupo A. Trastornos de la hemostasia en la enfermedad hepática crónica. *CCM.* 2015 [citado 10/01/2020];19(1). Disponible en:

<http://www.revcoemed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/1937>

22. Correa S, Ponce de León C, Perendones M. Insuficiencia renal aguda en la cirrosis hepática: análisis de causas. *Rev Urug Med Int.* 2016 [citado 10/01/2020];1(2): 20-28. Disponible en:

[http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S239367972016000200003&lng=es](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S239367972016000200003&lng=es)

23. Sainz de la Maza Redondo M. Tratamiento farmacológico de la encefalopatía hepática. [Tesis] España: Universidad Complutense Madrid, 2015. [citado 10/01/2020]

Disponible en: <https://eprints.ucm.es/48525>

24. Butterworth RF. Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis: Pathology and Pathophysiology. *Drugs.*2019 [citado 10/01/2020];79 (Suppl 1):S17–S21. Disponible en:

<https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s40265-018-1017-0.pdf>

25. Tajiri K, Futsukaichi Y, Kobayashi S, Yasumura S, Takahara T, Minemura M, *et al.* L-Carnitine for the Treatment of Overt Hepatic Encephalopathy in Patients with Advanced Liver Cirrhosis. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2018 [citado 10/01/2020];64(5):321-328. Disponible en:

[https://www.jstage.jst.go.jp/article/jnsv/64/5/64\\_321/\\_article/-char/ja/](https://www.jstage.jst.go.jp/article/jnsv/64/5/64_321/_article/-char/ja/)

26. Ascione T, Flumeri GD, Boccia G, De Caro F. Infections in patients affected by liver cirrhosis: an update. *Infez Med.* 2017 [citado 10/01/2020];25(2):91-97. Disponible en:

[https://www.infezmed.it/index.php/article?Anno=2017&numero=2&ArticoloDaVisualizzare=Vol\\_25\\_2\\_2017\\_91](https://www.infezmed.it/index.php/article?Anno=2017&numero=2&ArticoloDaVisualizzare=Vol_25_2_2017_91)

27. Joshi k, Kohli A, Manch R, Gish R. Alcoholic Liver Disease High Risk or Low Risk for Developing Hepatocellular Carcinoma? Clin Liver Dis. 2016[citado 10/01/2020]; 20: 563–580. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cld.2016.02.012>

28. Forner A, Reig M, Varela M, Burrel M, Feliu J, Briceño J, *et al.* Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. Actualización del documento de consenso de la AEEH, SEOM, SERAM, SERVEI y SETH. Medicina Clínica. 2016[citado 10/01/2020]; 146 (11): 511.e1-511.e222016. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025775316000634>

29. Beltrán Galvis OA, Galindo A, Mendoza Y, Hernández G, Varón A, Garzón MA, *et al.* Guía de práctica clínica para la enfermedad hepática grasa no alcohólica. Rev Col Gastroenterol. 2015[citado 10/01/2020];30(supl.1):89-96. Disponible en: <https://www.gastrocol.com/file/Revista/v30s1a10.pdf>

30. Moctezuma-Velázquez C. Tratamiento actual de la enfermedad por hígado grasa no alcohólico. Rev Gastroenterol Mex. 2018[citado 10/01/2020];83(2):125-33. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rgmex.2017.10.003>

31. Altamirano Barrera A, Barranco Fragosó B, Méndez Sánchez N. Management strategies for liver fibrosis. Ann Hepatol. 2017[citado 10/01/2020];16(1):48-56. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDARTICULO=70020>

32. Álvarez-Saucedo R, Santoyo-Sánchez A, Galván-Flores F, Álvarez -Espinoza M, Durán-Guzmán R, Salcedo-Roldán M, *et al.* Efecto de la administración de vitamina K en las complicaciones asociadas con enfermedad hepática crónica terminal. Med Int Méx. 2018[citado 10/01/2020]; 34(4):551-556. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2018/mim184e.pdf>

33. Arab JP, Dirchwolfb M, Álvares da-Silva MR, Barrera F, Benítez C, Castellanos Fernández M, *et al.* Latin American Association for the study of the liver (ALEH) practice guidance for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol.* 2020[citado 10/01/2020]; 19(6): 674–690. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1665268120301770>
34. Barrera F. Nuevas estrategias farmacológicas para el tratamiento del hígado graso no alcohólico. *Gastroenterol Latinoam.* 2016[citado 25/01/2020];27(1):55–59. Disponible en: <http://gastrolat.org/DOI/PDF/10.0716/gastrolat2016s100012.pdf>
35. Younossi ZM, Ratziu V, Loomba R, Rinella M, Anstee QM, Goodman Z, *et al.* Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2019[citado 10/01/2020];394(10215):2184-2196. Disponible en: <https://www.iwatch.org/na50517/2019/12/16/obeticholic-acid-treatment-nonalcoholic-steatohepatitis>
36. Serna-Salas SA , Navarro-González YD , Martínez-Hernández SL , Barba-Gallardo LF , Sánchez-Alemán E , Aldaba-Muruato LR, *et al.* Doxazosin and Carvedilol Treatment Improves Hepatic Regeneration in a Hamster Model of Cirrhosis. *Biomed Res Int.* 2018[citado 25/01/2020]. Disponible en: <https://downloads.hindawi.com/journals/bmri/2018/4706976.pdf>
37. Hu C, Zhao L, Tao J, Li L. Protective role of melatonin in early-stage and end-stage liver cirrhosis. *J Cell Mol Med.* 2019[citado 10/01/2020];23(11):7151-7162. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6815834/>
38. Jung YK, Yim HJ. Reversal of liver cirrhosis: current evidence and expectations. *Korean J Intern Med.* 2017 Mar[citado 10/01/2020]; 32(2):213-228. Disponible en: <https://doi.org/10.3904/kjim.2016.268>

39. Aydın MM, Akçali KC. Liver fibrosis. Turk J Gastroenterol. 2018[citado 10/01/2020]; 29(1): 14-21. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6322608>

40. Nishikawa K , Osawa Y , Kimura K. Wnt/ $\beta$ -Catenin Signaling as a Potential Target for the Treatment of Liver Cirrhosis Using Antifibrotic Drugs. Int J Mol Sci. 2018[citado 10/01/2020];19(10):3103. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/19/10/3103>

41. Fluxá D, Silva G. Células madre: fundamentos y revisión de la experiencia clínica en enfermedades hepáticas. Rev Medica Clínica Las Condes. 2017[citado 10/01/2020];28(2): 314-321. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864017300500>

42. Huang KC, Chuang MH, Lin ZS, Lin YC, Chen CH, Chang CL, *et al.* Transplantation with GXHPC1 for Liver Cirrhosis: Phase 1 Trial. Cell Transplant. 2019[citado 10/01/2020]; 28(1 suppl):100-111. Disponible en: <https://www.semanticscholar.org/paper/Transplantation-with-GXHPC1-for-Liver-Cirrhosis%3A-1-Huang-Chuang/7b8fc0e0def81552136511c31da0a3ef57c866f3>

43. Zhang Y, Li Y, Zhang L, Li J, Zhu C. Mesenchymal stem cells: potential application for the treatment of hepatic cirrhosis. Stem Cell Res Ther. 2018[citado 10/01/2020];9(1):59. Disponible en: <https://stemcellres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13287-018-0814-4>

44. Kwak KA , Cho HJ , Yang JY , Park YS. Current Perspectives Regarding Stem Cell-Based Therapy for Liver Cirrhosis. Can J Gastroenterol Hepatol. 2018[citado 10/01/2020];2018:4197857. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/cjgh/2018/4197857>

#### **Financiamiento**

Ninguno.

#### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.



Esta obra está bajo [una licencia de Creative Commons Reconocimiento-  
No Comercial 4.0 Internacional.](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)