

## **Cirrosis: Abordaje diagnóstico y terapéutico actual**

**Dra. Mariana Sumoza HUC**

La cirrosis resulta de la inflamación hepática crónica de cualquier etiología, necrosis del parénquima, activación de la fibrogénesis, angiogénesis y cambios en la vasculatura; como consecuencia, ocurre vasodilatación esplácnica adaptativa que contribuye al desarrollo de hipertensión portal y, por ende, a una circulación hiperdinámica progresiva. Se clasifica en compensada o descompensada, dependiendo de la presencia o no, de sangrado variceal, ascitis, ictericia o encefalopatía. El aumento del gradiente de presión venosa hepática mayor a 10mmHg, la translocación bacteriana, la inflamación y la circulación hiperdinámica, conllevan a descompensación, y esta transición de cirrosis compensada asintomática a descompensada incrementa un 5% a 7% por año aproximadamente<sup>(1)</sup>. Puede detectarse utilizando análisis de sangre, estudios de imágenes (tomografía computarizada, resonancia magnética, o por medio del ultrasonido, incluyendo la elastografía transitoria basada en ultrasonido o elastografía por resonancia magnética), y corroborado mediante biopsia hepática.

La ascitis es sello de descompensación y se asocia con una mortalidad de aproximadamente el 50% en cinco años, es la causa más común ya que, entre el 5% y el 10% de los pacientes, por año, desarrollan esta complicación, puede expresarse en grado 1: leve (solo detectable mediante ecografía), grado 2: moderada (distensión simétrica y moderada del abdomen) y grado 3: severa (distensión abdominal marcada). La progresión de la circulación hiperdinámica y la activación de mecanismos proinflamatorios producen un deterioro de la función renal y la ascitis puede volverse refractaria<sup>(2)</sup>.

El pilar de la formación de ascitis es la retención renal de sodio debido a la activación del sistema renina angiotensina-aldosterona y el sistema nervioso simpático, el balance de fluidos positivo resultante finalmente conduce a la expansión del volumen extracelular. La reducción de la volemia efectiva secundaria a la vasodilatación arterial es un determinante principal de estas alteraciones, pero las anomalías de las funciones renales inducidas por la inflamación sistémica también desempeñan su papel, especialmente en las etapas más avanzadas de la cirrosis. La función renal a menudo se ve afectada en pacientes con cirrosis avanzada, como consecuencia de un trastorno hemodinámico progresivo o eventos agudos como sangrado, infecciones o nefrotoxicidad. La presentación clínica habitual es la de

insuficiencia renal aguda (IRA), incluido el síndrome hepatorenal tipo 1 o 2, suele seguirse de deterioro progresivo de la función renal con reducción progresiva de la presión arterial media, lo que condiciona deterioro cardíaco y hemodinámico; la mortalidad al año, luego de la insuficiencia renal en este estado patológico avanzado, es alrededor del 60%. La encefalopatía hepática manifiesta y la ictericia, suelen aparecer en la cirrosis avanzada, rara vez como un primer signo de descompensación y se asocian con una supervivencia a cinco años de aproximadamente el 20%.

Debido a la translocación bacteriana, las infecciones son frecuentes, particularmente en pacientes con ascitis. La respuesta inflamatoria es frecuentemente severa y asociada con fallas de órganos. La mortalidad puede alcanzar el 38%, mientras que los pacientes dados de alta tienen una tasa de readmisión de 30 días del 35% y una mortalidad a los seis meses del 23%. La mortalidad general dentro de un año del episodio infeccioso es del 60%. Sin embargo, las infecciones son relativamente frecuentes, además de ser eventos significativos también en la cirrosis compensada, donde se asocian con un mayor riesgo de descompensación y mortalidad a largo plazo. El carcinoma hepatocelular puede ocurrir entre un 2-8% de los casos.

En pacientes no tratados, la aparición de hemorragias y la muerte se producen en aproximadamente el 60% y el 30% de los pacientes, respectivamente, uno o dos años después del índice de sangrado y se reducen significativamente con los bloqueadores beta no selectivos más la ligadura endoscópica de las várices o, en pacientes seleccionados, con la derivación portosistémica intrahepática transyugular temprana.

Se han evaluado varias estrategias para prevenir la progresión de la enfermedad en pacientes con cirrosis descompensada, i) apuntando a las anormalidades microbianas y translocación bacteriana para mejorar el eje hígado-intestino; ii) mejorar la función circulatoria; iii) tratar el estado inflamatorio y iv) la hipertensión portal. Se ha demostrado que la administración de rifaximina reduce el riesgo de desarrollo de varias complicaciones de cirrosis, incluyendo la encefalopatía. En pacientes con cirrosis descompensada, el tratamiento con norfloxacin reduce el riesgo de peritonitis espontánea y síndrome hepatorenal, pero su uso se ve obstaculizado por la posibilidad de mayor riesgo de infección por bacterias resistentes; por otra parte, se ha demostrado que la rifaximina se asocia a una mayor reducción de peritonitis bacteriana espontánea y síndrome hepatorenal.

La prevención de las complicaciones (infecciones bacterianas, insuficiencia renal, encefalopatía hepática) estuvo relacionada con el hecho de que la pentoxifilina previene la translocación bacteriana intestinal y el consiguiente desarrollo de la inflamación sistémica. Finalmente, algunas investigaciones han demostrado que el tratamiento con propranolol no solo es eficaz para reducir la hipertensión portal y, por lo tanto, el riesgo de hemorragia por varices, sino también para disminuir el riesgo de otras complicaciones de la cirrosis relacionadas con hipertensión portal, como ascitis, SHR, PBE y encefalopatía hepática. Estos efectos se producen específicamente en pacientes que responden al tratamiento con propranolol al disminuir notablemente la presión portal. Es importante iniciar el tratamiento etiológico para cualquier grado de la enfermedad hepática en la etapa más temprana posible. Las estrategias actuales para la profilaxis y el tratamiento de la descompensación e insuficiencia orgánica en la cirrosis están destinadas a prevenir o mejorar el resultado de cada complicación.

La eliminación del factor etiológico que causa daño hepático es la piedra angular en la gestión de la cirrosis. Este enfoque es claramente eficaz en la prevención de la descompensación y mejorar los resultados en pacientes con cirrosis compensada. Sin embargo, los resultados en los pacientes con cirrosis descompensada son menos alentadores y probablemente dependen, entre otros factores, de la situación real de la enfermedad hepática en el momento de retirar el factor etiológico de la lesión hepática. Por ejemplo, aunque en algunos pacientes con cirrosis alcohólica descompensada, la supresión del consumo de alcohol se asocia con la progresiva "recompensación" de la cirrosis y un excelente resultado a largo plazo, en otros pacientes cirrosis alcohólica progresa a pesar de detener el consumo de alcohol en función al grado de daño del parénquima, solo determinable mediante histología. Del mismo modo, en los pacientes con cirrosis debido a la infección de la hepatitis virus B (VHB), el tratamiento con agentes antivirales se asocia con un mejor resultado en algunos, pero no todos los pacientes. Asimismo, el tratamiento de los pacientes con cirrosis descompensada debido a la infección por el virus de la hepatitis C con agentes antivirales directos se asocia con efectos beneficiosos en la función hepática y la hipertensión portal y probablemente mejora los resultados, pero estos efectos no son por desgracia generalizables a todos los pacientes tratados. Los efectos beneficiosos de la eliminación de los factores responsables de otras etiologías de la cirrosis descompensada son menos claras, tal vez con la excepción de la hepatitis autoinmune. Curiosamente, el tratamiento con

estatinas, a través de sus efectos pleiotrópicos, se ha demostrado que reduce la hipertensión portal y mejorar la supervivencia en pacientes con cirrosis avanzada. Estos efectos notables requieren la validación en estudios futuros. Recientes datos experimentales y humanos sugieren que las estatinas (inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa) podrían disminuir la resistencia vascular intrahepática y mejorar la vasodilatación mediada por flujo de la vasculatura hepática en el hígado cirrótico. Estos efectos están mediados por una regulación al alza de la producción de NO en la vasculatura hepática a través de una mejora en la actividad endotelial de NO sintasa. Además, la mejora en la producción de NO por las estatinas es selectiva del hígado, lo que indica que estos fármacos podrían comportarse como verdaderos vasodilatadores selectivos del hígado. Otra estrategia terapéutica potencial en la prevención de la descompensación puede ser anticoagulación. De hecho, en un pequeño ensayo controlado aleatorizado, un curso de 12 meses de la enoxaparina era segura y eficaz en la prevención de la trombosis de la vena porta en pacientes con cirrosis y una clasificación de Child-Pugh B y C. La combinación de antagonista mineralocorticoide y furosemida reduce en menor tiempo la ascitis, con menor aparición de efectos indeseables. Desde la misma perspectiva, se deben considerar otras dos estrategias. Sin embargo, en estos estudios la mayoría de los pacientes tenían cirrosis compensada. Por lo tanto, los estudios deben llevarse a cabo en el grupo de pacientes con cirrosis descompensada con el objetivo de evaluar estos efectos beneficiosos en la progresión de la cirrosis<sup>(3)</sup>.

Es importante tomar en cuenta el concepto de insuficiencia hepática crónica reagudizada, es un síndrome que es distinto de la cirrosis descompensada, basado no sólo en la presencia de falla multiorgánica y alta tasa de mortalidad<sup>(4)</sup>, sino también de la edad de aparición en población más joven, su relación con la cirrosis alcohólica, y un nivel más elevado de inflamación sistémica. ACLF puede o no puede estar; puede ser particularmente grave cuando se desarrolla en pacientes sin historia previa de cirrosis descompensada.

El tratamiento ideal para la cirrosis descompensada sería uno que se dirige principalmente a las alteraciones patológicas en el hígado con el objetivo de restaurar la integridad de la arquitectura del hígado mediante la supresión de la inflamación, provocar la regresión fibrosis, la regularización de la circulación portal y arterial, y el número de células de normalización y la función. Desafortunadamente, este tratamiento no existe en la actualidad. Mientras tanto, la gestión global de la cirrosis descompensada puede abordarse mediante dos enfoques. El primer enfoque es la supresión del factor etiológico que ha

causado la inflamación del parénquima hepático y el desarrollo de cirrosis, mientras que el segundo enfoque se basa en la orientación de los factores clave de la patogénesis de la descompensación de cirrosis y la progresión.

### **Referencias bibliográficas:**

1. D'Amico G, Morabito A, D'Amico M, Pasta L, Malizia G, Rebora P et al. Clinical states of cirrhosis and competing risks. *Journal of Hepatology* 2018. 68: 563–576.
2. D'Amico G, Morabito A, D'Amico M, Pasta L, Malizia G, Rebora P et al. New concepts on the clinical course and stratification of compensated and decompensated cirrhosis. *Hepatology Int* 2018. 12 (1):34–43.
3. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2018. 69: 406–460.
4. Moreau R, Jalan R, Arroyo V. Acute-on-Chronic Liver Failure: Recent Concepts. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology* 2015. (1) 5: 81–85.