



Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



XXXV CONGRESO ANUAL DE LA FUNDACIÓN/ASOCIACIÓN ESPAÑOLA PARA EL ESTUDIO DEL HÍGADO

Estrategias de mejora del tratamiento de las complicaciones de la cirrosis

J.A. Pons Miñano* y A.M. Vargas Acosta

Unidad de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen de Arrixaca, Murcia, España

La cirrosis hepática (CH) y sus complicaciones son una de las causas más frecuentes de mortalidad en la población general. En los hospitales de tercer nivel, la CH y sus complicaciones suponen más del 40% de los grupos relacionados con el diagnóstico (GRD) y más del 20% de las consultas hospitalarias en un servicio de aparato digestivo. El trasplante hepático (TH) es el tratamiento definitivo de la CH, prolongando la supervivencia y mejorando la calidad de vida en los pacientes con CH y enfermedad terminal. Sin embargo, no todos los pacientes con CH son candidatos a un TH y la evolución después del TH depende en gran medida de las condiciones previas del paciente. En los pacientes con cirrosis compensada, definida por la ausencia de ascitis, hemorragia por varices, encefalopatía o ictericia la supervivencia media es de 12 años, siendo de 2 años en los pacientes con cirrosis descompensada¹. Es, por tanto, de vital importancia optimizar el tratamiento de los pacientes con CH, tanto para mejorar su calidad de vida como para prevenir las complicaciones más graves y para minimizar los riesgos del TH.

La hipertensión portal (HTP) es un síndrome que se caracteriza por un aumento patológico del gradiente de presión portal (GPP) (diferencia de presión entre la vena portal y la vena cava inferior) y por la formación de colaterales portosistémicas, que tiene como consecuencia que una parte del flujo portal se dirija hacia la circulación sistémica puenteando el propio hígado. La causa más frecuente de la HTP es la CH. La relevancia de la HTP se debe a la frecuencia y severidad de sus complicaciones, siendo las más frecuentes y de mayor impacto en la clínica la hemorragia por varices gastroesofágicas, la ascitis, la peritonitis bacteriana espontánea, la encefalopatía hepática

y el síndrome hepatorenal. Las complicaciones de la HTP representan la primera causa de ingreso hospitalario, de muerte y de TH en los pacientes con CH. Las varices esofágicas están presentes en el 50% de los pacientes con cirrosis en el momento del diagnóstico, y son más frecuentes en los pacientes en estadio C de Child-Pugh, donde la frecuencia puede alcanzar el 80%. Los pacientes sin varices las desarrollan a un ritmo del 8% anual. Los pacientes con varices esofágicas tienen un riesgo de sangrado del 10 al 20% por año, siendo el factor predictivo de hemorragia más importante la presencia de varices grandes, además de un GPP > 12 mmHg, la presencia de signos de color rojo y enfermedad hepática avanzada². Además del desarrollo de varices esofágicas, la HTP parece ser un factor independiente de desarrollo de carcinoma hepatocelular (CHC), elevándose este riesgo hasta 6 veces cuando el GPP es > 10 mmHg³. Tal como se demostró en un reciente estudio multicéntrico controlado con placebo⁴, la profilaxis preprimaria, para evitar el desarrollo de varices esofágicas, con bloqueadores beta no selectivos no es eficaz en los pacientes con HTP (GPP > 6 mmHg) y su utilización se asoció a mayores efectos secundarios. La profilaxis del primer episodio de hemorragia por varices mediante bloqueadores beta es el tratamiento de elección en pacientes con alto riesgo de hemorragia (varices grandes/medianas) mientras que la prevención de un segundo episodio de hemorragia parece más adecuada combinando bloqueadores beta y ligadura endoscópica de varices⁵.

En la primera mesa, el Dr. Jaume Bosch tratará el manejo de la HTP. El Dr. Bosch es un experto en el ámbito mundial que ha protagonizado los estudios más relevantes en el campo de la investigación básica y clínica sobre la HTP. Además, ha colaborado en las conferencias de consenso más importantes acerca del manejo de la HTP.

En la segunda mesa, el Dr. Joan Córdoba, experto en la investigación de la encefalopatía hepática, abordará el

*Autor para correspondencia

Correo electrónico: joseapons@yahoo.es (J.A. Pons Miñano).

controvertido tema de la disfunción hepática aguda en el cirrótico (DHAC) (*acute-on-chronic*) y su manejo. La DHAC se define como un deterioro agudo de la función hepática en un corto período (hasta 4 semanas) asociado a un factor precipitante, en un paciente con cirrosis compensada previamente y que está asociada a una elevada mortalidad⁶. La DHAC se asocia probablemente con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y se caracteriza por un empeoramiento de los trastornos circulatorios del cirrótico⁷. Los pacientes con DHAC deben ser clasificados según el episodio desencadenante de la descompensación, dado el diferente pronóstico en función de éste. Además, se están intentando definir cuáles son los mejores parámetros de puntuación para clasificar el pronóstico, como los métodos SOFA, APACHE II y III⁸. El tratamiento de la DHAC debe realizarse bajo un control intensivo de los pacientes e incluye el tratamiento de los factores desencadenantes, adecuada nutrición y utilización de antibióticos cuando haya signos de sepsis. La utilización de sistemas de soporte hepático extracorpóreo, como el sistema MARS, precisa de estudios más pero pueden ser de utilidad en la espera de un TH⁹.

El Dr. Josep Maria Llovet es actualmente un líder mundial en la investigación de la etiopatogenia y tratamiento del CHC y será la persona que ilustrará los avances actuales en el manejo del CHC. El CHC es la sexta neoplasia más frecuente en el mundo y la causa más frecuente de muerte en los pacientes con cirrosis¹⁰. La existencia de tratamientos potencialmente eficaces para el CHC y la detección precoz mediante ecografía abdominal han estimulado el establecimiento de programas de detección precoz¹¹. Aunque están bien definidos los criterios diagnósticos no invasivos del CHC, actualmente se intenta caracterizar genéticamente para establecer un diagnóstico molecular del CHC que permita una mejor aproximación al pronóstico y tratamiento¹². Actualmente, la clasificación de Barcelona del CHC sigue siendo la mejor herramienta para su manejo¹³. La cirugía con resección de los tumores pequeños sobre cirrosis sin HTP, la radiofrecuencia o la inyección con etanol y el TH son las medidas más convencionales para el tratamiento del CHC. La quimioembolización es una opción en los casos de pacientes con CHC en estadio intermedio, y la combinación con terapias moleculares, como el sorafenib, están en investigación. Sin duda, uno de los avances más importantes en los últimos años en el tratamiento del CHC ha sido la terapia con sorafenib, un inhibidor multikinasa que tiene efectos antiproliferativos y antiangiogénicos. Es el primer fármaco que demostró una prolongación en la supervivencia en pacientes con CHC avanzado¹⁴. El papel que puedan tener las nuevas terapias moleculares, así como la dirección de futuras investigaciones, ha sido definido recientemente en un panel de expertos bajo el auspicio de la American Association for the Study of Liver Diseases¹⁵.

El TH está indicado cuando la supervivencia a largo plazo y la calidad de vida en un paciente con enfermedad hepática son inferiores a las esperadas con el TH. Para poder determinar el posible beneficio del TH se han analizado diversos modelos pronósticos, de los cuales los más conocidos son el grado de Child-Pugh y el modelo de la enfermedad hepática terminal (MELD). La cirrosis puede clasificarse, de

forma general, en compensada y descompensada, siendo la media de supervivencia de 12 años para la cirrosis compensada y de 2 años para la descompensada¹⁵. La cirrosis también se ha clasificado en estadios del 1 al 4 según el grado de complicaciones, con distintos grados de mortalidad al año¹⁶. Para optimizar las indicaciones y la prioridad en lista de espera hay criterios distintos en los diferentes países del mundo e incluso en las distintas comunidades de nuestro país. La Sociedad Española de Trasplante Hepático estableció un documento de consenso en el que los criterios mínimos para acceder a la lista de espera de TH son una puntuación de la clasificación de Child-Pugh $\geq$ de 8 y una puntuación de MELD $\geq$ 12¹⁷. En dicho documento se estableció que el sistema MELD aparece como el principal aspirante a reemplazar y a superar las limitaciones de la clasificación de Child, aunque actualmente no se dispone de datos para que deje de utilizarse esta última. A pesar de que nuestro país dispone de la mayor tasa de donaciones del mundo, la mortalidad en lista de espera se sitúa en torno al 9%, y puede alcanzar el 15-20% si se incluyen las exclusiones en lista por progresión de la enfermedad o gravedad del paciente. La gestión de las listas de espera es esencial para optimizar un recurso escaso como es la disponibilidad de órganos y, en este sentido, el Dr. Manuel de la Mata es una de las personas más expertas de nuestro país como uno de los pioneros en la implantación del sistema MELD en la Comunidad Autónoma de Andalucía.

Creo que esta mesa sobre Estrategias de Mejora del Tratamiento de las Complicaciones de la Cirrosis cuenta con 4 ponentes con enorme valor científico y clínico, expertos en cada uno de los temas que expondrán y será de gran valor docente para todos nosotros.

Bibliografía

1. García Tsao G, Bosch J, Groszmann RJ. Portal hipertensión and variceal bleeding-unresolved issues. Summary of an American Association for the Study of Liver Disease and European Association for the Study of the liver. Single topic conference. Hepatology. 2008;47:1764-72.
2. García-Tsao G. Preventing the development of varices in cirrhosis. J Clin Gastroenterol. 2007;41 Suppl 3:S300-4.
3. Ripoll C, Groszmann RJ, García-Tsao G, Bosch J, Grace N, Burroughs A, et al; the Portal Hypertension Collaborative Group. Hepatic venous pressure gradient predicts development of hepatocellular carcinoma independently of severity of cirrhosis. J Hepatol. 2009;50:923-8.
4. Groszmann RJ, García-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Planas R, et al. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. N Engl J Med. 2005;353:2254-61.
5. García-Pagán JC, De Gottardi A, Bosch J. Review article: the modern management of portal hypertension - primary and secondary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic patients. Aliment Pharmacol Ther. 2008;28:178-86.
6. Jalan R, Williams R. Acute-on-chronic liver failure: pathophysiological basis of therapeutic options. Blood Purif. 2002;20:252-61.
7. Jalan R, Stadlbauer V, Sen S, et al. Natural history of acute decompensation of cirrhosis: the basis of the definition, prognosis and pathophysiology of acute on chronic liver failure. Hepatology. 2006;44:371A.

8. Tsai MH, Peng YS, Lien JM, et al. Multiple organ system failure in critically ill cirrhotic patients. A comparison of two multiple organ dysfunction/failure scoring systems. *Digestion*. 2004;69:190-200.
9. Stadlbauer V, Davies N, Sen S, Jalan R. Artificial liver support systems in the management of complications of cirrhosis. *Semin Liver Dis*. 2008;28:96-109.
10. Sangiovanni A, Del Ninno E, Fasani P, et al. Increased survival of cirrhotic patients with a hepatocellular carcinoma detected during surveillance. *Gastroenterology*. 2004;126:1005-14.
11. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2005;42:1208-36.
12. Hoshida Y, Villanueva A, Llovet JM. Molecular profiling to predict hepatocellular carcinoma outcome. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009;3:101-3.
13. Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100:698-711.
14. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al; for the SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008;359:378-90.
15. Gines P, Quintero E, Arroyo V. Compensated cirrhosis: natural history and prognosis. *Br Med J*. 1981;282:263-66.
16. 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.
17. Documento de consenso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático. Lista de espera, trasplante pediátrico e indicadores de calidad. *Gastroenterol Hepatol*. 2009;32:702-16.