

Cirrosis

Autora:

Dra. María Eugenia Barile M.P.N° 19.020/4

Esp. en Medicina Interna M.E.N° 6242

Docente Universitaria

1. Concepto y definición:

La cirrosis es un proceso en el cual el tejido hepático normal va siendo reemplazado por una arquitectura anormal formada por nódulos separados por tabiques de fibrosis. En el mundo entero el alcohol y los virus de hepatitis crónicas C y B son las principales causas de cirrosis; sin embargo, puede serlo cualquier causa de enfermedad hepática crónica.

Hasta no hace mucho tiempo era considerada irreversible, hoy se sabe que la suspensión de su causa en las etapas iniciales evita la progresión.

2. Cuadro clínico:

Cualquier antecedente que pueda dar lugar a enfermedad hepática crónica como consumo de alcohol, contactos sexuales sin protección y transfusiones; o la presencia de ictericia, ascitis, telangiectasias, hepatomegalia o esplenomegalia acompañando o no a síntomas cénicos deben ser motivo de su sospecha. A1.

3. Estudios a solicitar:

3.1 -Obligatorios:

De laboratorio:

- Test de función hepática - albúmina y tiempo de protrombina;
- Bilirrubina, Aspartatoaminotransferasa (AST), Aspartatoalaninotransferasa (ALT), recuento de plaquetas gamaglutamiltranspeptidasa (GGT) y fosfatasa alcalina
- Serología y anticuerpos para hepatitis B y C.

Imágenes:

Ecografía abdominal: es una valoración accesible, sensible e incruenta. Un bazo aumentado de tamaño, signos de hipertensión portal, presencia de nódulos y ascitis son hallazgos orientadores y deben suscitar la búsqueda de várices esofágicas por endoscopia digestiva alta.

Nódulos ecográficos sumados a plaquetopenia --menos de 100.000 mm³, albúmina menor de 3,5 g/dl y un RIN de 1,3 o superior-- se relacionan con cirrosis con una sensibilidad del 61 % y una especificidad del 90 %.

3.2 Facultativos:

La anatomía patológica no es indispensable si bien puede ser útil para evaluar el nivel de actividad de la enfermedad subyacente, en especial cuando se diagnostica por hallazgos clínicos e imágenes pero sin datos compatibles en el laboratorio (B1).

Clasificación según la severidad:

La clasificación de severidad de enfermedad hepática modificada Child-Pugh (B1) se realiza de acuerdo al grado de ascitis, las concentraciones plasmáticas de bilirrubina y albúmina, el tiempo de protrombina y el grado de encefalopatía.

Parámetros	Puntos asignados		
	1	2	3
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada
Bilirrubina, mg/dl	≤ 2	2-3	>3
Albúmina, g/dl	$>3,5$	2,8-3,5	$<2,8$
Tiempo de protrombina * Segundos sobre el control * RIN	1-3 $<1,8$	4-6 1,8-2,3	>6 $>2,3$
Encefalopatía	No	Grado 1-2	Grado 3-4

Una puntuación total de 5-6 es considerada grado A –compensado–; 7-9 es grado B (compromiso funcional significativo), y 10-15 es grado C (enfermedad descompensada). Los grados se correlacionan con la sobrevida del paciente al año y a los 2 años y son útiles para guiar la toma de decisiones. Existen calculadoras online para su determinación.

Grado	Puntos	Sobrevida del paciente al año (%)	Sobrevida del paciente a los 2 años (%)
A: Enfermedad compensada	5-6	100	85
B: Compromiso funcional significativo	7-9	80	60
C: Enfermedad descompensada	10-15	45	35

Clasificación según etapa de la historia natural:

Su comprensión es importante para la toma de decisiones acertadas.

F0:

Es la fase en la que se produce la exposición a tóxicos, acción de virus, procesos autoinmunes o metabólicos. Es la etapa de las causas: alcoholismo;

hepatitis viral crónica: hepatitis B y C; alteraciones metabólicas subyacentes a esteatohepatitis no alcohólica; colestasis -cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria y colangiopatía autoinmunitaria; insuficiencia cardíaca crónica con congestión hepática crónica en la cirrosis cardíaca; hepatopatía metabólica hereditaria: enfermedad de Wilson, deficiencia de antitripsina α_1 y fibrosis quística, hemocromatosis y cirrosis criptogena.

En la anatomía patológica no hay fibrosis. Si existe alguna manifestación clínica es generada por la causa.

F1:

La fibrosis se halla limitada al espacio porta, generando un incremento en la resistencia vascular intrahepática, con el consecuente incremento de la presión del sistema porta. Es un período sin síntomas y de haber manifestaciones son las de la causa.

F2:

La fibrogénesis extendió la fibrosis hasta espacio peri portal. Es permanente la adaptación hemodinámica, tisular y molecular.

F3:

En esta etapa ya hay puentes de fibrosis y angiogénesis.

F4:

Es la etapa de cirrosis propiamente dicha, los cambios de la arquitectura son profundos, completos e irreversibles. La funcionalidad se ha perdido casi por completo, los cambios celulares han generado incremento en la presión portal lo que ha puesto en marcha el sistema de ajuste aldosterónico con la potencial retención de sodio y agua. El equilibrio es sutil -estado compensado- y puede perderse por múltiples situaciones dando lugar al estado descompensado.

Esta etapa F4 se divide en estadios según la presencia de varices esofágicas, síntomas y la presencia de las temidas descompensaciones: sangrado variceal, encefalopatía y ascitis.

4. Conducta inicial:

De F0 a F3, el tratamiento racional y posible es el de la causa. Deben tratarse todas las condiciones tratables en el primer nivel de atención. Las modificaciones estructurales se detienen si la noxa que les dio origen cesa su efecto.

Suspender el consumo de alcohol (A1), más el tratamiento farmacológico indicado según la etiología: esteroides, antivirales, ácido ursodesoxicólico plan nutricional y de ejercicios personalizados en obesidad y síndrome metabólico (B1) son decisiones terapéuticas adecuadas en esta etapa.

Es importante mantener un buen estado nutricional mediante una dieta con 1,2 a 1,5, g/Kg de proteínas. Es esencial la vigilancia de signos carenciales y su tratamiento en quienes no abandonan el consumo de alcohol.

5. Niveles de atención:

En estadio F4 se requiere atención en el primer y segundo nivel si esta compensada. En las descompensaciones niveles mayores de complejidad son necesarios para contener y compensar las diferentes situaciones.

A) Estado compensado. Primer nivel de

atención. Compensado sin várices esofágicas:

A todos los pacientes con diagnóstico de cirrosis se les debe realizar endoscopia para evaluar la presencia de varices y estimar el riesgo de sangrado (A1) y su progresión.

El tratamiento es el de la causa y evitar la descompensación en cualquiera de sus formas.

Compensada con varices esofágicas

En esta situación el tratamiento tiene como objetivo reducir la mortalidad por sangrado variceal. Beta bloqueantes no selectivos en dosis personalizadas para reducir la frecuencia cardiaca (FC) **25 %** de la inicial o a 55 latidos por minuto, han demostrado ser de utilidad. La progresión se evalúa por endoscopia que, según los hallazgos, se realiza entre 6 meses a dos años (B1).

En varices de gran tamaño la prevención del primer sangrado se realiza por ligadura endoscópica hasta la desaparición de la varice además **del** uso de betabloqueantes no selectivos (A1).

B) Estado descompensado. Segundo y tercer nivel de

atención. Descompensada por hipertensión portal

La hipertensión del sistema porta es la consecuencia más temprana y da lugar a la mayoría de las complicaciones clínicas de la cirrosis. La resistencia intrahepática incrementada y la disfunción endotelial conducen a la formación de shunt de vasos hepáticos aferentes y eferentes. En el sistema esplácnico y sistémico hay vasodilatación en respuesta al incremento en la producción de óxido nítrico. Esto genera la activación endógena del sistema renina angiotensina aldosterona y el sistema nervioso simpático, que mientras colaboran en mantener la presión arterial, a nivel renal producen retención de sodio y agua por reabsorción tubular distal y proximal, expandiendo el volumen extracelular y la consecuente formación de ascitis y edema.

El 60% de los pacientes con cirrosis desarrollaran ascitis a los 10 años de evolución modificando su calidad de vida y su pronóstico.

El objetivo del tratamiento de la ascitis es alcanzar un balance negativo de sodio por reducción de su ingesta e incremento de su eliminación renal.

En ascitis grado 1, sólo detectable por ecografía, se sugiere reducir la ingesta de sal a menos de 5g/día (B1); no se aconseja el uso de diuréticos.

En ascitis grado 2, detectable en el examen físico (matidez de concavidad superior y/u onda ascítica), se debe realizar paracentesis para determinar la causa, al igual que si hay infección encefalopatía o disfunción renal (A1). Si el gradiente de albúmina sérica/ascitis (GASA) es 1,1 g/dl o superior, la hipertensión portal es su causa -sensibilidad 97 %-. El tratamiento consiste en reducción de la ingesta de sal a 5 g/día y diuréticos antialdosterónicos (?) – Espironolactona- comenzando con 50-100 mg/día. El ajuste de dosis es semanal con una dosis máxima de 400 mg/día. Si la ascitis es recurrente, se suma Furosemida, diuréticos de asa, que bloquean los receptores Na-K-2Cl de la rama ascendente del asa de Henle. Se inicia con 20 a 40 mg/día con dosis máxima de 160 mg/día. La dosis se ajusta hasta alcanzar una reducción de peso de hasta 0,5 kg/día si no hay edema, y de 0,5 hasta 1 kg día si hay edema (A1).

Si ambos diuréticos se están empleando juntos, se sugiere una relación 100/40. Si el K desciende por debajo de 3,5, deben reducirse o suspenderse los diuréticos de asa, y si supera 5,5 se reduce espironolactona (B1). Una vez conseguido el objetivo, se ajusta la dosis al mínimo para evitar complicaciones, insuficiencia renal, hiponatremia y encefalopatía. Si estas últimas se presentan los diuréticos deberían ser suspendidos (A1).

Cuando el sodio sérico es superior a 126 mEq/L, los diuréticos pueden usarse sin restringir la ingesta de agua. Si la natremia se encuentra entre 120 y 125 mEq/L, se sugiere restringir la ingesta de agua (B1).

El reposo en cama no es una indicación (B1).

Para la ascitis grado 3, definida como grandes cantidades con distensión abdominal se sugiere además de la reducción de ingesta de sal, y los diuréticos, la paracentesis evacuadora de grandes volúmenes con el agregado de albúmina a 8 g/L de ascitis removida (A1), esto evita el síndrome de disfunción circulatoria pos paracentesis. Se debe continuar con la mínima dosis de diuréticos necesaria para prevenir su acumulación.

La ascitis refractaria requiere ser tratada en centros de alta complejidad en estrecha vigilancia.

Manejo de ascitis infectada: La peritonitis bacteriana espontánea (PBE) es una complicación frecuente que alcanza al 30 % de los pacientes con cirrosis y ascitis, y se asocia con una mortalidad del 20 %. Se presenta con fiebre, dolor abdominal, deterioro de la función hepática, insuficiencia renal aguda y encefalopatía hepática. Es causada por bacterias gram negativas, predominantemente *Escherichiacoli* y *Klebsiellapneumoniae*. El diagnóstico se realiza por paracentesis. Ésta debería realizarse en todos los pacientes con ascitis que son admitidos en el hospital y cada vez que desarrollan complicaciones, en particular sangrado y encefalopatía hepática para descartar peritonitis bacteriana espontánea (A1).

La presencia de 250 neutrófilos/mm³ es el punto de corte con mejor sensibilidad. El cultivo no es necesario para el diagnóstico, pero puede ser de utilidad para la selección de antibióticos; se realiza en frascos de hemocultivo (A1). Si el recuento de neutrófilos es menor con clínica de infección, se inicia antibióticos mientras se aguarda el cultivo (A1). Inicialmente de manera empírica se

emplean cefalosporinas de tercera generación- Cefotaxima 2 g por vía endovenosa (EV) cada 8 hs por 5 días (A1). En personas con hipersensibilidad a betalactámicos se emplea Ciprofloxacina 400 mg EV cada 12hs. Si es un proceso intranosoconial, se inicia Piperacilina/Tazobactam o Meropenem /Glicopeptido, según el patrón de resistencia local.

La respuesta al tratamiento antibiótico debe determinarse a las 48 hs con nueva paracentesis. Arbitrariamente se considera buena respuesta al antibiótico cuando se redujo 25 % o más el recuento de neutrófilos iniciales. Se recomienda la administración EV de albúmina 1,5 g/kg de peso al momento del diagnóstico de PBE y 1 g/Kg de peso el 3er día, a fin de reducir el síndrome hepatorenal y la mortalidad de esta complicación (A1).

Profilaxis de Peritonitis Bacteriana Espontánea (PBE):

Se recomienda Norfloxacina 400 mg/día como profilaxis, dos veces por día durante 7 días o Ceftriaxona 1 g EV una vez al día.

En pacientes con albúmina en líquido ascítico menor de 1,5 g/dl la dosis de 400 mg de Norfloxacina una vez al día por períodos de 6 meses o más es efectiva en términos de sobrevida.

Descompensada por hemorragia variceal:

Se presenta como hematemesis en un paciente en quien se sospecha hipertensión portal. Ocurre en el 25 al 40 % de los pacientes con diagnóstico de cirrosis, siendo más frecuente a medida que se avanza en la escala de sobrevida Child-Pugh, y es una de las complicaciones más temidas por su elevada mortalidad (25 al 30 %). Para su diagnóstico debe realizarse endoscopia en todos los pacientes con diagnóstico de cirrosis (A1).

Para prevenir el sangrado se utilizan betabloqueantes no selectivos en dosis personalizadas para reducir la frecuencia cardíaca (FC) 25% de la inicial o a 55 latidos por minuto han demostrado ser de utilidad en pacientes con cirrosis F2 o F3 con grandes varices (A1).

La endoscopia debe repetirse entre cada 6 meses hasta cada 2 a 3 años según la situación al momento del diagnóstico y la velocidad de progresión.

En quienes han tenido un episodio de sangrado deben prevenirse las recurrencias (A1) mediante la ligadura endoscópica, sola o combinada con betabloqueantes no selectivos (B1).

El sangrado variceal se define como clínicamente significativo si requiere al menos dos unidades de glóbulos rojos para su compensación hemodinámica, si la presión sistólica cae por debajo de 100 mmHg o si al ingreso el paciente tiene una frecuencia del pulso de al menos 100 latidos/min.

El manejo incluye resucitación hemodinámica, prevención y tratamiento de las complicaciones y control del sangrado. La terapia endoscópica por especialista entrenado debe realizarse (A1) lo más precozmente posible, preferentemente con el estómago vacío luego de lavajes por sonda nasogástrica.

Descompensada por insuficiencia hepática:

Encefalopatía: Es la disfunción cerebral presente en las enfermedades hepáticas crónicas, generada por la alteración del transporte de precursores de neurotransmisores, metabolismo de aminoácidos y oxidación de la glucosa, a causa del incremento del amonio y otras toxinas. Se propagan señales inhibitorias mediadas por el ácido gamma amino butírico y serotonina, y se inhiben señales excitatorias mediadas por glutamato y catecolaminas; el efecto global es la inhibición neural. Los rasgos más distintivos son los trastornos cognitivos con una severidad variable desde trastornos solo detectables por test psicométricos hasta coma. Dentro de los síntomas comunes podemos encontrar dificultad para concentrarse, trastornos del sueño, trastornos en el movimiento y déficit cognitivos.

Su diagnóstico es clínico. Las imágenes de TAC permiten descartar otras causas de deterioro que podrían encontrarse en pacientes con cirrosis, como las hemorragias cerebrales por caídas; a las que el déficit de factores de coagulación los torna especialmente vulnerables. Su prevalencia se estima entre el 27 y el 70 % y es un factor pronóstico ya que solo el 23 % sobrevive hasta tres años después de su presentación.

Los objetivos de su tratamiento son determinar el factor precipitante y tratar de corregirlo. Entre los numerosos factores precipitantes, los más frecuentes son la no adherencia al tratamiento con lactulosa, sobredosis de diuréticos, sangrados digestivos, infecciones, constipación, deshidratación, uso de benzodiacepinas y otras drogas con efecto sedativo, trastornos electrolíticos, encefalitis, intoxicación por alcohol, alteración de la función renal, uso de drogas ilegales, y cualquier situación con deterioro agudo de la función hepática (A1).

Su tratamiento en parte es el de la causa precipitante, más el uso de disacáridos no absorbibles como lactulosa (A1), que conducen a la recuperación del 70 al 90 % de los pacientes. Se indica por vía oral entre 15 y 45 ml entre 2 y 4 veces al día, con el objetivo de generar efecto catártico entre 2 y 3 veces por día. Pueden emplearse como enemas si hay déficit del estado de conciencia (A1). También se recomienda Rifaximina (B1), que ha mostrado ser seguro y efectivo con dosis máximas de hasta 1200 mg/día.

En los casos en los que la encefalopatía es severa y no responde a este tratamiento, se debe considerar el trasplante hepático (A1).

Son causa de alteración del estado cognitivo sin ser encefalopatía hepática la acidosis, la intoxicación con drogas, la hiper o hipoglucemia, hipocapnia, hipoxemia, hematomas intracraneales, sepsis, disfunción tiroidea, uremia y déficit de vitamina B1-Encefalopatía de Wernicke y Korsakff.

Trastornos de síntesis: Los factores de coagulación y la albúmina son sintetizados en el hígado, y su alteración estructural deteriora profundamente esta función. El único tratamiento posible es su aporte exógeno. En secciones anteriores se presentaron las indicaciones de albúmina EV. Los factores de coagulación se proveen mediante el aporte de plasma fresco ante cualquier situación en la que se evidencie sangrado o se prevea, procedimientos invasivos.

6. Control y seguimiento del tratamiento.

Este punto fue desarrollado en apartados anteriores

7. Riesgo de iatrogenia:

Es importante el reconocimiento de la etapa de cirrosis para actuar en el nivel de atención que corresponda.

Debe evitarse el uso de nefrotóxicos, hepatotóxicos, benzodiacepinas y drogas con efecto sedativo.

Debe prevenirse las situaciones desencadenantes de encefalopatías.

Se debe procurar la oportuna derivación al nivel de complejidad adecuado frente a descompensaciones.

De la sospecha clínica y la toma de decisiones acertadas y oportunas depende en gran medida la calidad de vida y la sobrevida de estos pacientes.

8. Bibliografía

1. *Issabelle Cremers and Suzane Ribeiro. Therapeutic advances in gastroenterology. 2014, vol 7(5) 206-216 Management of variceal and nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in patients with cirrosis.*
2. *Andy Liu, Ryan B Perumpail, Radhika Kumari, Zobair M Younossi, Robert J Wong, Aijaz Ahmed. World Journal of Hepatology 2015 december 18; 7(29): 2871-2879.*
3. *Ki Tae Suk et al. The Korean Journal of hepatology 2012; 18:1-21. Revision and update on clinical practice guideline for liver cirrosis.*
4. *Elsa Solá, Cristina Solé, Pers Gines. Liver International vol 36, Issues S1 January 2016 Pag 109-115. Management of uninfected and infected ascities in cirrosis.*
5. *Guadalupe Garcia Tsao, Scott Friedman, John Iredale, and Massimo Pinzani. Hepatology. 2010 April; 51(4): 1445-1449. Now there are many (stages) where before there was one: in search of a pathophysiological classification of cirrosis.*

Agradecimiento especial a la Dra. Alina Zerega, Hepatóloga Clínica, por su corrección y aportes.