CIRROSIS HEPÁTICA: MEDIDAS PREVENTIVAS DE ALGUNAS DE SUS COMPLICACIONES

LIVER CIRRHOSIS: SOME COMPLICATIONS PREVENTIVE MEASURES

DR. CLAUDIO L. TOLEDO A. (1)

1. Unidad de Gastroenterología, Hospital Clínico de Valdivia. Universidad Austral de Chile.

Email:
ctoledo@uach.cl

RESUMEN

Cirrosis hepática es una enfermedad prevalente en el mundo. Su diagnóstico y tratamiento debe ser dominio de todo médico general e internista.

En los últimos años han ocurrido notables avances en el diagnóstico, fisiopatología, tratamiento y en la identificación de factores pronósticos de cirrosis y de sus complicaciones mayores.

Particular atención ha existido en desarrollar medidas preventivas de sus complicaciones como por ejemplo: hemorragia por várices esofágicas, peritonitis bacteriana espontánea, síndrome hepatorrenal. Estas medidas preventivas han influido de forma muy favorable en el pronóstico de los pacientes cirróticos.

En este artículo se discuten las diversas estrategias preventivas que han demostrado su efectividad en cirrosis hepática.

Palabras clave: Cirrosis hepática, pronóstico, complicaciones, hemorragia de várices, síndrome hepatorrenal, peritonitis bacteriana espontánea, prevención.

SUMMARY

Liver cirrhosis is a prevalent disease around the world. Its diagnosis and treatment must be in the knowledge of every general physicians and internist.

Over the last years, there have been notorious advances in the diagnosis, pathophysiology, treatment and the identification of prognosis factors for cirrhosis major complications.

There has been particular attention to the development of preventive measures for its complications, such as variceal bleeding, spontaneous bacterial peritonitis, hepatorenal syndrome. These preventive measures have had a favorable influence on the prognosis of cirrhotic patients.

This article discusses several preventive strategies that have proven its effectiveness in hepatic cirrhosis.

Key words: Liver cirrhosis, prognosis, complications, variceal bleeding, hepatorenal syndrome, spontaneous bacterial peritonitis, prevention.

INTRODUCCIÓN

Cirrosis hepática en una enfermedad muy prevalente en el mundo. En Estados Unidos cirrosis hepática es la 7ª causa de muerte en la población entre 25 y 64 años de edad (1). En Chile la tasa de mortalidad por cirrosis ajustada por edad en 1999 fue 17 por 100.000 habitantes, constituyéndose en la 5ª causa de muerte (2).

HISTORIA NATURAL

Cirrosis hepática (CH) es el estadio avanzado de muchas enfermedades hepáticas crónicas. Su evolución puede tener un período asintomático, desconocido, silente y sólo se puede reconocer luego de una laparoscopia, alteraciones bioquímicas sérica o por ecografía. Este estadio se denomina "compensada". Luego es continuado por un período gene-

Artículo recibido: 02-08-10
Artículo aprobado para publicación: 31-08-10

ralmente breve que se denomina "descompensada" y se caracteriza por la aparición y desarrollo de ascitis, hemorragia por várices esófagogástricas, encefalopatía hepática y/o ictericia. Se estima que la mediana de supervivencia de pacientes con cirrosis compensada comparada con cirrosis descompensada es aproximadamente 12 años y 2 años respectivamente. Por tanto, el desarrollo de algunas de estas complicaciones mayores conlleva un mal pronóstico (3).

Esta supervivencia importantemente acortada de los cirróticos descompensados está en íntima relación con el progresivo aumento de la presión portal y de las consecuentes alteraciones circulatorias y por una mayor insuficiencia hepática. En consecuencia, los pacientes descompensados están expuestos al riesgo creciente de síndrome hepatorenal (SHR), infecciones como peritonitis bacteriana espontánea (PBE) y carcinoma hepatocelular (CHC) (Figura 1).

Es de gran importancia en la práctica clínica y también en investigación clínica, disponer de métodos que pronostiquen el desarrollo de complicaciones y/o la supervivencia de los pacientes cirróticos.

Recientemente, D´Amico y cols. (3) han propuesto y basado en una revisión sistemática extensa, una nueva categorización de los pacientes cirróticos que permitiría pronosticar la supervivencia (Tabla 1).

Estadio I: Ausencia de várices y de ascitis
Estadio II: Presencia de várices pero ausencia de ascitis
Estadio III: Presencia de várices y de ascitis.
Estadio IV: Presencia de hemorragia por várices y presencia o no de ascitis.

La probabilidad anual de progresar de un estadio a otro es de aproximadamente 7% y de desarrollar ascitis y de un episodio de hemorragia por

FIGURA 1. HISTORIA NATURAL DE CIRROSIS: ESTADIOS Y COMPLICACIONES. (REF 3 MODIFICADA)

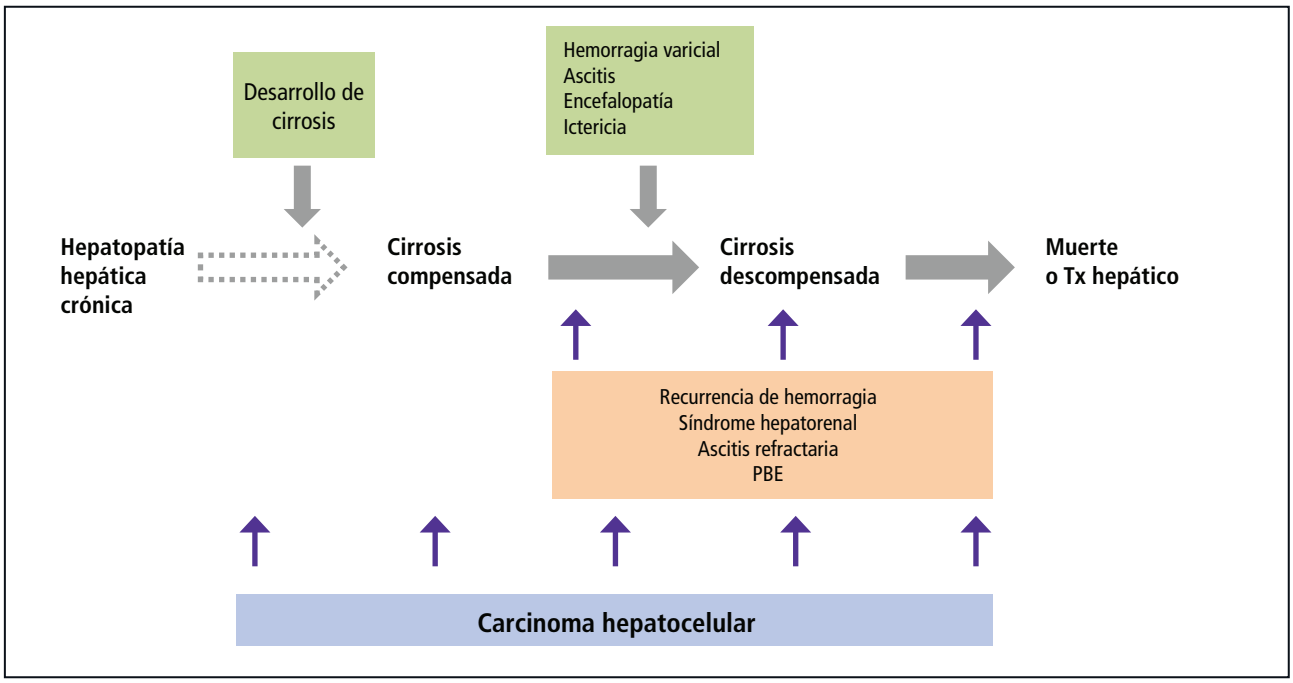


TABLA 1. ESTADIOS CLÍNICOS DE LA CIRROSIS. (REF 3 MODIFICADA)

	ESTADIO	VÁRICES	ASCITIS	HEMORRAGIA x VÁRICES	SUPERVIVENCIA A 1 AÑO
Cirrosis compensada	Estadio I	No	No	No	99%
	Estadio II	Si	No	No	96.6%
Cirrosis descompensada	Estadio III	Si o No	Si	No	80%
	Estadio IV	Si	Si o No	Si	43%

várices es aproximadamente 4% al año respectivamente.

Recientemente, Arvantini y cols. (4) comunicaron que la presencia de infecciones bacterianas -peritonitis bacteriana espontánea y otras- aumentaba cuatro veces la mortalidad anual de los pacientes afectos de cirrosis descompensada. Treinta por ciento de los pacientes murieron al mes y otro 30% al año de ocurrida la infección. Ellos proponen agregar un estadio V (presencia de infección bacteriana) a la categorización anterior.

PREVENCIÓN DE COMPLICACIONES

En el ambiente hepatológico existe una preocupación permanente en el desarrollo de medidas preventivas de estas complicaciones con la finalidad de mejorar la supervivencia de los pacientes cirróticos.

Para los fines de esta presentación se analizarán la evidencia que soportan las medidas preventivas en las siguientes condiciones: 1) Hemorragia digestiva por várices esofágicas, 2) Infecciones bacterianas y 3) síndrome hepatorenal.

1. HEMORRAGIA POR RUPTURA DE VÁRICES ESOFÁGICAS (VE):

Es una complicación grave que se asocia a alta mortalidad. La probabilidad de desarrollar VE y de ocurrir una hemorragia por VE es 7% y 12% al año respectivamente. La tasa anual de recurrencia hemorrágica por VE es 60%. La mortalidad temprana (hasta 6 semanas) de un episodio hemorrágicos es 20% (5, 6).

a. *Prevención pre-primaria (evitar el desarrollo de várices):* La administración precoz de propanolol en ratas con esquistosomiasis disminuyó significativamente la presión portal y el cortocircuito portosistémico estos resultados permitieron postular que la administración de β-bloqueadores (β-b) tempranamente en pacientes sin várices esofágicas podrían impedir o disminuir el desarrollo de várices esofágicas (7). Grossmann y cols.(8) en un ensayo extenso, aleatorizado y multicéntrico, demostraron que timolol -un potente β-b no selectivo- fue ineficaz en prevenir el desarrollo de várices pacientes con cirrosis e hipertensión portal. Esta inefectividad de los β-b podría deberse a que en estado temprano de la cirrosis la circulación hiperdinámica no está suficientemente desarrollada.

Por tanto, en pacientes cirróticos sin várices esofágicas no está recomendado el uso de β-bloqueadores no selectivos. Adicionalmente, debería hacerse vigilancia con endoscopia digestiva alta cada 2-3 años.

b. *Prevención primaria (evitar la primera hemorragia)* Los β-b no selectivos reducen el riesgo de una primera hemorragia por várices esofágica y de la mortalidad de pacientes cirróticos. Además, aproximadamente 25% de estos pacientes tienen contraindicaciones e intolerancia a β-b. Por otro lado, ligadura elástica es efectiva en prevenir la primera hemorragia en várices grandes. Dos meta-análisis (9, 10) mostraron que la ligadura elástica era superior a β-b en prevenir una primera hemorragia por várices, pero sin diferencias en la mortalidad. Los meta-análisis contienen estudios de un sólo centro y por tanto, propensos a sesgos de selección y de resultados. Cuando fueron analizados solo ensayos con más de 100 pacientes, bien diseñados y con seguimientos adecuados esta ventaja marginal de ligadura elástica desaparece y ambos tratamientos tienen eficacias equivalentes. Por otro lado, ligadura elástica presentó complicaciones más graves que los β-b y mortalidad que no ocurrió con β-b (11).

Recientemente (12), se demostró que carvedilol -un β-b con leve efecto anti α1-adrenérgico vasodilatador- fue superior a ligadura elástica en prevención primaria de hemorragia por várices en 152 pacientes durante 20 meses. Así, carvedilol se constituiría como un nuevo y promisorio tratamiento en la prevención primaria y eventualmente secundaria de hemorragia por várices. Se necesitarán futuros estudios.

En consecuencia, la Conferencia de Consenso de Baveno V en 2010 (13) recomendó como primera opción, β-bloqueadores[1] en pacientes con várices esofágicas grandes -diámetro >5 mm-, por su bajo costo, fácil administración, ausencia mortalidad asociada a su uso.

Podría elegirse ligadura elástica si hay contraindicación o efectos secundarios a β-b o por decisión del paciente.

En pacientes con várices esofágicas pequeñas, pero con riesgo alto (puntos rojos y Child-Pugh clase B o C) está recomendado el uso de β-bloqueadores.

En pacientes con riesgo bajo (várices pequeñas -diámetro <5 mm, sin puntos rojos y cirrosis Child-Pugh clase A, la recomendación es el uso de β-bloqueadores para prevenir una primera hemorragia y retardar el crecimiento de las várices esofágicas. Además, debe efectuarse vigilancia endoscópica anual.

c. *Prevención secundaria (evitar la recurrencia hemorrágica)*

Los pacientes cirróticos que han sobrevivido a una hemorragia por várices tienen -sin tratamiento- una probabilidad de recurrencia al año de aproximadamente 60%. Por tanto, estos pacientes deben recibir tratamiento preventivo de recurrencia hemorrágica, al egreso hospitalario (14).

Los β-b no selectivos, han demostrado disminuir las tasas de recurrencia de sangrado, mortalidad global y mortalidad relacionada con la hemorragia (14).

[1] Dosis de Propanolol: Comezar con 20 mg. oral 2 veces al día, aumentando la dosis hasta alcanzar frecuencia cardíaca 55/min, forma indefinida. Asegurarse este objetivo en cada visita clínica.

A la vez, ligadura elástica endoscópica, un tratamiento que erradica las várices esofágicas sin modificar la presión portal, ha demostrado ser efectivo en prevenir la recurrencia de hemorragia por várices. Un meta-análisis (15) reciente demostró que el tratamiento endoscópico más tratamiento farmacológico en comparación con sólo tratamiento farmacológico se asoció a una significativa menor tasa de recurrencia de hemorragia por várices (~19%), pero no hubo diferencias en la supervivencia (Figura 2).

En pacientes que no sean candidatos de ligadura elástica, una estrategia para disminuir la presión portal seria asociar nitritos a β-b.

En los pacientes en los que recurre la hemorragia por várices a pesar de recibir ligadura elástica y β-b estaría recomendado derivación intrahepática percutánea (TIPS en nominación inglesa).

Por tanto, la combinación de ligadura elástica más β-bloqueadores está recomendada en la prevención secundaria de hemorragia por várices.

2. INFECCIONES BACTERIANAS (IB):

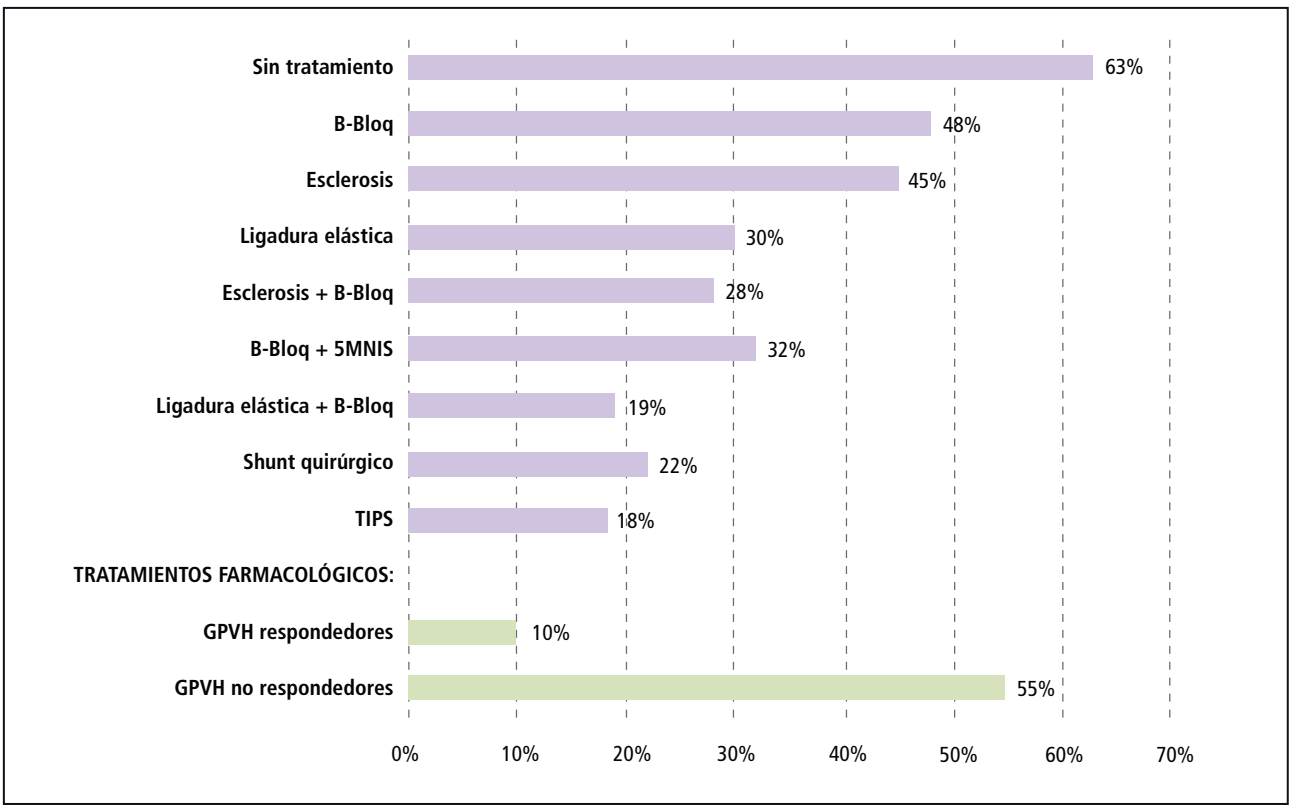
Las IB son una complicación grave y prevalente en cirrosis hepática, un tercio de los pacientes cirróticos presentan IB al ingreso hospitalario o las desarrollan durante su estancia hospitalaria. Esta situación contrasta con tasas de 6% de IB en la población general hospitalizada (16-18).

Esta particular susceptibilidad de adquirir es multifactorial dado que los cirróticos existen alteraciones del sistema retículo endotelial hepático, disminución de capacidad antibacteriana, siendo el mecanismo más importante, traslocación bacteriana -paso de microorganismos entérico a los ganglios linfáticos entéricos y luego vía conducto toráxico a la sangre. Además, están sometidos a numerosos procedimientos diagnósticos y/o terapéuticos invasivos.

Peritonitis bacteriana espontánea (PBE): Definida como la infección del líquido ascítico (LA) en ausencia de algún foco infeccioso intraabdominal. Se establece PBE cuando recuento de polimorfonucleares en LA ≥250/mm^3. PBE puede ser cultivo positivo o negativo según se desarrolle MO o no al cultivar -en frascos de hemocultivos- LA. Es la IB más característica de los pacientes con cirrosis y ascitis. En aproximadamente 25% de estos pacientes desarrollaron PBE durante la hospitalización.

Se han reconocido 3 grupos de pacientes que tiene riesgo de desarrollar PBE:

FIGURA 2. RIESGO DE RECURRENCIA DE HEMORRAGIA POR VÁRICES SEGÚN TIPO DE TRATAMIENTO RECIBIDO (REF 14 MODIFICADA)



GPVH: Gradiente de presión de vena hepática.
Respondedores: caída en GPVH por debajo del 20% del basal y/o hasta 12 mmhg o menos.

a. *Pacientes cirróticos que han sobrevivido a un episodio de PBE:* La probabilidad de recurrencia de PBE es de 70% al año. Ginès y cols (19) demostraron que la descontaminación intestinal selectiva con norfloxacina disminuyó significativamente la recurrencia de PBE (grupo placebo: 65% contra 20% en grupo norfloxacina).

En consecuencia, en cirróticos que han sobrevivido a un episodio de PBE es recomendable indicar norfloxacina 400 mg diario hasta que desaparezca la ascitis, ocurra la muerte o se trasplante. Aunque no existen ensayos clínicos con ciprofloxacina puede considerarse, su uso (250 mgs) diario, como alternativa.

b. *Pacientes cirróticos con hemorragia digestiva:* Aproximadamente el 40% de estos pacientes desarrollan IB. Existen 5 ensayos (20, 21) usando antibióticos no absorbible o pobremente absorbibles (norfloxacina, ofloxacina, amoxicilina/acido clavulánico) que han demostrado efectividad en prevenir IB en estos pacientes. Un meta análisis no sólo confirmó su efectividad preventiva de IB (45% en grupo control contra 14% en grupo tratado) también, demostró que esta estrategia mejoraba su supervivencia (24% en grupo tratado contra 15% en grupo control).

Recientemente, Fernández y cols. (22) compararon ceftriaxona con norfloxacina en pacientes con cirrosis avanzada y grave (cirróticos que presentaban por lo menos 2 de las siguientes condiciones: ascitis, desnutrición intensa, encefalopatía hepática o bilirrubina sérica >3 mg/dL) y con hemorragia digestiva. La probabilidad de desarrollar IB comprobadas o posibles y PBE, fue significativamente menor en los pacientes que recibieron ceftriaxona en comparación con los tratados con norfloxacina (11% frente a 33%), P=0.003; y 2% frente a 12% P= 0 .03, respectivamente.

Esta ventaja de ceftriaxona en este específico grupo de pacientes se debería a la proporción cada vez más crecientes de bacilos gramnegativo y estreptococos no entéricos resistentes a quinolonas presentes en pacientes cirróticos (18). Además, la administración intravenosa de antibióticos profilácticos es superior a la administración oral en estos pacientes con encefalopatía, hemorragia activa y con insuficiencia hepática muy avanzada.

Por tanto, es recomendable en pacientes cirróticos con hemorragia digestiva indicar norfloxacina 400 mg diario durante 7-10 días desde el inicio de la HD.

En pacientes con cirrosis avanzada y grave y hemorragia digestiva la profilaxis de IB de elección es ceftriaxona 1 g/d por 7 días.

c. *Pacientes con proteína bajas en líquido ascítico.* Los pacientes cirróticos con concentración de proteínas totales en LA <1 g/dL y bilirrubina sérica elevada tienen un riesgo significativo mayor de desarrollar un primer episodio de PBE.

Recientemente, Fernández y cols. (23) han comunicado que pacientes cirróticos con niveles de proteínas en LA <1.5 g/dL e insuficiencia hepática intensa (Child-Pugh ≥9 punto, bilirrubina sérica ≥3 mg/dL) o insuficiencia renal (creatinina sérica ≥1.2 mg/dL) o sódio sérico ≤130 mEq/dL, que recibieron norfloxacina 400 mg diarios durante 12 meses en comparación con los que recibieron placebo tuvieron: a) mayor supervivencia a 3 meses (94% contra 62%), b) menor probabilidad de PBE (7% contra 61%) y c) menor probabilidad de SHR (28% contra 41%) al año. Los mecanismos por los que norfloxacina disminuyó la probabilidad de SHR podría deberse a que mejora la función circulatoria aumentado la presión arterial, resistencias vasculares y disminuyendo la actividad renina plasmática a través de la reducción de traslocación bacteriana del intestino a la circulación sistémica (24).

Por tanto, en pacientes con cirrosis avanzada y proteínas bajas en LA y sin PBE previa, estaría recomendado el uso de norfloxacina 400mg diario de forma prolongada para reducir el riesgo de PBE y mejorar la supervivencia.

Este beneficio podría ser particularmente importante en los pacientes que esperan trasplante hepático.

Otros beneficios de los β-bloqueadores no selectivos: Como se ha comentado anteriormente los β-b son los fármacos de elección en la prevención primaria y secundaria de la hemorragia por várices en pacientes cirróticos. Al reducir la presión portal, los β-b, también disminuyen traslocación bacteriana en los pacientes cirróticos. Senzolo y cols (25) en un metanálisis reciente demostraron que propanolol previno PBE en pacientes cirróticos cuando se usó en profilaxis primaria o secundaria de hemorragia por várices. Este beneficio fue independiente de la respuesta hemodinámica. Propanolol redujo en 13,3% el desarrollo de PBE en comparación con los controles.

Se ha podido demostrar que los β-b reducen la traslocación bacteriana al disminuir el flujo sanguíneo esplácnico y la congestión y el edema de la mucosa intestinal (26). También, β-b pueden reducir traslocación bacteriana al aumentar el tránsito intestinal mediante la estimulación de β-receptores de forma semejante al mecanismo utilizado por cisaprida (27). Además, se postula que propanolol podría aumentar la funcionalidad del sistema inmune.

3. SÍNDROME HEPATORENAL (SHR)

Es la insuficiencia renal funcional y potencialmente reversible sin trasplante hepático, que ocurre en un paciente con ascitis e insuficiencia hepática así también en insuficiencia hepática aguda grave o hepatitis fulminante. Ocurre en ausencia de una causa identificable de falla renal. Los nuevos criterios diagnósticos de SHR se resumen en Tabla 2 (28).

Se ha definido SHR tipo 1 como una insuficiencia renal aguda rápidamente progresiva y que tiene relación temporal con un factor precipitante que deteriora el funcionalismo hepático y de otros órganos. Habitualmente puede ocurrir en relación con alguna infección grave, particularmente PBE o por hepatitis alcohólica grave.

TABLA 2. NUEVOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE SÍNDROME HEPATORENAL EN CIRROSIS. (REF 28)

• Cirrosis con ascitis
• Creatinina sérica >1.5 mg/dl
• Ausencia de shock
• Ausencia de hipovolemia definida como una sustantiva mejoría de la función renal (creatinina sérica <1.5 mg/dl) luego de 2 días de suspensión de diuréticos y expansión con albúmina 1g/k/día con un máximo de 100 g/día.
• Ausencia de tratamiento reciente con drogas nefrotóxicas.
• Ausencia de nefropatía parenquimatosa definida como proteinuria <0.5 g/día, ausencia de hematuria (<50 eritrocitos/campo) y ecografía renal normal.

SHR tipo 2 ocurre particularmente en pacientes con ascitis refractaria y es una insuficiencia renal estable y de grado moderado. Frecuentemente, los pacientes presentan una intensa retención de sodio. El pronóstico de SHR es malo, con una mediana de supervivencia de aproximadamente 3 meses. El pronóstico de SHR tipo 1 sin tratamiento es aun peor, con una mediana de supervivencia de aproximadamente 1 mes.

Hay 2 condiciones que se asocian con un mayor riesgo de SHR:

a. *Pacientes cirróticos con PBE:* El desarrollo de insuficiencia renal es el principal factor predictivo de mortalidad en los pacientes cirróticos con PBE (29-31), su reconocimiento precoz es muy importante. Aproximadamente un tercio de los pacientes con PBE desarrollan SHR, por tanto, efectuar medidas de prevención es muy importante para mejorar la supervivencia de los pacientes. Sort y cols. (32), demostraron que pacientes con PBE tratados con cefotaxima más albúmina (1,5 g/k al momento del diagnóstico y 1 g/k al tercer día) disminuyó significativamente la incidencia de SHR tipo 1 (de 30% a 10%) y redujo la mortalidad de 29% a 10% comparado con los pacientes tratados solo con cefotaxima. Este beneficio fue especialmente efectivo en los pacientes que presentaban bilirrubina sérica >4 mg/dl, creatinina sérica >1 mg/dl.

Por lo tanto, en pacientes con PBE seria recomendable tratarlos con antibióticos más albúmina ya que disminuye la frecuencia de SHR y mejora la supervivencia (33).

b. *Pacientes con cirrosis avanzada, proteínas bajas en LA y sin PBE previa:* En un estudio placebo-controlado, aleatorizado y doble ciego, Fernández y cols. (23) demostraron que profilaxis antibiótica con norfloxacina en cirróticos con cirrosis avanzada y concentraciones bajas de proteínas en líquido ascítico (≤1,5 g/dL) logró disminuir significativamente la probabilidad de SHR de 28% al año (contra 41% del grupo placebo). Este sorprendente logro es particularmente importante en los pacientes cirróticos que esperaban trasplante hepático. Los mecanismos por los que norfloxacina disminuye el desarrollo de SHR pareciera estar relacionado con la mejoría de la hemodinamia sistémica y renal.

Se necesitarán futuros estudios para recomendar definitivamente profilaxis con norfloxacina en pacientes con cirrosis avanzada y proteínas bajas en LA que esperan trasplante hepático.

Pentoxifilina en pacientes con hepatitis alcohólica grave y con CH: Pentoxifilina -un inhibidor de la síntesis del factor-α de necrosis tumoral- usado durante 4 semanas previno el desarrollo de SHR en pacientes con hepatitis alcohólica grave (34). Por otro lado, en un reciente estudio pentoxifilina usado durante 6 meses no mejoró la supervivencia de los pacientes con cirrosis avanzada en comparación con placebo, pero redujo el riesgo de complicaciones como insuficiencia renal. De acuerdo a la información disponible, se necesitan estudios para definir el beneficio de pentoxifilina en cirrosis (35).

En los últimos 25 años se ha producido una "explosión" de información relacionada a historia natural de la cirrosis, identificación de factores pronósticos relacionados al desarrollo de complicaciones cuando está en estadio compensado y mortalidad cuando se encuentra descompensada. Al conocerse su historia natural también se han podido investigar las medidas preventivas para disminuir el riesgo de desarrollar complicaciones y así prolongar la supervivencia de los pacientes cirróticos.

La supervivencia de los pacientes cirróticos ha mejorado de forma significativa dado por numerosas medidas preventivas o profilácticas de complicaciones mayores permitiendo a muchos pacientes alcanzar tratamientos definitivos con el trasplante hepático.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. National Heart Lung and Blood Institute. 2009 NHLBI Morbility and Mortality Chart Book. Available in: www. nhlbi.nih.gov/resouces/docs/chtbook.htm. Accesses August 12, 2010.

2. Medina E, Kaempffer AM. Cirrosis hepática en Chile. Rev Chil Salud Pública 2002;6:7-14.

3. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. J Hepatol 2006; 44:217-231.

4. Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, et al. Infections in patients with cirrhosis increse mortality 4-fold and should be used in determining prognosis. Gastroenterology 2009, doi:10 1053/jgastro 2010 06 119.

5. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. The treatment of portal hypertension: a meta-analytic review. Hepatology 1995;22:332-354.

6. The North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices: a prospective multicenter study. N Engl J Med 1988;319:983-9.

7. Sarin SK, Groszmann RJ, Mosca PG, et al. Propranolol ameliorates the development of portal-systemic shunting in a chronic murine schistosomiasis model of portal hypertension. J Clin Invest. 1991;87:1032-1036.

8. Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, et al, for the Portal hypertension collaborative group. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. N Engl J Med. 2005;353:2254-2261.

9. Garcia-Pagan JC, Bosch J. Endoscopic band ligation in the treatment of portal hypertension. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2005;2:526-535.

10. Khuroo MS, Khuroo NS, Farahat KL, Khuroo YS, Sofi AA, Dahab ST. Meta-analysis: endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of oesophageal variceal bleeding. Aliment Pharmacol Ther 2005;21:347-361.

11. Bosch J, Garcia-Tsao G. Pharmacological Versus Endoscopic Therapy in the Prevention of Variceal Hemorrhage: And the Winner Is. . . Hepatology 2009;50:674-677.

12. Tripathi D, Ferguson JW, Kochar N, Leithead JA, Therapondos G, McAvoy NC, et al. Randomized controlled trial of carvedilol versus variceal band ligation for the preventionof the first variceal bleed. Hepatology 2009;50:825-833.

13. de Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: Report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. J Hepatol (2010), doi:10.1016/j.jhep.2010.06.004

14. Bosch J, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC, Abraldes J. The management of portal hypertension: Rational basis available treatments and future options. J Hepatol 2008;48; S68-S92.

15. Gonzalez R, Zamora J, Gomez-Camarero J, Molinero LM, Banares R, Albillos A. Combination endoscopic and drug therapy to prevent variceal rebleeding in cirrhosis. Ann Intern Med 2008;149:109-122.

16. Toledo C., Flores C., Saénz M., et al. Prevalence of bacterial infections in hospitalized patients with liver cirrhosis. Rev Med Chile 1994;122:788-94.

17. Caly W.R., Strauss E. A prospective study of bacterial infections in patients with cirrhosis. J Hepatol 1993;18:353-358.

18. Fernandez J, Navasa M, Gomez J, et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. Hepatology 2002;35:140-148.

19. Gines P, Rimola A, Planas R, et al. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. Hepatology 1990;12:716-724.

20. Bernard B, Grange JD, Khac EN, et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. Hepatology 1999;29:1655-1661.

21. Soares-Weiser K, Brezis M, Tur-Kaspa R, Leibovici L. Antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding. Cochrane Database Syst Rev 2002:CD002907.

22. Fernández J, Ruiz del Arbol L, Gómez C, Durandez R, Serradilla R, Guarner C, et al. Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. Gastroenterology 2006;131:1049-1056.

23. Fernandez J, Navasa M, Planas R, Montoliu S, Monfort D, Soriano G, et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepato-renal syndrome and improves survival in cirrhosis. Gastroenterology 2007;133:818-824.

24. Albillos A, de la Hera A, González M, Moya JL, Calleja JL, Monserrat J, et al. Increased lipopolysaccharide binding protein in cirrhotic patients with marked immune and hemodynamic derangement. Hepatology 2003;37:208-217.

25. Senzolo M, Cholongitas E, Burra P, et al. β-blockers protect against spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis patients: a meta-analysis. Liver International. 2009;29:1189-1193.

26. Perez-Páramo M, Munoz J, Albillos A et al. Effect of propranolol on the factors promoting bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites. Hepatology 2000; 31: 43-48.

27. Pardo A, Bartoli R, Lorenzo-Zuniga V, et al. Effect of cisapride on intestinal bacterial overgrowth and bacterial translocation in cirrhosis. Hepatology 2000; 31:858-63.

28. Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. Gut 2007;56:1310-1318.

29. Toledo C, Salmeron JM, Rimola A, et al. Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: predictive factors of infection resolution and survival in patients treated with cefotaxime. Hepatology 1993;17:251-257.

30. Follo A, Llovet JM, Navasa M, et al. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. Hepatology 1994;20:1495-1501.

31. Terg R, Gadano A, Cartier M, Casciato P, Lucero R, Muñoz A, et al. Serum creatinine and bilirubin predict renal failure and mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis: a retrospective study. Liver Int 2009;29:415-419.

32. Sort P, Navasa M, Arroyo V, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. N Engl J Med 1999;341:403-409.

33. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. J Hepatol (2010), doi:10.1016/j.jhep. 2010. 05.004.

34. Akriviadis E, Bortla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. Gastroenterology 2000;119:1637-1648.

35. Lebrec D, Thabut D, Oberti F, Perarnau JM, Condat B, Barraud H, et al. Pentoxifylline does not decrease short term mortality but does reduce complications in patients with advanced cirrhosis. Gastroenterology 2010;138:1755-1762.

El autor declara no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.