

PREVENCIÓN DE LAS DESCOMPENSACIONES DE LA CIRROSIS

C.J. Llamaza-Torres, M. De la Mata-García

Sección de Hepatología. Unidad Clínica de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba. CIBER de enfermedades hepáticas y digestivas. Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC).

Resumen

El conocimiento de la historia natural de la cirrosis nos permite saber que la supervivencia de los pacientes depende en gran medida de si encuentran en la fase compensada o descompensada de su enfermedad. Los predictores de supervivencia adquieren diferente relevancia en las dos fases, siendo la hipertensión portal predominante en la fase compensada; y la puntuación de Child-Pugh y la disfunción renal en la fase descompensada. La estratificación de los pacientes con cirrosis hepática según el tipo de complicaciones que desarrollen, nos permite medidas de actuación preventivas para cada una de ellas, lo cual se basa en la evidencia científica disponible y que se mantiene en continuo progreso. En esta revisión se describen medidas preventivas para las principales complicaciones asociadas a la cirrosis (hemorragia digestiva secundaria a hipertensión portal, infecciones bacterianas, peritonitis bacteriana espontánea, síndrome hepatorenal, encefalopatía hepática, estado nutricional, carcinoma hepatocelular).

seguida de una fase rápidamente progresiva en la que predomina el desarrollo de complicaciones derivadas de la aparición de hipertensión portal o insuficiencia hepatocelular. Es la fase de "cirrosis descompensada". Durante la fase compensada la presión portal puede ser normal o mantenerse por debajo del nivel crítico para el desarrollo de varices o ascitis (10 mmHg). Pero también puede superarse este nivel y aparecer varices, aún con los parámetros clínicos y analíticos de función hepática en rango normal. Con el progreso de la enfermedad la presión portal aumenta y la función hepática se deteriora, condicionando el desarrollo de ascitis, hemorragia gastrointestinal secundaria a hipertensión portal, encefalopatía e ictericia. La presencia de cualquiera de estas complicaciones marca el inicio de la fase de descompensación, que puede acelerarse por una sepsis, un nuevo episodio hemorrágico, el deterioro de la función renal o las consecuencias del síndrome hepatopulmonar que con frecuencia complica la cirrosis. El desarrollo de un carcinoma hepatocelular puede acelerar el curso de la enfermedad en cualquier estadio y es actualmente la principal causa de muerte del paciente con cirrosis^{1,2}.

Historial natural de la cirrosis

La historia natural de la cirrosis se caracteriza por una fase asintomática denominada de "cirrosis compensada",

En el momento del diagnóstico de cirrosis hepática, aproximadamente el 50% de los pacientes se encuentra en la fase compensada. La supervivencia al año o dos años después del diagnóstico de cirrosis compensada es del 95 y 90%, respectivamente. Dos momentos claves en la historia natural de la enfermedad son el desarrollo de varices esofágicas y el de la primera descompensación por insuficiencia hepática. Estos hitos dependen fundamentalmente de la progresión de la fibrosis y de la hipertensión portal¹.

CORRESPONDENCIA

Camilo Julio Llamaza Torres

kmilojt@hotmail.com

La fibrosis es un proceso silente, consecuencia de la actividad inflamatoria asociada con las diferentes causas de cirrosis. El diagnóstico de la fibrosis, hasta fechas recientes

basado solo en la histología, se ha ampliado mediante la introducción de pruebas serológicas y de la elastometría. La aparición de septos fibrosos y de nódulos de regeneración determina un aumento, clínicamente significativo, del gradiente de presión venosa hepática (GPVH > 10mmHg), que coloca a los pacientes en alto riesgo de desarrollo de varices esofágicas o de otras complicaciones asociadas con hipertensión portal².

La prevalencia media de varices esofágicas en pacientes con cirrosis compensada es del 44%, llegando hasta 73% en la fase descompensada. Las varices no suelen desarrollarse por debajo de 10 mmHg de gradiente de presión portal. Pero por encima de éste, el tiempo medio en desarrollarla, en tener una hemorragia digestiva u otra complicación de la hipertensión portal es de 4 años. Una vez presentes, entre 5 y un 7% se incrementan anualmente en tamaño. La mortalidad aumenta un 0.5-1% anual en fase compensada sin varices, y hasta un 2-3,5% después de la aparición de ellas^{3,4}.

La incidencia de descompensación anual es del 5%. La ascitis es la complicación más frecuente, seguido por la hemorragia digestiva, ictericia y encefalopatía. La supervivencia de pacientes con cirrosis descompensada al año y dos años es de 60% y 45%, respectivamente^{3,5}.

Al analizar la historia natural de la cirrosis puede observarse que la supervivencia de los pacientes depende en gran medida de que se encuentren en la fase compensada o descompensada de su enfermedad. En función de la situación clínica y de las complicaciones que hayan desarrollado se ha propuesto una clasificación en estadios¹:

Estadio 1: Caracterizado por la ausencia de varices esofágicas y de ascitis, una baja mortalidad anual (1%) y una tasa de progresión de la enfermedad del 11.4% (7% por el desarrollo de varices y 4,4% de ascitis).

Estadio 2: La presencia de varices sin ascitis ni hemorragia digestiva caracteriza este estadio, en el que la mortalidad se estima en el 3,4% anual y la progresión de la enfermedad, del 6,6% para el desarrollo de ascitis y del 4% para la hemorragia digestiva.

Estadio 3: Caracterizado por la presencia de ascitis con o sin varices esofágicas sin historia de hemorragia. La mortalidad alcanza el 15-20% anual. El riesgo de hemorragia digestiva es de un 7,6% anual.

Estadio 4: El desarrollo de hemorragia digestiva con o sin ascitis caracteriza éste estadio. Tiene una mortalidad anual del 35-57% (la mitad de las muertes ocurre durante las primeras seis semanas)^{1,3,5}.

Los estadios 1 y 2 corresponden a la fase compensada y los estadios 3 y 4 a la descompensada. La incidencia anual de hepatocarcinoma se sitúa en el 3-5% y se asocia a un peor pronóstico en cualquier estadio en que se presente¹. Los predictores de supervivencia adquieren diferente relevancia en las dos fases (la hipertensión portal predomina en la fase

compensada y la puntuación de Child-Pugh y la disfunción renal en la fase descompensada)¹.

Prevención de hemorragia digestiva secundaria a hipertensión portal

El riesgo de sangrado en un paciente cirrótico sin varices previas conocidas es muy bajo (1-2% anual), aumenta levemente al 5% con varices de pequeño tamaño y al 10-15% anual con varices grandes. Esta probabilidad aumenta con el grado de insuficiencia hepatocelular de tal modo que en pacientes con cirrosis y ascitis alcanza hasta un 30%⁶. El GPVH es el más importante predictor del desarrollo de varices esofágicas. Una reducción superior al 10% del nivel basal de GPVH puede reducir considerablemente el riesgo de que aparezcan, pero actualmente, los bloqueadores beta adrenérgicos no selectivos no son efectivos en este objetivo y tienen una tasa considerable de efectos adversos⁶. El valor predictivo negativo para el desarrollo de varices es del 90% cuando el GPVH es inferior a 10 mmHg. Se describe por cada aumento de 1 mmHg de GPVH un aumento de hasta un 11% en el riesgo de descompensación clínica^{8,9}.

La profilaxis primaria incluye la prevención del crecimiento de varices pequeñas a grandes y la prevención del primer sangrado. Los estudios que evalúan la progresión del tamaño de las varices adolecen de una amplia variabilidad en la selección de pacientes y en su seguimiento endoscópico³⁻¹⁴. El factor más consistentemente asociado es la puntuación de Child-Pugh, pero también se ha identificado la etiología alcohólica y la presencia de signos rojos en la endoscopia^{5,9}. En la conferencia-consenso Baveno IV, además de la utilización de los beta bloqueadores adrenérgicos no selectivos en pacientes con varices de mediano y gran tamaño, se recomendó su uso en varices pequeñas con signos rojos y con grado B/C de Child-Pugh. La efectividad de éstos fármacos se basa en disminuir el gasto cardíaco (efecto de bloqueo β_1) y en producir vasoconstricción esplácnica y reducción del flujo en las colaterales a través del bloqueo de los receptores β_2 ⁷. La reducción de la frecuencia cardíaca no se correlaciona con la GPVH pero sí con la tolerancia del paciente al fármaco. La duración de la terapia debe ser mantenida de manera indefinida. Una vez bajo tratamiento y sin ningún cambio clínico el control endoscópico no es necesario.⁽⁸⁻¹⁰⁾ Se definen como respondedores hemodinámicos a los pacientes que logran disminuir el GPVH por debajo de 12 mmHg o en > 20% de su nivel basal^{8,9}. Los betabloqueantes reducen el riesgo de sangrado de 24% a 15% en dos años, pero no se ha comprobado una reducción significativa de la mortalidad¹⁰. La combinación con nitratos no se recomienda como terapia estándar en la profilaxis primaria¹³.

Una alternativa para la profilaxis primaria es el uso de carvedilol (beta bloqueador no selectivo con actividad intrínseca anti α_1), que en un estudio reciente se compara favorablemente con propranolol y con la ligadura endoscópica^{11,12}. Actualmente los betabloqueantes constituyen la estrategia de primera línea

en la profilaxis primaria, mientras que la ligadura endoscópica con bandas quedaría reservada para los pacientes con varices medianas y/o grandes con contraindicaciones o intolerancia a los betabloqueantes^{9, 10}.

Los pacientes que han tenido un episodio de hemorragia digestiva varicosa tienen un riesgo de hasta un 60% de resangrado dentro del primer año⁵. La profilaxis secundaria debe ser iniciada de manera precoz, en el día 5º o 7º después del evento hemorrágico⁹. Los betabloqueantes han demostrado una disminución del riesgo de recidiva hemorrágica y de la mortalidad asociada al sangrado⁹. Se ha comunicado un beneficio adicional cuando se administran conjuntamente con mononitrato de isosorbide, si bien la evidencia a favor de esta asociación no es tan potente como la establecida para el uso aislado de propranolol^{5, 9}. El valor predictivo de una respuesta aguda del GPVH al propranolol endovenoso, definida como una disminución mayor del 12% de dicho gradiente, se correlacionó con una disminución del 50% en la posibilidad de resangrado y en un aumento de la supervivencia a dos años¹³. Dos ensayos controlados muestran que la terapia combinada con bandas endoscópicas y betabloqueantes es superior al tratamiento endoscópico único en términos de recurrencia de varices y de sangrado, pero no se logra una disminución significativa de la mortalidad^{14, 15}. Comparada con el shunt intrahepático portosistémico percutáneo (TIPS) la combinación de propranolol y mononitrato de isosorbide es menos efectiva, pero se asocia con una menor tasa de encefalopatía, similar mortalidad y es mucho más barata. Por el riesgo incrementado de encefalopatía, sin reducción en la mortalidad, el uso de TIPS se recomienda sólo a pacientes en los que fracasa el tratamiento endoscópico y farmacológico. Se ha comparado el tratamiento mediante TIPS frente al shunt quirúrgico sin hallazgo de diferencias significativas en la tasa de resangrado, encefalopatía hepática, trasplante hepático o mortalidad¹⁶. Actualmente se utilizan prótesis recubiertas por su menor tasa de oclusión y resangrado, sin incremento en la incidencia de encefalopatía.

Prevención de las infecciones bacterianas, de la peritonitis bacteriana espontánea y del síndrome hepatorenal

Las incidencias de infecciones bacterianas es más elevada en pacientes con cirrosis hepática que en la población general, sobre todo en estadios avanzados. La infección más frecuente es la peritonitis bacteriana espontánea (PBE), seguida de infecciones urinarias, neumonías, bacteremias tras un procedimiento terapéutico, celulitis y bacteremias espontáneas. La causa más común en el grupo de infecciones adquiridas en la comunidad son los bacilos gram negativos (*E. coli* en un 60%), seguido de gram positivos en un 30-35% y mixtos en un 5-10%. De origen intrahospitalario, los gram positivos representan el 60%, los gram negativos el 30-35%, y son el resultado de procedimientos terapéuticos o antibioterapia previa. Se ha progresado extraordinariamente en la prevención y tratamiento de esta complicación de la

cirrosis, descrita en 1964 con una mortalidad del 100%, que en series recientes ha descendido al 10%^{17, 18, 20}.

La base patogénica de la mayoría de los episodios de PBE radica en la translocación bacteriana de bacilos gram negativos de origen intestinal. De ahí que la prevención se base en la descontaminación intestinal selectiva con quinolonas, en concreto con norfloxacino²⁰. La prevención de la PBE está indicada en cirróticos con hemorragia gastrointestinal. La mortalidad en este grupo de pacientes disminuye si se previenen las infecciones bacterianas con quinolonas. En un estudio reciente se ha descrito una mayor efectividad de ceftriaxona en comparación con norfloxacino en la prevención de infecciones bacterianas graves en enfermos con cirrosis avanzada y hemorragia varicosa¹⁹.

Otro grupo de pacientes en los que se ha recomendado la profilaxis primaria por su mayor riesgo de PBE es el de los cirróticos con ascitis y bajo nivel de proteínas en líquido ascítico, en particular en el subgrupo con niveles elevados de bilirrubina o deterioro de la función renal. Esta estrategia disminuye el riesgo de PBE, de aparición de síndrome hepatorenal y reduce la mortalidad a corto plazo^{17, 20}. Después de una PBE la probabilidad de que se produzca un nuevo episodio alcanza al 70% en el primer año. El uso de norfloxacino para reducir este riesgo es obligado (profilaxis secundaria) ya que logra disminuir esta nueva complicación hasta el 20%²⁰.

En pacientes tratados a largo plazo con quinolonas pueden producirse infecciones bacterianas por gérmenes resistentes a norfloxacino, pero su respuesta al tratamiento antibiótico habitual con cefalosporinas y el riesgo de mortalidad son similares a las causadas por gérmenes sensibles²¹.

El síndrome hepatorenal es una complicación muy grave de los pacientes cirróticos con ascitis. Su mortalidad a corto plazo es muy elevada²². Entre las estrategias de prevención debe incluirse la prevención de las infecciones bacterianas antes referida, la reposición de albúmina tras la realización de paracentesis evacuadoras (8 grs/litro de ascitis), al objeto de evitar el síndrome de disfunción circulatoria post-paracentesis, que con frecuencia lo precede, y la administración de albúmina junto al tratamiento antibiótico de la PBE²⁰.

Prevención de encefalopatía hepática

La encefalopatía hepática (EH) es un síndrome neurológico caracterizado por un amplio espectro de cambios neuropsiquiátricos y alteraciones en la función neuromuscular, que ocurre como consecuencia de una severa insuficiencia hepática. Puede aparecer en pacientes con insuficiencia hepática aguda (Tipo A) o en pacientes con cirrosis hepática (Tipo C). En algunos de los pacientes cirróticos la encefalopatía puede ser subclínica (encefalopatía mínima), detectada sólo por técnicas psicométricas o electrofisiológicas. Clínicamente, la EH asociada a cirrosis puede ser episódica o persistente. Tienen

alto riesgo de EH los pacientes cirróticos expuestos a un factor precipitante conocido (hemorragia digestiva, infecciones), aquellos con una insuficiencia hepática avanzada (Child-Pugh C), y los portadores de grandes shunts porto-sistémicos, ya sean espontáneos, porto-sistémicos angiográficos (TIPS) o quirúrgicos²².

La prevención de la EH implica necesariamente evitar que ocurran los factores precipitantes o tratarlos adecuadamente en el caso de que ya se hayan producido. La profilaxis de las infecciones, de la hemorragia digestiva, evitará también que se produzca una EH. Pero también lograremos este objetivo utilizando correctamente los diuréticos, evitando el estreñimiento o la administración de benzodiazepinas, infecciones, hábito defecatorio (estreñimiento).

Con independencia de los factores precipitantes mencionados, se deben recomendar medidas preventivas de tipo general. Durante mucho tiempo se ha defendido la utilidad de la restricción de proteínas en la dieta, pero actualmente se ha desestimado esta recomendación debido a que es responsable de un agravamiento de la frecuente malnutrición que les afecta. Es por ello que la ingesta proteica de estos pacientes debe ser de 1-1.5 g proteínas por kilo de peso²². La lactulosa se ha utilizado durante décadas, pero la revisión sistemática Cochrane no logró demostrar ventajas concluyentes a favor de esta medicación²³. En cambio, la rifaximina es un antibiótico no absorbible que se puede administrar en dosis de hasta 1200 mg diarios con buenos resultados, superiores a los obtenidos con lactulosa²⁴.

Estado nutricional en la cirrosis hepática

La desnutrición calórico-proteica es una complicación frecuente en la cirrosis hepática, con claras implicaciones en el pronóstico de este grupo de pacientes. La intervención dirigida a prevenir o tratar esta complicación tiene repercusiones favorables sobre la evolución postoperatoria, la reserva funcional hepática y la supervivencia del paciente²⁵.

Despistaje de carcinoma hepatocelular

La incidencia de carcinoma hepatocelular (CHC) está aumentando y se espera que se duplique en las próximas dos décadas. El CHC cumple los criterios para un programa de vigilancia. Los pacientes con cirrosis, independiente de la causa, se encuentran en alto riesgo para su desarrollo y constituyen la población diana para este cribado. El procedimiento básico en estos programas de vigilancia es la ultrasonografía, en intervalos semestrales, tras la que en caso de hallazgos anormales, se ponen en marcha otras exploraciones más sensibles y específicas, como la tomografía computarizada y la resonancia magnética. La determinación de alfafetoproteína sérica ha quedado relegada como prueba de cribado debido a su baja sensibilidad y especificidad. Los programas de vigilancia del CHC en pacientes cirróticos han contribuido a

incrementar el porcentaje de pacientes con CHC en estadios iniciales, susceptibles de recibir tratamiento curativo²⁶.

BIBLIOGRAFÍA

1. D'Amico G, García-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006; 44:217-31.
2. Nagula S, Jain D, Groszman RJ, García-Tsao G. Histological-hemodynamic correlation in cirrhosis –a histological classification of the severity of cirrhosis. *J Hepatol* 2006; 44:111-17.
3. Groszman R, García-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Planas R, Escorsell A, et al. Beta blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 2005; 353:2254-61.
4. Merli M, Nicolini G, Angeloni S, Rinaldi V, De Santis A, Merkel C, Attili FA, Raggio O. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2003; 38:266-72.
5. Zoli M, Merckel C, Magalotti D, Gueli C, Grimaldi M, Gata A, Bernardi M. Natural history of cirrhotic patients with small esophageal varices: A prospective study. *Am J Gastroenterol* 2000;95:503-8
6. NIEC. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicenter study. The North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices. *N Engl J Med* 1988; 319:983-989.
7. García-Tsao G, Bosch J, Groszmann RJ. Portal hypertension and variceal bleeding-unresolved issues. Summary of an American Association for the study of liver diseases and European Association for the study of the liver single-topic conference. *Hepatology* 2008; 47:1764-1772.
8. Bosch J, Garcia-Pagan JC, Berzigotti A, Abraldes JG. Measurement of portal pressure and its role in the management of chronic liver disease. *Semin Liver Dis* 2006; 26:348-62.
9. Bosch J, Abraldes JG, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC. Portal hypertension and gastrointestinal bleeding. *Semin Liver Dis* 2008; 28:3-25.
10. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Semin Liver Dis* 1999; 19:475-505.
11. Banares R, Moitinho E, Matilla A, Garcia-Pagan JC, Lampreave JL, Piera C, Abraldes JG, de Diego A, Albillos A, Bosch J. Randomized comparison of long-term carvedilol and propranolol administration in the treatment of portal hypertension in cirrhosis. *Hepatology* 2002; 36:1367-73.
12. Tripathi D, Ferguson JW, Kochar N, Leithead JA, Therapondos G, McAvoy NC, Stanley AJ, Forrest EH, Hislop WS, Mills PR, Hayes PC. Multicenter randomized controlled trial of carvedilol versus variceal band ligation for the prevention of the first variceal bleed. *Hepatology* 2007; 46:269A.
13. D'Amico G, Garcia-Pagan JC, Luca A, Bosch J. Hepatic vein pressure gradient reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis: A systematic review. *Gastroenterol* 2006; 131:1611-24.
14. Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Chen MH, Huang HC, Hsu PI, Link CK. Endoscopic variceal ligation plus nadolol and sucralfate compared with ligation alone for the prevention of variceal rebleeding: a prospective, randomized trial. *Hepatology* 2000; 32:461-65.
15. De la PJ, Brullet E, Sánchez-Hernández E, Rivero M, Vergara M, Martín-Lorente JL, García SC. Variceal ligation plus nadolol compared with ligation for prophylaxis of variceal rebleeding: a multicenter trial. *Hepatology* 2005; 41:572-78.

16. Henderson JM, Boyer TD, Kutner MH, Galloway JR, Rikkens LF, Jeffers LJ, Abu-Elmagd K, Connor J. Distal splenorenal shunt versus transjugular intrahepatic portal systematic shunt for variceal bleeding: a randomized trial. *Gastroenterol* 2006; 130:1643-51.
17. Runnyon BA. A pill a day can improve survival in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology*. 2007; 133(3):1029-31.
18. Chavez-Tapia NC, Soares-Weiser K, Brezis M, Leibovici L. Antibiotics for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jan 21 ;(1):CD002232.
19. Koulaouzidis A, Bhat S, Saeed AA. Spontaneous bacterial peritonitis. *World J Gastroenterol*. 2009;15:1042-9.
20. Fernández J, Ruiz del Arbol L, Gómez C, Durandez R, Serradilla R, Guarner C, Planas R, Arroyo V, Navasa M. Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology* 2006; 131:1049-56.
21. Ortiz J, Vila MC, Soriano G, Miñana J, Gana J, Mirelis B, Novella MT, Coll S, Sábat M, Andreu M, Prats G, Solá R, Guarner C. Infections caused by *Escherichia coli* resistant to norfloxacin in hospitalized cirrhotic patients. *Hepatology* 1999; 29:1064-9.
22. Arroyo V, Fernandez J, Ginès P. Pathogenesis and treatment of hepatorenal syndrome. *Semin Liver Dis*. 2008; 28:81-95.
23. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy: definition, nomenclature, diagnosis and quantification. *Hepatology* 2002; 35:716-21.
24. Cordoba J, Lopez-Hellin J, Planas M, Sabin P, Sanpedro F, Castro F, Esteban R, Guardia J. Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study. *J Hepatol* 2004; 41:38-43.
25. Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Non-absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: systematic review of randomized trials. *BMJ* 2004; 328:1046.
26. Bass N, Mullen K, Sigal S, et al. Rifaximin is effective in maintaining remission in hepatic encephalopathy: results of large, randomized, placebo-controlled trial. *J Hepatol* 2009; 50 (Suppl1):539.
27. McCullough AJ. Nutrition related issues in cirrhosis. En: Keeping the patient with end-stage cirrhosis alive. Post-graduate Course. American Association for the Study of Liver Diseases 2009,p.204-5.
28. Marrero JA. Screening and initial management for hepatocellular carcinoma. En: Keeping the patient with end-stage cirrhosis alive. Post-graduate Course. American Association for the Study of Liver Diseases 2009,p.169-70.