

Vanesa Bernal*, Jaume Bosch**

* Unidad de Gastroenterología y Hepatología. Hospital de San Jorge, Huesca

**Unidad de Hepatología. Instituto de Enfermedades Digestivas y Metabólicas IDIBAPS. CIBERehd Hospital Clinic. Barcelona. Universidad de Barcelona

Introducción

La cirrosis constituye la culminación de un largo proceso que aboca finalmente a la formación de septos fibrosos y nódulos de regeneración, que representan el sustrato morfológico de esta enfermedad (figura 1). La fibrosis hepática juega un papel determinante en la evolución a cirrosis a partir de diversas enfermedades hepáticas, y consiste en un aumento difuso de la matriz extracelular en respuesta a un daño persistente en el hígado.

El alcohol y el virus de la hepatitis C siguen siendo los dos factores etiológicos más frecuentemente implicados en nuestro medio, seguidos de la enfermedad por depósito de grasa no alcohólica. Cuando no se logra identificar ninguna de estas causas, debe realizarse una minuciosa investigación para descartar enfermedad autoinmune, genética o metabólica, toxicidad por fármacos, así como cirrosis de causa biliar o congestiva (tabla 1).

La historia natural de la cirrosis se caracteriza por una fase asintomática, denominada cirrosis hepática compensada, seguida de una fase sintomática y rápidamente progresiva, en la que se manifiestan complicaciones derivadas de la hipertensión portal y de la insuficiencia hepática. Esta última fase se conoce como cirrosis hepática descompensada. El fenómeno clave que marca el paso de una fase a la siguiente, es el aumento de la presión portal. A lo largo de este capítulo analizaremos como acontece la progresión de la cirrosis y sus principales consecuencias¹.

Hipertensión portal y vasodilatación esplácnica

La hipertensión portal se define como un incremento del gradiente de presión portal (la dife-

OBJETIVOS DE ESTE CAPÍTULO

- » Describir el origen de la hipertensión portal en la cirrosis hepática y las consecuencias clínicas del shunt porto-sistémico.
- » Conocer el impacto de la cirrosis hepática sobre otros órganos y sistemas.
- » Proporcionar recursos para una aproximación al diagnóstico de la cirrosis hepática y recomendaciones para el manejo general de estos pacientes.

REFERENCIAS CLAVE

1. Bosch J, D'Amico G, García-Pagán JC. Portal hypertension. En: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC, eds. *Schiff's Diseases of The Liver*. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, 2002:429-86.
2. Navasa M, Arroyo V. Ascites and Spontaneous Bacterial Peritonitis. En: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC (eds). *Diseases of the liver* (9th edition). Lippincott-Williams & Wilkins. Philadelphia, 2003: 559-595.
3. 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

rencia entre la presión portal y la presión en la vena cava inferior o en la vena suprahepática). Los valores normales son de 1 a 5 mmHg. El método más utilizado para medir el gradiente de presión portal consiste en la determinación del gradiente de presión en la vena hepática (GPVH) definido como

TABLA 1. Clasificación etiológica de la cirrosis.

- 】 Alcohol
- 】 Hepatitis vírica
- 】 Obstrucción biliar
 - Cirrosis biliar primaria
 - Cirrosis biliar secundaria
 - ej., colangitis esclerosante primaria
- 】 Enfermedad metabólica congénita
 - Hemocromatosis
 - Enfermedad de Wilson
 - Déficit de alfa-1-antitripsina
 - Fibrosis quística
 - Galactosemia
 - Glucogenosis tipos III y IV
 - Tirosinemia
 - Intolerancia hereditaria a la fructosa
 - Telangiectasia hemorrágica hereditaria
- 】 Enfermedad metabólica adquirida
 - Esteatohepatitis no alcohólica
- 】 Causas vasculares
 - Hígado de estasis crónico.
 - Enfermedad veno-oclusiva del hígado
- 】 Hepatitis autoinmune
- 】 Drogas y toxinas
- 】 Sífilis
- 】 Sarcoidosis
- 】 Bypass yeyuno-ileal
- 】 Hipervitaminosis A
- 】 Idiopática o criptogenética

la diferencia entre la presión venosa hepática de enclavamiento (u ocluida) y la presión libre. Existe hipertensión portal cuando el GPVH está elevado. Si la elevación es inferior a 10 mmHg, consideramos que la hipertensión portal es subclínica, mientras que valores del GPVH mayores o iguales a 10 mmHg definen lo que se denomina como “hipertensión portal clínicamente significativa” pues a partir de estos valores pueden aparecer todas las complicaciones de la hipertensión portal.

El factor inicial que conduce a la aparición de hipertensión portal en la cirrosis es el aumento de la resistencia vascular hepática. Tradicionalmente se pensaba que este aumento de la resistencia vascu-

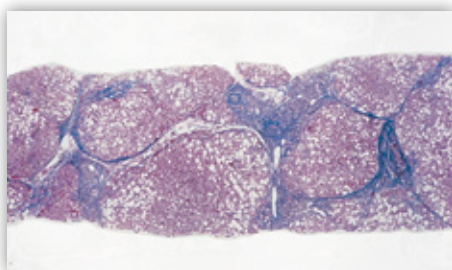


Figura 1. Histología de la cirrosis hepática: la imagen muestra las dos características más relevantes: nódulos de regeneración y septos fibrosos (Cortesía del Dr. Marigil).

lar se debía exclusivamente a un factor mecánico, ligado a la distorsión de la arquitectura vascular originada por la fibrosis, los nódulos de regeneración y fenómenos de microtrombosis u oclusión vascular. Sin embargo, hoy sabemos que a este componente, relativamente fijo del incremento de la resistencia vascular, se suma otro componente dinámico, dependiente de la contracción activa de las células estrelladas perisinusoidales, que se activan en la cirrosis hepática y desarrollan capacidades contráctiles que les permiten funcionar como pericitos sinusoidales. También se incluyen a los miofibroblastos periportales y las células del músculo liso de las vénulas portales.

La activación de estos elementos contráctiles se ve favorecida por un estado de disfunción endotelial en los sinusoides, que da lugar a una insuficiente producción de factores vasodilatadores endógenos, como el óxido nítrico (ON), junto con el aumento de factores vasoconstrictores, como el tromboxano A₂, la endotelina y el sistema renina-angiotensina.

El conocimiento de estos mecanismos resulta de gran importancia, dado que el componente dinámico de la resistencia vascular intrahepática es reversible y, por tanto, una diana terapéutica. De hecho, la mayoría de los tratamientos existentes para la hipertensión portal se centran en la corrección de las alteraciones hemodinámicas mediante fármacos vasoactivos (terlipresina, somatostatina, betabloqueantes no selectivos). A su vez, el componente mecánico podría modificarse favorablemente mediante tratamientos que mejoren la enfermedad hepática subyacente (abstención de alcohol, tratamiento antiviral, fármacos antifibróticos, etcétera).

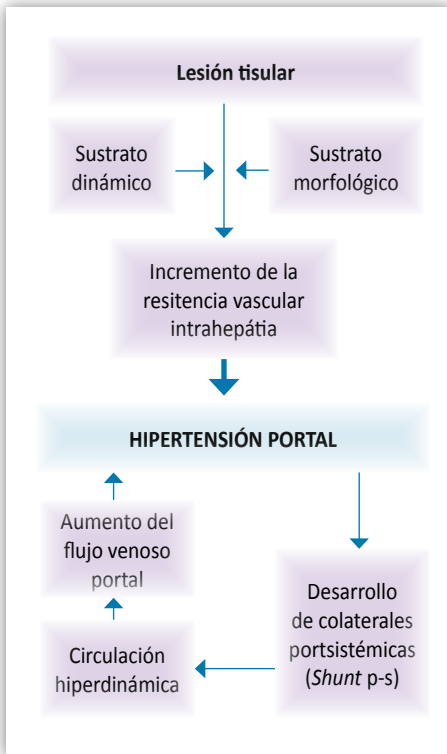


Figura 2. Factores implicados en la hipertensión portal del enfermo con cirrosis hepática..

El aumento de la presión portal determina la apertura y desarrollo de una extensa red de colaterales portosistémicas, cuya finalidad es derivar una proporción significativa del flujo esplácnico hasta la circulación general, sin pasar por el hígado. Ello comporta múltiples consecuencias relevantes, entre las que destaca la formación de varices esofágicas, evento clave en la historia natural de la cirrosis hepática. De otra parte el shunt portosistémico permite que bacterias o productos bacterianos de procedencia intestinal alcancen la circulación general, lo que favorece la liberación de citocinas (mediadoras de la inflamación) que promueven tanto la síntesis de óxido nítrico (ON), como de prostaciclina (PGI₂) en la circulación extrahepática, donde provocan una intensa vasodilatación y atenúan la respuesta a estímulos vasoconstrictores. Finalmente, a través del shunt circulan péptidos gastrointestinales con poder vasoactivo (por ejemplo, glucagón) que escapan al catabolismo hepático ejerciendo efectos vasodilatadores sistémicos. Éstos y otros mecanismos vinculados a la intervención de péptidos vaso-

dilatadores con efectos paracrinos (VIP, calcitonina, sustancia P) y/o la intervención de endocannabinoides y de un reflejo neural sensorial que inhibe el tono vascular, se conjugan para inducir un estado de vasodilatación esplácnica. Este fenómeno contribuye a explicar la disfunción circulatoria observada en la cirrosis hepática con hipertensión portal, con repercusiones sobre el pulmón y la circulación renal². La vasodilatación esplácnica es responsable de la circulación hiperdinámica, que se manifiesta por un descenso de la presión arterial y de la resistencia vascular periférica, aumento del gasto cardíaco y elevación del aflujo de sangre al territorio portal. Este hiperflujo contribuye a elevar y mantener la hipertensión portal en fases avanzadas de la cirrosis (figura 2)³. El estrés de rozamiento (*shear stress*) provocado por la circulación hiperdinámica, a través de la inducción de eNOs (óxido nítrico sintetasa endotelial), constituye otra fuente de producción de ON⁴.

En años recientes se ha comprobado asimismo que en la cirrosis se activan fenómenos angiogénicos dependientes del factor de crecimiento vascular derivado de endotelio (VEGF) y de plaquetas (PDGF), y que este fenómeno contribuye en gran medida a la progresión de la cirrosis y de la hipertensión portal, pues contribuyen a la activación de las células estrelladas, a la fibrogénesis e inflamación hepáticas, y a la vasodilatación esplácnica y formación de colaterales portosistémicas. De hecho, al antagonizar la vía de señalización de VEGF/PDGF se disminuye muy significativamente la fibrosis hepática, la vasodilatación esplácnica, la formación de colaterales y la presión portal, por lo que se han propuesto terapias antiangiogénicas para el tratamiento de la hipertensión portal y la cirrosis^{4,5}.

Historia natural de la cirrosis

La historia natural de la cirrosis comprende dos períodos bien diferenciados. Durante el primer período, el enfermo permanece asintomático y, de hecho, la enfermedad puede permanecer oculta durante años, de tal manera que su descubrimiento ocurre de forma accidental, al detectar una hepatomegalia de borde duro y cortante o el hallazgo de anomalías de laboratorio en el curso de una analítica rutinaria (cirrosis compensada). El segundo período se caracteriza por una fase clínica rápidamente progresiva marcada por el desarrollo de complicaciones (cirrosis descompensada). La progresión de la cirrosis va a depender directamente de la causa y de su posible tratamiento.

Por ejemplo, el desarrollo de complicaciones en un paciente con cirrosis hepática de etiología alcohólica que continúa consumiendo alcohol es rápido, como también puede serlo la estabilización de la enfermedad en el caso de que se mantenga la abstinencia alcohólica.

Recientemente, se ha propuesto un nuevo esquema en la historia natural de la cirrosis que describe cuatro fases con unas características clínicas y un pronóstico bien diferenciados⁶:

- 】 **Estadio 1:** ausencia de varices esofágicas y de ascitis: 1% de mortalidad al año.
- 】 **Estadio 2:** varices esofágicas sin antecedente de hemorragia y sin ascitis: 3,4% de mortalidad al año.
- 】 **Estadio 3:** presencia de ascitis con o sin varices esofágicas: 20% de mortalidad al año.
- 】 **Estadio 4:** hemorragia gastrointestinal por hipertensión portal, con o sin ascitis: 57% de mortalidad al año.

Los estadios 1 y 2 corresponden a pacientes con la fase de cirrosis hepática compensada mientras que los estadios 3 y 4 corresponden con la fase de cirrosis hepática descompensada (figura 3).

La incidencia de hepatocarcinoma celular es del 3% al año independientemente del estadio de la cirrosis. Su presencia se asocia a una progresión más rápida de un estadio a otro y, por lo tanto, a un peor pronóstico. Aunque las complicaciones propias de la fase descompensada se describen con mayor minuciosidad en otras secciones de esta obra, el lector puede encontrar en este capítulo una descripción somera de la fisiopatología de la cirrosis hepática y su interrelación con la evolución natural de la cirrosis, incluyendo los eventos claves de las diferentes fases de esta enfermedad.

Eventos clave en el curso clínico de la cirrosis hepática compensada

En el momento del diagnóstico de la cirrosis hepática, aproximadamente la mitad de los pacientes se encuentran en una fase compensada. El acúmulo de fibrosis es un proceso lento y asintomático relacionado con la actividad inflamatoria de la enfermedad de base. La formación de septos fibrosos y pequeños nódulos se asocia significativamente con un aumento de la presión portal. La progresión de la fibrosis y de la hipertensión portal condicionan

el desarrollo de varices esofágicas o episodios de descompensación.

La prevalencia de varices en esta fase es del 44%, mientras que en la fase de cirrosis descompensada es del 73%. A partir de un gradiente de presión portal por encima de 10 mmHg, se pueden presentar varices y otras complicaciones de la hipertensión portal.

La mortalidad en esta fase es baja, estimándose en un 2-4% al año, siendo más importante en el subgrupo de pacientes con varices esofágicas⁷. En ellos se incrementa la mortalidad a expensas de la asociada a episodios de sangrado por varices, cuya mortalidad es de alrededor del 15% a las 6 semanas.

Eventos clave en el curso clínico de la cirrosis hepática descompensada

Ascitis e hidrotórax, hiponatremia dilucional y síndrome hepatorenal

En una etapa inicial de la cirrosis, cuando la presión portal supera un umbral crítico y aumenta la concentración de óxido nítrico, se produce una vasodilatación sistémica y, como consecuencia, una disminución de la volemia efectiva que activa los mecanismos de compensación, como el eje renina-angiotensina-aldosterona (RAA), el sistema nervioso simpático y la secreción no osmótica de ADH (vasopresina). Estos sistemas favorecen la retención de Na y H₂O, a la vez que tienden a evitar una disminución adicional de la resistencia periférica, normalizando la homeostasis circulatoria. En tal situación, la retención de Na se desactiva y el enfermo no desarrolla ascitis.

En una fase más avanzada, la disfunción circulatoria se acentúa, bien sea por la propia evolución natural de la enfermedad o por la intervención de un factor intercurrente (transgresión enólica, intervención quirúrgica, sepsis, hemorragia). En cualquiera de estas circunstancias, el trastorno hemodinámico se agrava, de manera que los mecanismos mencionados resultan inadecuados para mantener la homeostasis circulatoria. Ello provoca una exacerbada retención de Na y H₂O, fenómeno que, unido a la trasudación linfática secundaria a la hipertensión portal, explica la formación de ascitis (figura. 4). Un tiempo después, la disminución del aclaramiento de agua libre inducido por la ADH determina una desproporcionada retención de agua, supe-

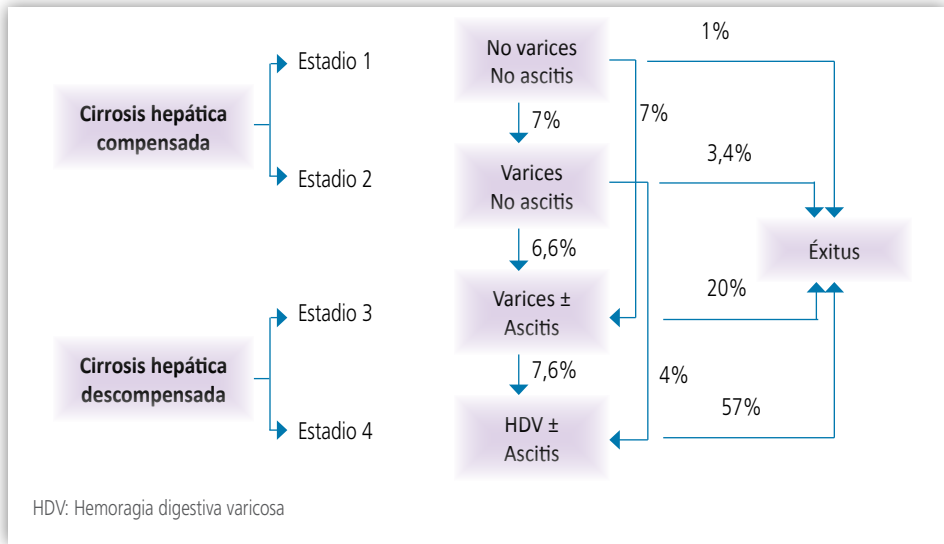


Figura 3. Historial natural de la cirrosis hepática: probabilidad de progresión al año según el estadio clínico..



Figura 4. Descompensación ascítica en un paciente con cirrosis hepática de etiología enólica. Obsérvese la circulación colateral en el flanco derecho del abdomen.

rior a la de Na, lo que explica la coexistencia de una baja concentración plasmática de aquél, en presencia de un pool sistémico elevado (hiponatremia dilucional)².

La vasoconstricción arteriolar renal inducida por las sustancias vasoactivas descritas provoca isquemia renal. Durante un tiempo, el riñón es capaz de compensar esta situación, incrementando la producción de sustancias vasodilatadoras (prostaglandinas, óxido nítrico, péptidos natriuréticos), lo que permite mantener el estado de la función renal. Sin embargo, a medida que se agrava el trastorno hemodinámico, aumenta la producción de sustancias vasoconstrictoras, provocando intensa vasoconstricción arteriolar, descenso del filtrado glomerular y fallo prerrenal. Este esquema fisiopatológico explica cómo la administración de AINEs, en el paciente con cirrosis y ascitis, puede precipitar un fallo renal, al inhibir la producción local de prostaglandinas y romper el equilibrio existente entre elementos vasodilatadores y vasoconstrictores (figura 5). El capítulo 62 explica con detalle las distintas fases evolutivas de la ascitis y de los trastornos de la función renal en el enfermo con cirrosis hepática.

El hidrotórax hepático consiste en la acumulación de líquido en la cavidad pleural y puede llegar a afectar al 10% de los pacientes con cirrosis y ascitis (figura 6). Aunque el mecanismo fisiopatológico exacto se desconoce, diversas observaciones indican que la causa más probable es el paso de ascitis a la cavidad pleural a través de pequeños defectos diafragmáticos. Este paso de una cavidad a otra es favorecido por la presión intratorácica negativa. Se pueden ob-

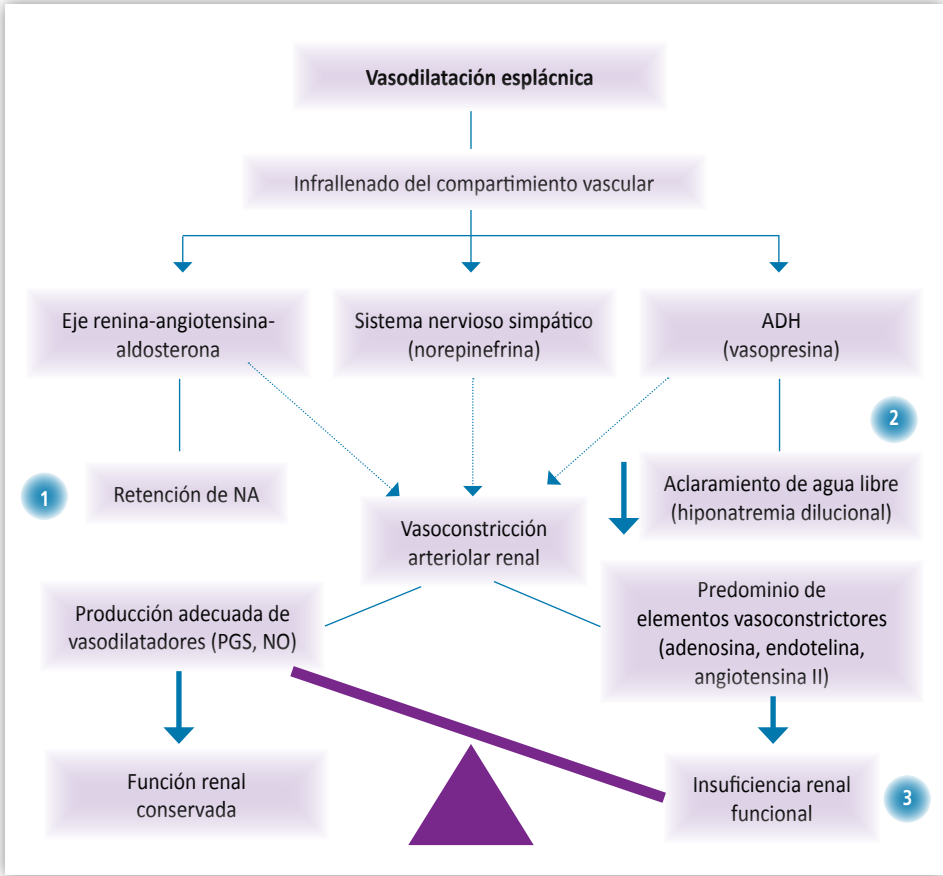


Figura 5. Fisiopatología de los trastornos de la función renal del cirrótico con hipertensión portal.

servar casos de hidrotórax sin ascitis concomitante o con ascitis grado I. Ello acontece cuando el trasvase de líquido al espacio pleural ocurre en una tasa equivalente a su producción en el abdomen⁸.

Hemorragia por varices esofagógicas

El incremento de la presión portal y los fenómenos de angiogénesis asociados promueven la apertura de colaterales y la consiguiente formación de varices esofagógicas, que desvían una parte del flujo sanguíneo hacia la vena cava. Globalmente, la probabilidad de que un enfermo con cirrosis hepática desarrolle varices esofágicas es del 5% al año de establecer el diagnóstico y del 12% a los tres años. Este hecho no es probable que ocurra sin un gradiente de presión portal superior a 10 mm Hg⁹. Con el tiempo, el aumento de la presión portal produce una dilatación progresiva de la variz y un adelgazamiento de su pared. Cuando la presión hidrostática

intravaricosa supera el límite elástico de su pared, se genera una tensión excesiva que produce su rotura (teoría de la explosión). El riesgo es más alto entre los pacientes con mala función hepática y varices de gran tamaño o con signos de color rojo (estrías longitudinales o manchas de color rojo cereza sobre la superficie de la variz) (figura 7). Por ejemplo, un paciente con un grado Child C, ascitis a tensión y varices de gran tamaño con signos endoscópicos de riesgo, presenta una probabilidad de sangrado del 76%. La tabla 2 muestra los parámetros de Child-Pugh para evaluar la función del hígado¹⁰.

Cualquier circunstancia que conduce a un deterioro significativo de la función hepática o a un agravamiento de la hipertensión portal puede ser el detonante de un episodio de sangrado. Es el caso de una transgresión enólica, una cirugía mayor reciente, una infección bacteriana (especialmente la peritonitis bacteriana espontánea) o una transfusión de hemoderivados.

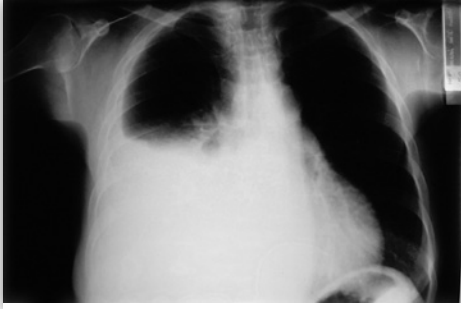


Figura 6. Imagen de un hidrotórax en un caso de cirrosis hepática.

La mortalidad de la HDA por hipertensión portal oscila entre un 10-15% para cada episodio y depende, no solamente del carácter exanguinante del sangrado, sino de otros factores, como la magnitud del incremento del GPVH (GPVH mayor de 20 mmHg), la coexistencia de otra patología (fallo renal, hepatitis alcohólica, hepatocarcinoma, trombosis portal) y la aparición de recidiva precoz (mayor frecuente en las primeras 48 horas) o el fallo multiorgánico que conlleva el deterioro de la función hepática.

Encefalopatía hepática

El *shunt* portosistémico y la insuficiencia hepática explican, en gran medida, la aparición de este síndrome caracterizado por una disfunción reversible

de la función cerebral, responsable de un conjunto de síntomas y signos neuropsiquiátricos (figura 8). Los factores que contribuyen al desarrollo de este síndrome no han sido totalmente aclarados, existiendo diversas hipótesis no excluyentes entre sí¹¹⁻¹³. El hígado es capaz de aclarar la mayoría de toxinas que son conducidas desde el intestino a través de la vena porta, evitando con ello su incorporación a la circulación sistémica. En fases avanzadas de la enfermedad, el *shunt* portosistémico y el deterioro de la función hepática permiten la incorporación de elevadas concentraciones de toxinas, principalmente amonio, de procedencia intestinal a la circulación general. Como consecuencia se puede producir edema cerebral y encefalopatía. A este fenómeno también contribuye la emaciación muscular característica del enfermo con cirrosis avanzada debido a que el músculo también interviene en la conversión del amonio en glutamina. El amonio circulante sensibiliza al cerebro frente a posibles daños e interfiere con su normal funcionamiento, contribuyendo al desarrollo de encefalopatía (el lector puede ampliar información sobre la patogénesis de la encefalopatía hepática en el capítulo 63). Cuando un paciente cirrótico con hipertensión portal desarrolla un cuadro de encefalopatía, con frecuencia logra identificarse un factor precipitante. Éste puede provocar encefalopatía, bien por deteriorar la función hepatocelular, bien por incrementar la carga proteica en la luz intestinal

TABLA 2. Clasificación de Child-Pugh modificada para evaluar el estado de la función hepática. Fuente: Arun J Sanyal. Prediction of variceal hemorrhage in patients with cirrhosis. Uptodate, 2006.

	Puntuación asignada		
Parámetro	1	2	3
Bilirrubina (mg/dl)	≤ 2	2-3	> 3
Albúmina (g/dl)	> 3,5	2,8-3,5	> 3,5
Tiempo de protrombina			
• Segundos sobre el control	1-3	4-6	> 6
• INR	< 1,7	1.8-2.3	> 2,3
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada
Encefalopatía	No	Grado I-II	Grado III-IV

Grado A (5-6 puntos): enfermedad bien compensada;

Grado B (7-9 puntos): el compromiso de la función del hígado empieza a ser significativo;

Grado C (10-15): enfermedad gravemente descompensada.

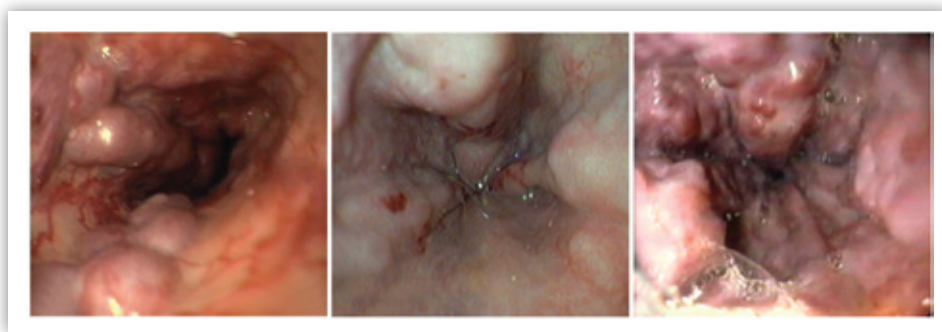


Figura 7. Signos endoscópicos de riesgo para la hemorragia por varices esofágicas: a) varices esofágicas de gran tamaño; b) manchas rojas sobre la superficie de la variz; c) "red wale marks" (estrias longitudinales y sinuosas de color rojo sobre la superficie de la variz) sobre unas varices de gran tamaño..

TABLA 3. Factores precipitantes de encefalopatía hepática

1. Drogas
 - Benzodiazepinas
 - Narcóticos
 - Alcohol
2. Incremento en la producción de amonio
 - Ingesta excesiva de proteínas
 - Estreñimiento
 - Hemorragia gastrointestinal
 - Infección
 - Trastornos hidroelectrolíticos (hipopotasemia)
 - Alcalosis metabólica
3. Deshidratación
 - Vómitos
 - Diarrea
 - Hemorragia
 - Diuréticos
 - Paracentesis de gran volumen
4. Shunt portosistémico
 - TIPS (DPPI)
 - Derivación porto-cava (quirúrgica)
 - Espontáneo
5. Oclusión vascular (isquemia)
 - Trombosis de vena porta
 - Trombosis de arteria hepática
6. Hepatocarcinoma

o por inducir cambios en el tono gabaérgico inhibidor de la transmisión cerebral (tabla 4). Por ejemplo, una hipopotasemia puede explicar la aparición de una encefalopatía hepática en un paciente que ha presentado vómitos, diarreas o un tratamiento con diuréticos. Se aduce que, en estas circunstancias, se produce una salida del potasio intracelular para replecionar los depósitos extracelulares. Para garantizar una carga neutral en el interior celular, el K⁺ intracelular es sustituido por H⁺. La acidosis tubular renal consiguiente genera una síntesis compensadora de amonio por parte del riñón. La alcalosis metabólica, que a menudo acompaña a los estados de hipopotasemia, determina, además, que el ion amonio (NH₄) —que no atraviesa la barrera hematoencefálica—, sea convertido en amoníaco (NH₃), que sí puede penetrar en el cerebro. Son distintos ejemplos que subrayan la necesidad de que el clínico sea capaz de identificar qué factor ha podido desencadenar un estado de encefalopatía, dado que su rápida corrección es esencial para resolver este cuadro. La tabla 3 muestra un listado de los factores que pueden precipitar un estado de encefalopatía¹⁴.

Infecciones

Las infecciones bacterianas constituyen una manifestación común en la cirrosis hepática. Comparado con el 5-7% de tasa de infección nosocomial descrita en la población general, los pacientes con cirrosis presentan una tasa del 30-40%. Los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de infecciones son la hemorragia gastrointestinal y el deterioro avanzado de la función hepática. Las infecciones más frecuentes son la peritonitis bacteriana

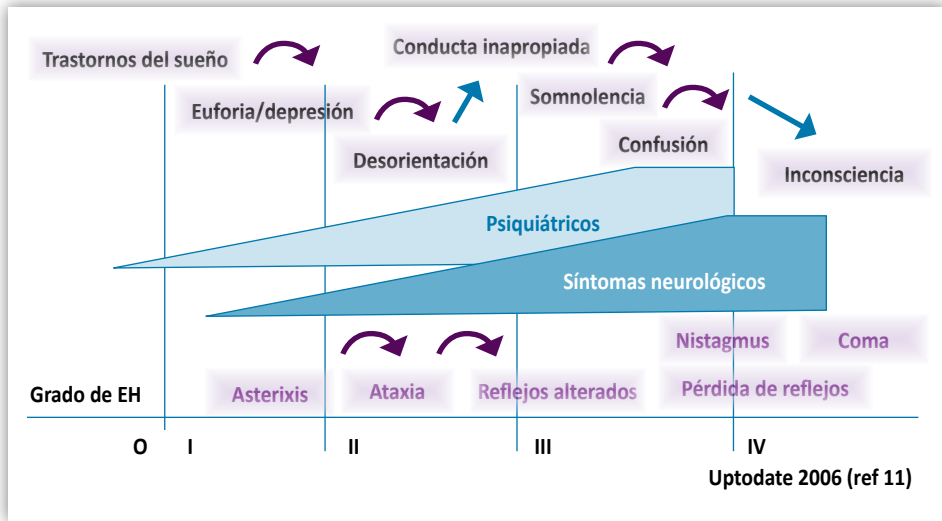


Figura 8. Evolución de la encefalopatía hepática.

espontánea (25%), infecciones del tracto urinario (20%), neumonía (15%) y bacteriemia espontánea (12%). La mortalidad en pacientes cirróticos que desarrollan infecciones bacterianas es alta, entre el 25-50%¹⁵.

La secuencia de hechos fisiopatológicos que favorecen el desarrollo de infecciones en los pacientes con cirrosis comienza en la luz intestinal, donde se ha comprobado una elevada incidencia de sobrecrecimiento bacteriano, un aumento de la per-

meabilidad intestinal y alteraciones del sistema inmune. Todo ello favorece la migración de bacterias procedentes de la luz intestinal hasta los ganglios linfáticos y, desde allí, hasta la circulación general. Este hecho se conoce como traslocación bacteriana y se considera el principal mecanismo en la patogénesis de la infección en la cirrosis. Los factores que predisponen al sobrecrecimiento bacteriano son la hipomotilidad intestinal y probablemente el consumo de inhibidores de la bomba de protones. El aumento de la permeabilidad intestinal se debe a alteraciones estructurales del intestino, principalmente congestión vascular, edema, aumento de los espacios intracelulares e inflamación. Finalmente, en el paciente con cirrosis se han descrito diversas alteraciones inmunes tanto a nivel local (intestinal) como sistémico que favorecen la traslocación bacteriana. La principal defensa frente a las infecciones hematógenas es el sistema reticuloendotelial, localizado en el hígado y encargado de eliminar las bacterias y sus productos. Este objetivo está comprometido en los pacientes con cirrosis debido a la existencia de shunts portosistémicos y a una disfunción de las células de Kupffer. También se ha descrito una reducción en la actividad bactericida de las células fagocíticas, de la capacidad de opsonización y de los niveles de complemento. Todo ello explica por qué los pacientes con niveles bajos de proteínas en el líquido ascítico (menor de 1 g/dl) presentan un mayor riesgo de peritonitis bacteriana espontánea (véase capítulo 64).

TABLA 4. Síntomas que permiten sospechar el padecimiento de un hepatocarcinoma en el curso evolutivo de la cirrosis hepática

- ▶ Dolor continuo y gravativo en el hipocondrio derecho
- ▶ Pérdida progresiva de peso
- ▶ Fiebre de origen no aclarado
- ▶ Hemoperitoneo agudo
- ▶ Crisis paroxísticas de disnea (microembolismos pulmonares)
- ▶ Dolores óseos generalizados (metástasis)
- ▶ Poliglobulia (eritropoyetín dependiente)
- ▶ Hipocalcemia (parathormona dependiente)
- ▶ Hipoglucemia (insulín-dependiente)
- ▶ Diarrea crónica

TABLA 5. Signos que pueden encontrarse en la exploración física del enfermo con cirrosis hepática.

- 】 Arañas vasculares
- 】 Telangiectasias
- 】 Eritema palmar
- 】 Estrías ungueales
- 】 Enrojecimiento del 1/3 distal de las uñas
- 】 Dedos en palillo de tambor
- 】 Contractura de Dupuytren
- 】 Ginecomastia
- 】 Atrofia testicular
- 】 Distribución feminoide del vello pubiano
- 】 Hepatomegalia
- 】 Esplenomegalia
- 】 Circulación colateral en los flancos del abdomen
- 】 Circulación periumbilical en “cabeza de medusa”
- 】 Signo de Cruveilhier-Baumgarten
- 】 Abdomen distendido (“en batracio”)
- 】 Foetor hepático
- 】 Ictericia
- 】 Asterixis
- 】 Equimosis y hematomas
- 】 Lesiones por rascado
- 】 Hiperpigmentación ¹

¹ En hemocromatosis y cirrosis biliar primaria.

Miocardopatía cirrótica

Como consecuencia de la hipertensión portal, el paciente con cirrosis hepática presenta una circulación hiperdinámica caracterizada por un aumento del gasto cardiaco y un descenso de la resistencia vascular sistémica. Este fenómeno nace como un mecanismo compensatorio del sistema nervioso central frente a la disminución de la volemia efectiva y a la hipoxia tisular producida por la vasodilatación esplácnica y el *shunt* portosistémico. Con la progresión del fallo hepático, la circulación hiperdinámica se agrava, los mecanismos de compensación se tornan insuficientes y se ha propuesto que en determinadas circunstancias, como la sepsis y el síndrome hepatorenal tipo 1, el gasto cardiaco puede llegar a disminuir (“miocardopatía” del cirrótico). Los mecanismos etiopatogénicos implicados

son complejos, habiéndose observado alteraciones en los receptores beta-adrenérgicos y en el ECG y ecocardiografía, así como un aumento de sustancias cardiodepresoras y vasodilatadoras, como el óxido nítrico.

Las principales características de la miocardopatía del cirrótico son:

- 】 Función sistólica normal en reposo, pero que se puede convertir en patológica cuando el paciente es sometido a un estrés, ya sea fisiológico o farmacológico.
- 】 Disfunción diastólica en reposo y bajo estrés.
- 】 Alteraciones electrofisiológicas como la presencia en el electrocardiograma de un intervalo QT prolongado.
- 】 Alteraciones estructurales y posibles cambios histológicos en el corazón.
- 】 Niveles elevados de marcadores séricos sugestivos de disfunción cardíaca.

Estas características deben estar presentes en ausencia de enfermedad cardíaca conocida e independientemente de la etiología de su enfermedad hepática.

La verdadera importancia de la miocardopatía cirrótica es desconocida y puede haber sido subestimada ya que en la práctica clínica no es frecuente observar en estos enfermos síntomas de insuficiencia cardíaca. Ello guarda relación con el patrón hemodinámico mencionado previamente (disminución de la postcarga y aumento del gasto cardiaco) que explica que el corazón funcione aparentemente con normalidad y que esta entidad habitualmente pase inadvertida. Sin embargo, estudios electrofisiológicos han permitido documentar alteraciones en el comportamiento cardiaco 40-60% de pacientes con cirrosis. En esta fase de la enfermedad, cualquier evento clínico que exija mayor rendimiento al sistema cardiocirculatorio (trasplante hepático, PBE, colocación de una DPPI, etc.) puede desencadenar un cuadro de insuficiencia cardíaca descompensada así como un síndrome hepatorenal. Sin embargo, ello contrasta con la evidencia clínica de ausencia de episodios de insuficiencia cardíaca en la inmensa mayoría de pacientes tratados con DPPI, incluso en el contexto de complicaciones agudas o de ascitis refractaria y síndrome hepatorenal. Obviamente, son precisos datos más estrictos que cambios electrocardiográficos no específicos para definir una alteración como una real miocardopatía, por

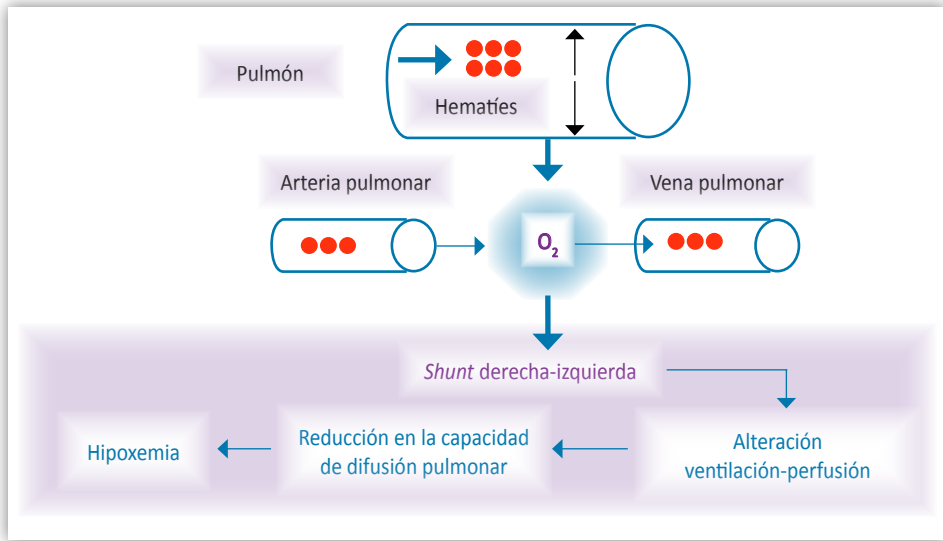


Figura 9. Fisiopatología del síndrome hepatopulmonar: los hematíes tienden a circular por el centro de los capilares. Cuando el lecho arteriolo-capilar está dilatado, los hematíes se alejan del alvéolo, lo que explica su menor saturación de O_2 a su paso por el pulmón (shunt dcha.-izqda.).

las implicaciones pronósticas que este diagnóstico lleva aparejadas.

Se ha sugerido que complicaciones como la peritonitis bacteriana espontánea y la traslocación bacteriana estén relacionadas con la miocardiopatía del crístico¹⁶.

Síndrome hepatopulmonar e hipertensión portopulmonar

El síndrome hepatopulmonar se produce por la vasodilatación del lecho arteriolo-capilar pulmonar, así como la aparición de anastomosis arteriovenosas, predominantemente localizadas en las porciones más declives del pulmón, condicionando un efecto shunt derecha-izquierda. En estas circunstancias, un porcentaje de la sangre dependiente del flujo de la arteria pulmonar no se satura suficientemente de oxígeno (O_2) a su paso por el pulmón (figura 9). Estos pacientes presentan alteraciones en la relación ventilación/perfusión, así como una reducción en la capacidad de difusión pulmonar y una desaturación de oxígeno (síndrome hepatopulmonar). No es infrecuente, por consiguiente, encontrar a enfermos con cirrosis hepática y una PaO_2 en el rango de 60-70 mmHg (figura 10). Existen dos signos que permiten sospechar el padecimiento de un síndrome hepatopulmonar. La ortodeoxia con-

siste en el descenso de la PaO_2 mayor de 10%, al incorporarse desde la posición de decúbito. La platipnea expresa el acortamiento de los movimientos respiratorios al adoptar la sedestación, momento en que el desplazamiento de la sangre a las porciones más declives acentúa el deterioro en la relación ventilación/perfusión. En fases más avanzadas, el síndrome hepatopulmonar provoca disnea de moderados esfuerzos, cianosis y acropaquia, síntomas que generalmente revierten tras el trasplante¹⁷.

La hipertensión portal es una de las causas reconocidas de hipertensión arterial pulmonar. La hipertensión portopulmonar se define por la presencia de una presión arterial pulmonar media superior a 25 mmHg junto con una presión capilar pulmonar enclavada inferior a 15 mmHg, en un paciente con hipertensión portal. El mecanismo fisiopatológico de esta entidad no se conoce con exactitud. El desarrollo de hipertensión portal y la circulación hiperdinámica son elementos claves que pueden contribuir a los cambios vasculares observados en la hipertensión portopulmonar (hipertrofia del músculo liso vascular, fibrosis concéntrica de la capa íntima, arteriopatía plexogénica y vasculitis necrotizante). El hecho de que esta complicación pueda aparecer en el mismo contexto clínico que el síndrome hepatopulmonar, sugiere que ambas entidades pueden compartir un mismo origen sien-

do el grado de disfunción endotelial el que determine el desarrollo de una u otra (una descripción más detallada de ambos síndromes se expone en el capítulo 65)¹⁸.

Expresión de la enfermedad por órganos y sistemas

Síntomas y signos constitucionales

La cirrosis hepática se acompaña frecuentemente de desnutrición proteínocalórica. Su incidencia y gravedad varía en función de la etiología de la cirrosis, siendo más frecuente en la cirrosis alcohólica y en la cirrosis biliar primaria avanzada. Los mecanismos que producen la desnutrición son múltiples e interrelacionados entre sí, destacando la disminución de la ingesta, la malabsorción gastrointestinal, el aumento del gasto energético y la presencia de un estado hipercatabólico persistente. La anorexia es más frecuente en la hepatopatía de origen enólico. No en vano, la ingesta de alcohol aporta 7 calorías por cada gramo consumido. Este hecho contribuye a la malnutrición característica de estos pacientes, al disminuir la necesidad de ingerir una dieta equilibrada. El alcohol produce malabsorción intestinal y maldigestión debido a su efecto tóxico directo. Una colestasis prolongada también produce una malabsorción de lípidos y favorece la hiporexia. Por último, en la cirrosis existe un estado hipermetabólico que produce un aumento del gasto energético en reposo y que se relaciona con el aumento de la actividad beta-adrenérgica y del TNF- α ¹⁹. Como consecuencia de la desnutrición calórico-proteica se produce pérdida de peso, astenia, osteoporosis y atrofia muscular. Todo esto repercute notablemente en la calidad de vida del paciente y en su pronóstico vital. De hecho, tradicionalmente se pensaba que la ingesta de una dieta hiperproteica podía precipitar un episodio de encefalopatía hepática aconsejando por este motivo dietas muy restrictivas. Sin embargo, el consumo prolongado de una dieta hipoproteica puede empeorar el estado nutricional, favorecer la atrofia muscular y precipitar o empeorar la encefalopatía hepática.

La febrícula es un signo constitucional frecuente en la cirrosis avanzada. Su origen podría relacionarse con la liberación de sustancias pirógenas producidas por la necrosis hepatocelular. Este hecho ocurre con mayor probabilidad en el paciente enólico, coincidiendo con un brote de hepatitis alcohólica. Siempre debe considerarse la posibilidad de una in-

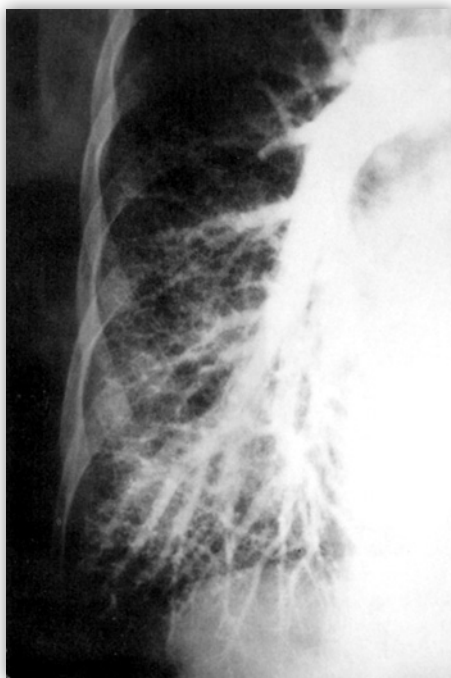


Figura 5. Angiografía pulmonar que muestra la presencia de dilataciones del lecho vascular en las porciones más declives del pulmón (reproducida con permiso de Michael J. Krowka, M.D [ref 6]).

fección bacteriana, debiendo obtenerse muestras para el análisis bacteriológico de sangre, orina y líquido ascítico (capítulo 64). Otras causas implicadas en la etiología de una fiebre de bajo grado son la endotoxemia circulante, el déficit en el catabolismo hepático de pirógenos esteroideos (etiocolonolona) o la presencia de un hepatocarcinoma.

Síntomas gastrointestinales

La hipertrofia de parótida es un hallazgo frecuente, especialmente en la cirrosis alcohólica (50%).

En otra sección de este capítulo se ha informado sobre la importancia del desarrollo de colaterales gastroesofágicas en la patogénesis de la hemorragia digestiva por hipertensión portal. La endoscopia permite detectar la presencia de varices esofagogástricas antes de que éstas originen complicaciones. Ello es muy importante, pues disponemos en la actualidad de tratamientos eficaces para reducir el riesgo de sangrado. Una proporción significativa de estos pacientes desarrollan, además, varices rectales, que es preciso distinguir de las hemorro-

des. La hemorragia por rotura de varices rectales es menos amenazante para la vida, pero se han descrito casos de hemorragia grave o persistente que requieren la colocación de un balón, escleroterapia e incluso procedimientos de derivación portosistémica²⁰. En algunos pacientes la endoscopia puede revelar signos de ectasia vascular (gastropatía portal hipertensiva). Su importancia radica en la frecuencia con que provoca anemia consecutiva a pérdidas de sangre oculta o a verdaderos episodios de hemorragia digestiva. Ésta puede venir precipitada por fenómenos de vasocongestión, isquemia e hipoxia tisular. Igualmente, se ha documentado una mayor prevalencia de hernia hiatal, así como de gastropatía por alcohol y úlcera péptica.

La diarrea es un síntoma frecuente entre los enfermos con cirrosis hepática. Su patogenia podría relacionarse con fenómenos de malabsorción asociados a la ingesta crónica de alcohol, sobrecrecimiento bacteriano intestinal y, en ocasiones, el propio tratamiento de la encefalopatía hepática con disacáridos no absorbibles (lactulosa, lactitol).

Finalmente, en la cirrosis es característico el desarrollo de cálculos biliares pigmentarios. Su patogenia se relaciona con una hiperproducción de bilirrubina (hiperesplenismo). Los cálculos de bilirrubinato cálcico son más amorfos que los de colesterol. Por tanto, los episodios de impactación biliar son menos frecuentes. La pancreatitis crónica es más común cuando el alcohol ha sido la causa de la enfermedad²⁰.

Síntomas neurológicos

Ya se ha mencionado la importancia de la encefalopatía portosistémica en el origen de los síntomas neuropsiquiátricos típicos de la enfermedad avanzada. El flapping tremor o asterixis es un signo característico que aparece en relación con una supresión del sistema reticular descendente. Su inhibición conduce a estados de rigidez, anomalías en los reflejos piramidales y *flapping*²⁰. Este último, sin embargo, no es específico de la encefalopatía hepática. De hecho, se ha descrito en otras anomalías metabólicas, como en la uremia, hipoglucemia, intoxicación por barbitúricos y narcosis por dióxido de carbono. Se trata de un fenómeno bilateral y reversible, directamente relacionado con los niveles de amonio en sangre.

En estados avanzados de la cirrosis puede apreciarse exageración de los reflejos tendinosos profundos con signo de Babinski, rigidez de la musculatura

periférica y signos característicos de degeneración hepatolenticular. Se han descrito casos de mielopatía portosistémica, expresados como una mielitis transversa con signos de paraplejía espástica.

Otras manifestaciones se relacionan con el consumo crónico de alcohol y la desnutrición, y no con la hepatopatía crónica propiamente dicha. Tal es el caso de la encefalopatía de Wernicke o la neuropatía periférica, que puede observarse hasta en el 40% de los pacientes con cirrosis de etiología alcohólica.

Alteraciones hematológicas

Los trastornos en la hemostasia constituyen la manifestación hematológica fundamental en la cirrosis hepática. No en vano, todos los factores de la coagulación, excepto el factor VIII, son sintetizados en el hígado. Este hecho se había considerado como un factor de riesgo para fenómenos hemorrágicos, si bien esto se limita a los enfermos con trombocitopenia extrema (menor de 25.000 por mm³), alteraciones en la función plaquetaria o estados de fibrinólisis. La coagulopatía intravascular diseminada no es frecuente en la cirrosis hepática, salvo en casos de sepsis sobreañadida o en los portadores de un *shunt* de Le Veen. Recientemente, se ha descrito un aumento del riesgo de trombosis en los pacientes con cirrosis hepática. Los principales anticoagulantes endógenos (proteína C, proteína S y antitrombina III) también se sintetizan en el hígado y en los pacientes con cirrosis se ha observado una disminución de su producción favoreciendo un estado de hipercoagulabilidad.

La anemia es un rasgo comúnmente observado en los enfermos con cirrosis. Su patrón puede ser microcítico, debido a pérdidas gastrointestinales, macrocítico, por déficit de folato (alcohol) o mixto. Con frecuencia, la anemia se asocia a leucopenia o trombocitopenia, como una manifestación de hiperesplenismo. En otras ocasiones, la hemólisis se ve enmascarada por un incremento de la síntesis eritrocitaria y sólo puede sospecharse por la presencia de reticulocitosis, hiperbilirrubinemia no conjugada o un aumento de la LDH. Ello ocurre con frecuencia en pacientes portadores de una DPPI. Otros pacientes muestran acantocitosis, debido a la acumulación de colesterol libre en la membrana de los hematíes. Ello resulta más frecuente cuando la hemólisis va asociada a hipercolesterolemia e infiltración masiva de grasa por alcohol (síndrome de Zieve). El alcohol provoca, a su vez, hemosiderosis,

rasgo comúnmente observado en la cirrosis de este origen.

Sistema musculoesquelético

Es bien conocida la osteopenia dependiente de una malabsorción de vitaminas liposolubles en la cirrosis biliar primaria. Algunos pacientes con cirrosis de etiología alcohólica desarrollan osteoporosis. Su mecanismo no es bien conocido, pero puede tener relación con un deterioro de la función osteoblástica o un aumento de la resorción ósea. El sedentarismo, frecuente en los pacientes con enfermedad hepática avanzada, también favorece la amioatrofia y la osteopenia. Éste es un aspecto importante, porque la pérdida de masa ósea puede acelerarse en el postrasplante, debido a los esteroides y otros factores que conducen a una mayor incidencia de fracturas y colapsos vertebrales. En raras ocasiones, se ha documentado la presencia de periostitis, dedos en palillo de tambor y sinovitis. La contractura de Dupuytren es el resultado de un engrosamiento y acortamiento de la fascia palmar (figura 11) y se atribuye a una proliferación de fibroblastos y a un anormal depósito de colágeno en la fascia. Su prevalencia es superior entre la cirrosis alcohólica, pero también se ha observado en personas con hábito tabáquico y enólico, diabetes, algodistrofia y en la enfermedad de Peyronie.

Sistema dermatológico

En la cirrosis hepática son característicos algunos estigmas cutáneos. Aisladamente poseen poca especificidad, pero la confluencia de varios de ellos en un mismo paciente resulta orientativa para sospechar el padecimiento de la enfermedad. Entre ellos destacan, por su prevalencia, los spiders o arañas vasculares, consistentes en lesiones vasculares con una pequeña arteriola central rodeada de pequeños vasos (figura 11). Pueden apreciarse predominantemente en la cara, tronco y extremidades superiores. Las arañas vasculares no son específicas de la cirrosis hepática. De hecho, pueden verse también en el embarazo, los estados de malnutrición e incluso en personas normales. Aunque su patogenia es desconocida, se aduce que guarda relación con una alteración en el metabolismo de las hormonas sexuales, habiéndose observado un aumento en la relación estradiol/testosterona libre. Su número y tamaño guardan relación con la probabilidad de presentar una hemorragia digestiva por varices y síndrome hepatopulmonar. El eritema de las eminencias tenar e hipotenar es un

hallazgo inespecífico que puede aparecer en otras entidades, como el embarazo, el hipertiroidismo y la artritis reumatoidea. Otros signos característicos son los cambios observados en las uñas. A menudo se aprecian unas bandas o estrías horizontales blanquecinas separadas entre sí por otras zonas de color normal (uñas de Muehrcke). Su patogenia se ha relacionado con estados de hipoalbuminemia. De hecho, también se observan en el síndrome nefrótico. Es también característica la desaparición de las lúnulas ungueales y el enrojecimiento de la porción distal de las uñas.

Sistema endocrino

El fallo hepático en el catabolismo de algunas hormonas condiciona la aparición de algunas anomalías endocrinológicas en la cirrosis hepática²¹. El alcoholismo, por ejemplo, origina una sobreproducción de débiles esteroides andrógenos que son transformados en estrógenos en los tejidos periféricos (piel, tejido adiposo, músculo y hueso). El hiperestrogenismo contribuye a la formación de spiders, y eritema palmar, así como a los cambios en la distribución del vello corporal. La ginecomastia es un signo típico, agravado por el uso de espirolactona, y consiste en la proliferación de tejido glandular en la mama del varón.

El hipogonadismo representa un efecto directo del consumo de alcohol y menos de la cirrosis en sí²⁰. De hecho, no es habitual en otro tipo de cirrosis, salvo en la hemocromatosis donde existe un depósito de hierro, tanto en la hipófisis, como en los testículos. Ambos sexos son afectados por elevadas tasas de infertilidad, cambios en los caracteres sexuales secundarios y pérdida de la libido. En el varón se ha documentado atrofia testicular, impotencia y oligospermia. En la mujer son características la oligomenorrea y una disminución en los niveles de estradiol y progesterona. No obstante, el embarazo es posible y puede culminar con éxito.

La prevalencia de diabetes es superior entre los pacientes con cirrosis hepática. Suele manifestarse por hiperglucemia, leve glucosuria e intolerancia a la glucosa. Su origen debe relacionarse con una resistencia periférica a la acción de la insulina. No son habituales, sin embargo, las lesiones vasculares o la cetoacidosis.

Los pacientes críticos, principalmente aquellos en *shock* séptico, pueden presentar una insuficiencia, funcional o relativa, del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal que disminuye la respuesta cardiovascular



Figura 11. Signos frecuentemente encontrados en la cirrosis hepática. A la izquierda superior: una araña vascular (obsérvese la arteriola central). En la derecha superior: arañas vasculares y telangiectasias en la región pectoral. En la inferior: contractura bilateral de Dupuytren.

al estímulo del sistema renina-angiotensina-aldosterona y del sistema nervioso simpático, y aumenta la mortalidad. En los pacientes con cirrosis hepática se ha descrito una alta incidencia de insuficiencia adrenal relativa, independientemente de la presencia de sepsis o inestabilidad hemodinámica, que se relaciona con la gravedad de la enfermedad. Sin embargo, la administración de dosis bajas de hidrocortisona en los pacientes cirróticos críticos, no ha demostrado beneficio en cuanto a disminución de la mortalidad²².

Ya se ha mencionado la importancia del hiperaldosteronismo secundario en la patogénesis de la retención de sodio en el cirrótico con hipertensión portal. Finalmente, se han documentado niveles reducidos de hormonas tiroideas, fiel reflejo de una disminución de su síntesis hepática, así como elevaciones de los niveles plasmáticos de PTH, relacionados con hipovitaminosis D. Esta última anomalía es más frecuente en la cirrosis biliar primaria.

Asociaciones oncológicas

Algunas neoplasias inciden con mayor frecuencia en el enfermo cirrótico. Ello puede guardar relación con la mayor prevalencia de determinados hábitos tóxicos, como el consumo de tabaco y alcohol, lo que justifica una mayor frecuencia de cáncer orofaríngeo o de esófago, o con mecanismos complejos

inductores de enzimas microsomales, capaces de activar procarcinógenos y de deteriorar la reparación del DNA. Así, se ha documentado una mayor prevalencia de cáncer de páncreas, cardiacas, colon y del propio hígado.

El hepatocarcinoma es un fenómeno ligado a la historia natural de la cirrosis, particularmente si su etiología guarda relación con el alcohol, el virus de las hepatitis B y C, la hemocromatosis o la porfiria hepatocutánea tarda. Aunque el espectro de posibilidades sintomáticas de este tumor es amplio (tabla 4), algunos hepatomas pueden diagnosticarse en pacientes asintomáticos, en una fase en la que la cirugía de exéresis, el propio trasplante o la alcoholización del tumor, pueden llegar a ser curativas. Ello se consigue cuando se efectúan programas de cribado basados en la realización de ecografías de control²³.

Diagnóstico

El proceso diagnóstico de una cirrosis hepática incluye cuatro fases primordialmente:

- › Sospechar la enfermedad.
- › Confirmar el diagnóstico.
- › Establecer la etiología.
- › Estratificar el riesgo.

Sospechar la enfermedad

El descubrimiento de una cirrosis hepática puede llevarse a cabo por distintas circunstancias²⁴:

- 】 El hallazgo de estigmas característicos de una enfermedad crónica del hígado en el examen físico.
- 】 El descubrimiento de anomalías de laboratorio en el curso de una analítica rutinaria.
- 】 La aparición de signos de descompensación de la enfermedad.
- 】 El hallazgo de cirrosis hepática en el curso de una laparotomía o de una necropsia indicadas por otra causa.

HALLAZGOS EN EL EXAMEN FÍSICO

Como ya se ha mencionado, los enfermos con cirrosis hepática presentan a menudo una serie de estigmas característicos cuya mera presencia permite despertar la sospecha clínica (tabla 5). Algunos de los signos se descubren al palpar el abdomen del enfermo en el curso de una exploración rutinaria. La exploración del abdomen en los enfermos con cirrosis hepática permite descubrir en muchos casos una hepatomegalia de borde duro, cortante o nodular. La ausencia de hepatomegalia, sin embargo, no excluye la enfermedad e incluso puede sugerir un peor pronóstico (la atrofia del hígado es un signo de enfermedad avanzada). La esplenomegalia es un hallazgo igualmente frecuente. Aunque su presencia se ha relacionado con la hipertensión portal, no existe una correlación clara entre el tamaño del bazo y el grado de hipertensión portal, por lo que es probable que en su patogenia intervengan otros factores. La presencia de ascitis viene sugerida por la presencia de matidez en ambos flancos. Sin embargo, se requiere una acumulación de al menos 1.500 cc de líquido en la cavidad peritoneal para que este signo sea evidente en la exploración física. Aunque la vena umbilical suele obliterarse en el momento del nacimiento, en los casos de hipertensión portal avanzada llega a repermeabilizarse permitiendo que la sangre del sistema venoso portal pueda drenar a través de las venas de la pared abdominal determinando la aparición de una típica “cabeza de medusa” en la parte anterosuperior del abdomen. En algunos casos se identifica un murmullo o zumbido venoso a la auscultación que refleja el paso rápido de la sangre desde el territorio venoso portal hasta la vena umbilical (signo de Cruveilhier-Baumgarten). Este signo se hace más

patente al incrementar la presión con la maniobra de Valsalva. El descubrimiento de cualquiera de estos signos debe alertar al clínico acerca del padecimiento de una enfermedad hepática avanzada y ordenar una investigación.

ANOMALÍAS DE LABORATORIO

No es infrecuente que el diagnóstico de una cirrosis hepática venga sugerido por la detección de ciertas anomalías de laboratorio que aparecen al indicar una analítica rutinaria, a menudo en el contexto de un *screening* de salud laboral. Es muy habitual que un enfermo con una hepatopatía crónica sea derivado a un medio especializado por haberse detectado alteraciones en las “pruebas de función hepática”, término a menudo utilizado de forma incorrecta, dado que esta nomenclatura debería ceñirse únicamente a las pruebas que exploran la capacidad biosintética del hígado (concentración de albúmina y tiempo de protrombina, básicamente). Otras alteraciones, como el nivel de aminotransferasas (transaminasas) o de fosfatasa alcalina o GGT, expresan otro tipo de alteraciones (daño necroinflamatorio o colestasis, respectivamente). A continuación se desglosan las anomalías de laboratorio más frecuentemente observadas en la cirrosis hepática.

- 】 **Aminotransferasas (AST/ALT).** El aumento de la actividad aminotransferasa refleja daño necroinflamatorio en mayor o menor grado. Usualmente los niveles de AST y ALT están levemente elevados en la cirrosis hepática, aunque es frecuente que sean normales. Aunque la relación AST/ALT suele ser inferior a 1 (salvo en las hepatopatías de origen enólico) en realidad, a medida que una enfermedad hepática crónica progresa hacia cirrosis, esta relación puede invertirse. Una elevación marcada de las transaminasas en el contexto de una cirrosis hepática debe sugerir una agresión de origen tóxico (fármacos o alcohol), una hepatitis vírica injertada o un daño isquémico inducido por *shock* o colapso cardiovascular.
- 】 **Fosfatasa alcalina.** Esta enzima suele estar elevada pero menos de dos o tres veces el rango normal. Elevaciones más altas deben sugerir una cirrosis de origen biliar (colangitis esclerosante primaria o cirrosis biliar primaria). También se observa elevación de la fosfatasa alcalina en casos de hepatocarcinoma.

- 】 **Gammaglutamiltranspeptidasa.** La elevación de la GGT en la cirrosis hepática es un hecho inespecífico. Cuando existe un componente colestásico, su elevación ocurre de forma paralela a la de la fosfatasa alcalina. Una elevación significativa aislada debe sugerir alcoholismo activo o inducción enzimática por fármacos.
- 】 **Bilirrubina.** Los niveles de bilirrubina pueden ser normales en la cirrosis compensada pero, a medida que la enfermedad progresa, se elevan de un modo gradual. De hecho, la bilirrubina es uno de los parámetros utilizados en la clasificación de Child-Pugh para evaluar el estado de la función hepática. En los pacientes con cirrosis biliar primaria, la elevación de los niveles de bilirrubina constituye un indicador de mal pronóstico y una indicación para plantear el trasplante de hígado.
- 】 **Albúmina.** La albúmina es sintetizada exclusivamente por el hígado. De ahí que sus niveles desciendan a medida que la función hepática se deteriora. Debe considerarse que una tasa baja de albúmina puede verse también en la insuficiencia cardíaca congestiva, en el síndrome nefrótico y en la enteropatía pierdepoteínas (capítulo 26).
- 】 **Tiempo de protrombina.** El hígado interviene en la síntesis de la mayoría de las proteínas implicadas en los mecanismos de la coagulación. Por lo tanto, el tiempo de protrombina refleja con gran precisión el estado de la función hepática y aumenta gradualmente en la medida que ésta se deteriora.
- 】 **Globulinas.** Las gammaglobulinas pueden estar incrementadas en la cirrosis hepática con hipertensión portal. De hecho, sus niveles constituyen, en gran medida, un marcador indirecto del grado de shunt portosistémico. Ello obedece a que las bacterias de procedencia intestinal no fagocitadas por las células de Kupffer estimulan al sistema inmunocompetente incrementando los niveles séricos de Igs. Una marcada elevación de IgG debe de sugerir una posible etiología inmune. La IgM está elevada en más del 90% de los pacientes con cirrosis biliar primaria.
- 】 **Na sérico.** La hiponatremia es común en los pacientes con cirrosis hepática con ascitis y se relaciona con la incapacidad del riñón para excretar agua libre, debido a un incremento de los niveles de ADH (capítulo 62).
- 】 **K sérico.** La elevación de los niveles del potasio sérico suele ocurrir en enfermos cirróticos tratados con diuréticos de acción distal (espirolactona, triamterene, amiloride). La hipopotasemia puede ser el resultado de pérdidas relacionadas con el uso de diuréticos del asa, vómitos o diarrea. Puede ser un factor inductor de encefalopatía (véase más arriba).
- 】 **Alteraciones hematológicas.** En la cirrosis hepática es común observar diversas alteraciones hematológicas, incluyendo trastornos de la coagulación y diversos grados de citopenia.

 - **Anemia.** Puede tener un origen multifactorial e incluye pérdidas crónicas de sangre por el tubo digestivo, déficit de ácido fólico, toxicidad directa por alcohol, hiperesplenismo y supresión de la médula ósea.
 - **Trombocitopenia.** La plaquetopenia es un fenómeno común atribuido a la hipertensión portal y a la esplenomegalia congestiva. El bazo puede llegar a secuestrar el 90% de las plaquetas circulantes, aunque es raro observar niveles de plaquetas inferiores a 50.000 cc.
 - **Leucopenia y neutropenia.** Son también una consecuencia del hiperesplenismo.
 - **Alteraciones de la hemostasia.** La cirrosis hepática conduce a la aparición de numerosas alteraciones hemocoagulativas, asociadas al deterioro de la función del hígado. Éstas incluyen, no solamente un descenso de las proteínas que intervienen en los mecanismos de la coagulación, sino fenómenos de coagulación intravascular diseminada, deficiencia de Vit K, estados de disfibrinogenemia y fibrinólisis que, unidos a la trombocitopenia ya mencionada, contribuyen a la diátesis hemorrágica característica de la cirrosis.

SIGNOS DE DESCOMPENSACIÓN

En algunos pacientes, la cirrosis hepática no se descubre hasta que aparece una descompensación (figura 3). Ésta puede ocurrir de forma espontánea o relacionarse con un factor precipitante^{1,14,24}. No es infrecuente, por ejemplo, que una infección bacteriana sea el detonante de un primer episodio de ascitis o de encefalopatía (capítulo 64). Otras circunstancias que pueden ser determinantes de los primeros síntomas son: una transgresión enólica (a menudo asociada a una exacerbación del daño

necroinflamatorio), una cirugía mayor reciente o la propia hemorragia por varices esofagogástricas.

Ante un primer episodio de hemorragia digestiva por hipertensión portal, en una cirrosis hepática hasta entonces inadvertida, debe considerarse la posibilidad de una trombosis portal que complica la evolución de un hepatocarcinoma insospechado. De hecho, no es excepcional que las primeras manifestaciones de la cirrosis guarden relación con la aparición de un hepatoma injertado sobre la enfermedad de base²³. En este caso, el paciente puede presentarse con dolor sordo y continuo en el hipocondrio derecho, pérdida de peso, fiebre inexplicable o un hemoperitoneo agudo (tabla 4).

LAPAROTOMÍA O NECROPSIA

Finalmente, no es inhabitual que una cirrosis hepática sea descubierta en el curso de una laparotomía indicada por otra causa o durante el examen *post mortem* de un paciente fallecido por otra enfermedad. De hecho, en algunas series históricas, hasta un 30-40% de los casos de cirrosis eran diagnosticados en el curso de una autopsia²⁵.

Confirmar el diagnóstico

El patrón oro para el diagnóstico de la cirrosis hepática es el examen histológico del hígado²⁴. Éste puede ser obtenido por medio de una biopsia hepática transcutánea dirigida por ultrasonidos (técnica más habitual) o por otros procedimientos, incluyendo la biopsia hepática obtenida por laparoscopia o por vía transyugular. En otras ocasiones la biopsia se obtiene en el curso de una laparotomía (incluyendo el momento del trasplante hepático).

La biopsia hepática posee una sensibilidad del 80-100% para el diagnóstico, en dependencia del procedimiento utilizado y del tamaño y número de las muestras obtenidas. En algunas ocasiones, el examen histológico puede incluso sugerir la causa de la enfermedad, especialmente en los casos de esteatohepatitis no alcohólica y en algunas enfermedades de causa metabólica, incluyendo la hemocromatosis hereditaria, la enfermedad de Wilson y el déficit de α -1-antitripsina.

En la práctica clínica habitual, sin embargo, habitualmente se establece el diagnóstico de cirrosis hepática de acuerdo con criterios clínicos, biológicos y de imagen, especialmente si existe una etiología clara. Un ejemplo sería un paciente con alcoholismo inveterado que presenta estigmas de hepatopatía crónica, ascitis y un hígado de borde

cortante y nodular, con signos de hiperesplenismo, alteraciones evidentes de la función hepática y una marcada hipergammaglobulinemia. Un paciente de estas características probablemente pueda evitar la biopsia hepática y con ello soslayar el riesgo potencial de complicaciones asociadas al procedimiento.

Los datos que proporciona una prueba de imagen como la ecografía pueden ser suficientes, al demostrar la presencia de un hígado de ecoestructura heterogénea, borde festoneado y signos indirectos de hipertensión portal. Distinta es la situación de un paciente que presenta episodios de ascitis recurrente sin apenas alteraciones de la función hepática, y sin otras alteraciones biológicas sugestivas (hiperesplenismo, hipergammaglobulinemia), máxime cuando no existe una etiología sugestiva (alcoholismo, infección por el virus de la hepatitis C, etc.). Establecer un diagnóstico de cirrosis hepática en un caso de estas características puede ser muy arriesgado e incluso pasar por alto un cuadro de hipertensión portal de otro origen (por ejemplo, un síndrome de Budd-Chiari o una pericarditis constrictiva).

Recientemente, se ha incorporado una nueva técnica para evaluar el grado de fibrosis, la cirrosis e incluso la hipertensión portal. Se trata de la elastografía hepática, una técnica incruenta, sencilla y rápida, que utiliza una onda de vibración pulsátil y otra de ultrasonidos que se transmiten al tejido hepático (evalúa un volumen 100 veces superior al de la biopsia). La velocidad de propagación de la onda de ultrasonidos se correlaciona con la dureza del tejido e, indirectamente, con el estadio de fibrosis hepática. Valores de elastografía de transición superiores a 13,6 KPa en un paciente con una infección por virus C de la hepatitis o a 20 KPa en un paciente alcohólico son fuertemente sugestivos de la existencia de cirrosis hepática.

Determinar la causa de la cirrosis

Una vez establecido el diagnóstico de cirrosis hepática, es obligado llevar a cabo una investigación para determinar la causa de la enfermedad. Las dos causas más frecuentes en el mundo occidental son el alcoholismo y el virus de la hepatitis C. Hoy en día, el diagnóstico de cirrosis criptogénica representa menos del 15% de los casos, debido probablemente al creciente reconocimiento de la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) como causa de enfermedad hepática crónica (capítulo 56). En cualquier caso, es importante disponer de información clara

sobre la etiología de la cirrosis, dado que ello puede ser esencial para adoptar determinadas decisiones terapéuticas, proporcionar consejo genético a los familiares y predecir ciertas complicaciones. Ejemplos claros son las cirrosis de origen autoinmune, que pueden obtener un beneficio tangible con la administración de corticosteroides e inmunosupresores; la hemocromatosis, que puede mejorar de forma espectacular tras iniciar un programa de flebotomías, o la cirrosis secundaria al virus de la hepatitis B, indicación firme de tratamiento antiviral con un análogo de nucleótidos/nucleósidos potente, rápido y con un perfil de resistencias óptimo, como son entecavir y tenofovir. Determinadas causas de cirrosis como las producidas por virus o la propia hemocromatosis suponen un riesgo mayor de hepatocarcinoma que otras entidades, como la hepatitis autoinmune o la EHNA y requieren, por tanto, un programa de vigilancia más exhaustivo. Las tablas 6 y 7 muestran las claves clínicas y los procedimientos esenciales para alcanzar un diagnóstico etiológico en la cirrosis hepática²⁴.

Estratificar el riesgo

Actualmente, el riesgo de mortalidad en los pacientes con cirrosis se estratifica de acuerdo con el estadio en el que se incluye el paciente basado en el sistema propuesto en la Conferencia de Consenso de Baveno IV (figura 3)⁶. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con cirrosis hepática compensada desarrollarán un episodio de descompensación o un hepatocarcinoma antes de morir. Es por ello que en la práctica clínica resulta más interesante estratificar a los pacientes en fase compensada según el riesgo de desarrollo de estos eventos. Ello permite implantar estrategias de cribado o medidas preventivas. Ambos acontecimientos, el episodio de descompensación o el desarrollo de hepatocarcinoma, están íntimamente relacionados con la presencia de hipertensión portal clínicamente significativa y el grado de insuficiencia hepática, valorado por el índice MELD, un índice pronóstico que incluye en una fórmula matemática compleja, la bilirrubina, el INR y la creatinina.

En los pacientes en fase descompensada, la puntuación total en la clasificación de Child-Pugh (tabla 2) o el antecedente de hemorragia digestiva, insuficiencia renal o hepatocarcinoma, son los factores predictivos independientes más importantes relacionados con el riesgo de muerte.

Recomendaciones generales en el manejo de la cirrosis hepática

Una vez establecido el diagnóstico de cirrosis hepática, el enfermo debe ser controlado en un medio especializado. La periodicidad de los controles depende, en gran medida, de la condición clínica del enfermo. Es importante que el paciente sea evaluado por un mismo facultativo en las visitas sucesivas. De hecho, en pocas enfermedades crónicas resulta tan necesario un “especialista de cabecera”. Este concepto no está en contraposición con la intervención, a menudo crucial, de un médico de familia bien preparado que, sin duda, forma parte del equipo que atiende a estos pacientes. Los enfermos deben ser informados de la naturaleza de su enfermedad y de los recursos disponibles para su tratamiento, incluyendo el trasplante hepático. Aunque esta información puede y debe ser proporcionada por su propio médico, existen páginas informativas dirigidas a pacientes con cirrosis hepática en numerosas fuentes de reconocida solvencia científica (www.uptodate.com), incluyendo asociaciones nacionales (www.aeeh.org) e internacionales (www.easl.ch; www.aaasld.org) dedicadas al estudio de las enfermedades del hígado y fundaciones que proporcionan numerosos recursos a los pacientes con enfermedades del hígado (www.liverfoundation.org). El tratamiento de estos pacientes incluye una serie de recomendaciones generales, la prevención de complicaciones y el manejo de las descompensaciones²⁶.

Recomendaciones generales

Dieta

Los enfermos con enfermedad compensada no requieren una dieta específica. Es más, hoy en día, existen claras evidencias que apoyan la necesidad de no restringir ninguno de los principios inmediatos esenciales (incluyendo las proteínas) dado que el estado de nutrición es esencial en estos pacientes^{14,19}. Por supuesto, deben evitarse todas aquellas sustancias que pueden contribuir a exacerbar el daño hepático, especialmente el alcohol y algunos remedios herbarios, que pueden resultar hepatotóxicos. Sin embargo, se debe recomendar la ingesta de alimentos como fruta, verdura fresca y chocolate negro, que por su alto contenido en antioxidantes pueden favorecer un descenso de la presión portal²⁷.

TABLA 6. Claves clínicas y procedimientos esenciales para el diagnóstico etiológico de la cirrosis hepática.

Causa	Datos epidemiológicos	Manifestaciones clínicas	Laboratorio/ Pruebas complementarias	Histología	Implicaciones terapéuticas
Alcohol	> 40-50 g de alcohol/día > 15 años (> 20-30 g en la mujer)	Desde casos asintomáticos hasta formas graves de hepatitis alcohólica con anorexia marcada, ictericia, fiebre, hepatomegalia y ascitis.	Elevación desproporcionada de AST en relación a la ALT (> 2). Niveles de AST y ALT generalmente inferiores a 300 U/l. VCM aumentado. Elevación significativa de GGT si enolismo activo.	Necrosis centrolobulillar. Hialina de Mallory. Infiltración por PMN. Fibrosis perivenular. Extensión de la fibrosis al resto del lobulillo si persiste el hábito enólico.	Abandono del hábito enólico. Complejo B.
VHC	Antecedentes de transfusión de sangre o hemoderivados. Adicción a drogas por vía parenteral. Exposición nosocomial. Otros: acupuntura, tatuajes...	Desde casos asintomáticos hasta formas severas de descompensación. Coexistencia de manifestaciones extrahepáticas sugestivas: - Crioglobulinemia - Aplasia medular...	ALT > AST Anti-VHC (+) RNA-VHC (+)	Permite evaluar severidad histológica y estimar la influencia de otros factores concomitantes (ej.: alcohol).	Es posible plantear tratamiento antiviral en casos seleccionados de cirrosis compensada.
VHB	Antecedentes de transfusión de sangre o hemoderivados. Adicción a drogas por vía parenteral. Contacto con pareja HbsAg (+). Transmisión vertical. Otros: acupuntura, tatuajes...	Desde casos asintomáticos hasta formas severas de descompensación.	ALT > AST HbsAg (+) HbeAg y DNA-v (+) Anti-Hbe (+) y DNA-v (+) (formas mutantes)	Presencia de HbcAg en el núcleo de los hepatocitos. Presencia de HbsAg en citoplasma. Permite evaluar severidad histológica y estimar la influencia de otros factores concomitantes (ej.: alcohol).	Posibilidad de indicar antivirales específicos (lamivudina, adefovir, entecavir) + gammaglobulina anti-VHB en caso de trasplante.
EHNA	Coexistencia de sobrepeso, diabetes o dislipemia, bypass digestivo para el tratamiento de la obesidad, entre otros factores de riesgo (capítulo 49). Ausencia de un consumo significativo de alcohol.	Obesidad. Dismetabolismo (síndrome X). Síntomas precedidos de un largo período asintomático.	Coexistencia frecuente de: - Hiperglucemia - Hipercolesterolemia.	Alteraciones indistinguibles de la hepatopatía por alcohol.	Control de los factores metabólicos asociados a la patogenia de la EHNA, incluyendo el sobrepeso.
Cirrosis biliar primaria	Predominio franco en la mujer (> 90%)	Asintomática. Astenia, prurito e hiperpigmentación. Hepatomegalia (< frecuente esplenomegalia).	Fosfatasa alcalina (≥ 3 veces). Aumento de colesterol. Elevación de IgM y de AMA. Elevación tardía de los niveles de bilirrubina plasmática.	Obliteración y posterior destrucción y desaparición de los ductos biliares precedida de cambios inflamatorios.	Reposición de vitaminas liposolubles (A,D,K,E). Ácido ursodesoxicólico.

TABLA 7. Claves clínicas y procedimientos esenciales para el diagnóstico etiológico de la cirrosis hepática.

Causa	Datos epidemiológicos	Manifestaciones clínicas	Laboratorio/ Pruebas complementarias	Histología	Implicaciones terapéuticas
Colangitis esclerosante primaria	Predominio en el varón (> 90%). Coexistencia con enfermedad inflamatoria intestinal, especialmente colitis ulcerosa (90% cuando se efectúa biopsia rectal).	Prurito. Esteatorrea. Malabsorción de vitaminas liposolubles (A, D, K, E). Osteopenia y osteoporosis. Colangitis de repetición. Puede debutar con colangiocarcinoma o con cáncer de colon.	Elevación de fosfatasa alcalina y GGT con AMA (-). Ig M elevados (50%). P-Ancas positivos. Haplotipo DRw52 del HLA (50-100%) CPRE/CRMIN: áreas de estenosis multifocales con dilataciones saculares de los conductos biliares. Ausencia de cirugía previa. VIH (-)	Ductopenia progresiva. Cambios inflamatorios menos prominentes que en la cirrosis biliar primaria.	Reposición de vitaminas liposolubles (A,D,K,E). Ácido ursodesoxicólico. Metronidazol.
Hepatitis autoinmune	Predominio en la mujer. Coexistencia con otros fenómenos autoinmunes.	Episodios fluctuantes de remisión y exacerbación.	Hiper gammaglobulina marcada. ANA, ASMA, anti-actina, anti-LSP/LP o ANCA (tipo 1). Anti-LKM-1 o anti-ALC (citoso) (tipo 2). Considerar síndrome "overlap" (AMA +) y colangiopatía autoinmune (ANA, ASMA +).	Infiltrado de células mononucleares portales y periportales. Presencia de células plasmáticas. Formación de rosetas.	Corticosteroides. Inmunosupresores (azatioprina, mercaptopurina).
Hemocromatosis hereditaria	Historia familiar de cirrosis. Comorbilidades asociadas. Los estados heterocigóticos no suelen desarrollar cirrosis, salvo que existan otros factores asociados: -Hepatitis viral -EHNA.	Diabetes, hiperpigmentación, seudogota, miocardiopatía, hipogonadismo.	Saturación de transferrina > 60% (> 50% en la mujer) en más del 90% de los estados homocigóticos. Ferritina > 300 ng/mL (> 200 ng/ml en mujer) sugieren sobrecarga de hierro. Test genético de hemocromatosis.	Índice hepático de hierro > 1,9 sugiere un estado homocigótico. IHH: (µmol/g / edad en años).	Flebotomías. Especial vigilancia para el cribado de hepatoma.
Enfermedad de Wilson	< 45 años. Historia familiar.	Síntomas extrapiramidales. Anillo de Kayser Fleischer. Hepatitis fulminante.	Ceruloplasmina: < 20 mg/dl (>85% de los casos). Cu sérico no unido a ceruloplasmina > 25 mcg/dl. Cupruria ≥100 mcg (1,6 mmol).	Concentración de Cu tisular: > 250 mcg/g de tejido seco.	D-penicilamina. Trientina. Trasplante hepático.
Déficit de alfa-1-antitripsina	Niños. Adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (2-3%).	Enfisema pulmonar. Pancreatitis necrotizante. Glomerulonefritis membranoproliferativa.	Niveles de alfa-1-AT < 11µmol (80 mg/dl) son compatibles con un déficit severo.	Inclusiones globulares PAS positivas en el citoplasma.	Trasplante hepático.

Ejercicio

En general, el ejercicio regular y moderado es bien tolerado por los pacientes que presentan una enfermedad bien compensada. Debe conocerse, sin embargo, que, en pacientes con enfermedad avanzada, especialmente si han desarrollado ascitis o presentan varices esofágicas, el ejercicio puede incrementar la presión intravaricosa y precipitar una hemorragia digestiva. Este riesgo desaparece en pacientes que reciben tratamiento con betabloqueantes no selectivos.

Medicaciones

El médico debe tener conocimiento de los medicamentos que el paciente toma regularmente y aconsejar al enfermo sobre el riesgo potencial de complicaciones asociadas a su consumo. Como regla general, los pacientes con una disfunción hepática leve o moderada pueden tomar las medicaciones prescritas habitualmente en el resto de las personas sanas. Sin embargo, a medida que la función hepática empeora, la susceptibilidad a padecer efectos adversos aumenta debido a cambios en la farmacocinética. Un problema de creciente interés es el manejo del dolor en la cirrosis hepática. Algunas recomendaciones deben llevarse a cabo en este contexto.

- 1 El paracetamol sigue siendo el fármaco de elección en primera instancia. Debe considerarse, no obstante, que, en el enfermo con alcoholismo activo, el riesgo de hepatotoxicidad por paracetamol aumenta considerablemente, debiendo limitarse a un máximo de 2 g/día.
- 2 El uso de AINE va asociado a un riesgo incrementado de hemorragia por varices, insuficiencia renal y resistencia al tratamiento diurético en el enfermo con ascitis.
- 3 El consumo de inhibidores de la COX-2 implica menos riesgo de estos efectos adversos, pero incrementa el riesgo de accidentes cardiovasculares. Se carece de experiencia contrastada de su utilización en el enfermo con cirrosis por lo que su recomendación no puede ser sustentada en evidencias.
- 4 Los opiáceos deben ser utilizados con precaución en el enfermo con cirrosis hepática. Tanto el fentanilo (frecuentemente utilizado como sedoanalgesia en endoscopia), como la metadona, parecen seguros. La morfina puede ser utilizada a dosis más reducidas y en intervalos más prolongados. La codeína y el tramadol

pueden tener efectos impredecibles, por lo que no pueden recomendarse, debiendo recurrir a otras alternativas.

Profilaxis de infecciones

En los enfermos con cirrosis hepática debería conocerse su estado de inmunización frente a los virus de las hepatitis A y B y, en su caso, proceder a la vacunación frente a éstos, dado que la exacerbación del daño necroinflamatorio que produce la infección aguda puede tener consecuencias fatales en un enfermo con una cirrosis subyacente. Igualmente debe considerarse la vacunación anual frente a gripe, neumococo y el virus influenza.

Familiares

Los familiares de un paciente con cirrosis hepática deben conocer la naturaleza de la enfermedad y, en algunos casos, ser informados de la conveniencia de ser investigados para detectar precozmente alguna de las causas de enfermedad crónica del hígado de carácter hereditario (por ejemplo, la enfermedad de Wilson y la hemocromatosis).

Prevención de complicaciones

Hemorragia por varices

Es esencial indicar una endoscopia en el momento del diagnóstico para comprobar si el paciente ha desarrollado varices esofágicas. Si no es así, es razonable verificar este punto cada 2 años. Si el enfermo desarrolla varices esofagogástricas, especialmente si no son pequeñas (grado I) o presentan signos de riesgo, debe recibir tratamiento con betabloqueantes o ligadura endoscópica para disminuir el riesgo del primer episodio de sangrado (véase capítulo 61).

Detección precoz de encefalopatía hepática

En las visitas de control es importante investigar la presencia de cualquier síntoma o signo sugestivo de encefalopatía. A menudo, los primeros síntomas consisten en dificultad para conciliar el sueño o una somnolencia inapropiada. Este punto es importante, por cuanto el enfermo puede decidir tomar medicaciones sedantes que pueden agravar un estado de encefalopatía incipiente o poner en peligro la vida del paciente y la de otras personas (al propiciar un accidente de circulación, por ejemplo).

Cribado del hepatocarcinoma

El riesgo de desarrollar un hepatocarcinoma es más alto entre los pacientes con cirrosis hepática, especialmente aquellas producidas por virus, la hemocromatosis y la porfiria hepatocutánea tarda. Es pertinente, por lo tanto, efectuar un cribado de esta complicación potencialmente letal, mediante la determinación periódica de los niveles plasmáticos de alfafetoproteína y un examen ecográfico cada 6 meses.

Manejo de las descompensaciones

El tratamiento de la ascitis y de los trastornos de la función renal, así como las medidas para el control y prevención de la hemorragia por hipertensión portal, las infecciones bacterianas y la encefalopatía, han quedado expuestos en los capítulos dedicados específicamente a estas complicaciones. No obstante y a modo de glosario, merecen ser comentados algunos de los avances más significativos de las últimas décadas, por el impacto que han tenido sobre la supervivencia de estos pacientes²⁸⁻³¹:

- 】 La detección precoz de la peritonitis bacteriana espontánea (infección espontánea del líquido ascítico) mediante el análisis del líquido ascítico obtenido tras una paracentesis. La administración *iv* de cefalosporinas de 3.ª generación y la expansión plasmática con seroalbúmina han mejorado de forma significativa el pronóstico de estos pacientes³².
- 】 El advenimiento de nuevos métodos farmacológicos y endoscópicos para el control y prevención de la hemorragia digestiva por varices esofágicas, incluyendo la colocación de bandas elásticas, que logran interrumpir el flujo sanguíneo a través de la variz²⁹.
- 】 El papel decisivo de nuevos métodos no quirúrgicos para derivar la corriente sanguínea desde el territorio portal hasta la circulación sistémica, mediante la implantación de un shunt portosistémico transyugular (DPPI o TIPS). Este procedimiento ha resultado eficaz, tanto para el rescate de los pacientes con hemorragia digestiva no respondedores a los fármacos vasoactivos y al tratamiento endoscópico, como para aquellos pacientes considerados de alto riesgo (Child B con hemorragia activa en el momento de la endoscopia y Child C)²⁸.

】 Los nuevos conceptos sobre el manejo de la encefalopatía hepática, donde se subraya la importancia de garantizar el estado nutricional del enfermo, haciendo prevalecer este aspecto sobre las restricciones en el aporte de proteínas en la dieta, uno de los enfoques más clásicos en el manejo de este síndrome^{11,14,19}.

】 Finalmente, el concepto de que el enfermo con cirrosis hepática puede beneficiarse de un trasplante hepático (TH), cuando las expectativas de un tratamiento conservador son inferiores a las que ofrece esta modalidad terapéutica en términos de supervivencia³¹.

Evaluación del riesgo quirúrgico

Con relativa frecuencia se plantea la necesidad de una cirugía (electiva o urgente) en un enfermo con cirrosis hepática. El riesgo de mortalidad y de complicaciones en estos pacientes es mayor y su magnitud depende de la gravedad de la enfermedad hepática, del procedimiento quirúrgico y del tipo de anestesia. Las tablas 8 y 9 describen los factores comúnmente asociados a un mayor riesgo y las contraindicaciones formales para la cirugía, respectivamente. Las intervenciones que requieren una laparotomía, incluyendo la colecistectomía, la gastrectomía y la colectomía, así como la cirugía cardiovascular, comportan, en general, peor pronóstico. Globalmente, la estimación del riesgo quirúrgico puede llevarse a cabo con una razonable aproximación mediante la clasificación de Child-Pugh. Varios estudios cifran el riesgo de mortalidad postoperatoria en un 10, 31 y 76% para los pacientes pertenecientes a los estadios A, B y C, respectivamente. Por otro lado, en los pacientes con un grado A de Child, pero con hipertensión portal significativa, el riesgo de desarrollar ictericia, ascitis o encefalopatía en el postoperatorio es alto. El sistema de puntuación de MELD, un modelo estadístico que permite predecir la supervivencia en pacientes en diferentes estadios de la enfermedad, ha demostrado una buena correlación con la clasificación de Child-Pugh, en la predicción de supervivencia, especialmente en situaciones de cirugía de emergencia.

Existen excelentes revisiones acerca de las recomendaciones a seguir para optimizar los resultados de la cirugía en los enfermos con cirrosis hepática donde el lector puede ampliar la información. Estas recomendaciones incluyen medidas para mejorar las condiciones hemocoagulativas (vit. K, plasma

TABLA 8. Factores predictivos de morbimortalidad en los pacientes con cirrosis hepática sometidos a cirugía.

- ▮ Asociados al tipo de cirugía
 - Abdominal
 - a) Colectistectomía
 - b) Gastrectomía
 - c) Colectomía
 - Hepatectomía
 - Cirugía cardíaca
 - Cirugía de emergencia
- ▮ Asociados al tipo de paciente
 - Ictericia
 - Ascitis
 - Encefalopatía
 - Infección
 - Hipertensión portal avanzada
 - Child-Pugh BC
 - Anemia
 - Hipoxemia
 - Hipoalbuminemia
 - Tiempo de protrombina (> 2,5" por encima del control que no se corrige tras vit. K iv).

fresco, factor VIIA recombinante), un tratamiento agresivo de la ascitis (dado que aumenta el riesgo de dehiscencia de suturas y de eventración postoperatoria), así como de los trastornos electrolíticos y de la función renal. La presencia de hipokaliemia y/o alcalosis metabólica, por ejemplo, aumentan el riesgo de arritmias. Igualmente se aconseja un control estricto de todos los factores que pueden precipitar una encefalopatía hepática. Aunque la cirugía, por sí misma, no representa un factor de riesgo de hemorragia por hipertensión portal, se aconseja prudencia en la reposición de líquidos para evitar una sobreexpansión plasmática excesiva. Finalmente, y puesto que los pacientes con cirrosis hepática a menudo están malnutridos, se recomienda un soporte nutricional perioperatorio, dado que éste reduce las complicaciones postoperatorias y la mortalidad a corto plazo³³.

Resumen

La cirrosis hepática representa una de las principales causas de morbimortalidad en el mundo occi-

TABLA 9. Contraindicaciones a la cirugía electiva en pacientes con hepatopatía.

- ▮ Hepatitis alcohólica aguda
- ▮ Hepatitis viral aguda
- ▮ Cirrosis hepática (Child C)
- ▮ Hepatitis fulminante
- ▮ Hepatitis crónica grave
- ▮ Alteración grave de la coagulación:
 - > 3 segundos a pesar tras administración de vit. K
 - Plaquetas < 50.000 mm³
- ▮ Complicaciones extrahepáticas:
 - Insuficiencia renal aguda
 - Cardiomiopatía
 - Hipoxemia

Fuente: Friedman, LS. The risk of surgery in patients with liver disease. *Hepatology* 1999;26:1617.

dental. El abuso de alcohol y la infección por el VHC constituyen las causas más frecuentes en nuestro medio. La mayoría de las manifestaciones clínicas y biológicas de esta enfermedad tienen su origen en el deterioro progresivo de la función hepática y en las consecuencias del *shunt* portosistémico asociado a la hipertensión portal. El diagnóstico viene sugerido por el hallazgo de estigmas característicos en el examen físico, el descubrimiento de anomalías de laboratorio en el curso de una analítica rutinaria o por la aparición de signos de descompensación de la enfermedad. Aunque el manejo de la cirrosis y de sus complicaciones requiere de un medio especializado, el médico de atención primaria puede desempeñar un papel primordial, si conoce los principios básicos que ayudan a prevenir y tratar las complicaciones.

Bibliografía

1. Bosch J, D'Amico G, García-Pagán JC. Portal hypertension. En: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC, eds. *Schiff's Diseases of The Liver*. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, 2002: 429-86.
2. García-Pagán JC, Bosch J. The Splanchnic Circulation in Cirrhosis. En: Arroyo V, Ginès P, Schrier RW. *Ascites and Renal Dysfunction in Liver Disease*. Pathogenesis, Diagnosis and Treatment.

- Blackwell Science, Massachusetts, 1999:411-27.
3. Ginès P, Schrier RW. The Arterial Vasodilatation Hypothesis of Ascites Formation in Cirrhosis. In: Arroyo V, Ginès P, Rodés J, Schrier RW (eds). Ascites and Renal Dysfunction in Liver Disease. Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. Blackwell Science, Massachusetts, 1999:411-27.
 4. Fernández M, Semela D, Bruix J, Colle I, Pinzani M, Bosch J. Angiogenesis in liver disease. *J Hepatol* 2009;50(3):604-20.
 5. Mejías M, García-Pras E, Tiani C, Miquel R, Bosch J, Fernández M. Beneficial effects of sora-fenib on splanchnic, intrahepatic, and portocollateral circulations in portal hypertensive and cirrhotic rats. *Hepatology* 2009;49(4):1245-56.
 6. De Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2005; 43:167-76.
 7. 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.
 8. Krowka MJ. Pulmonary Manifestations of Liver Disease. En: Schiff ER, Sorrel MF, Maddrey WC eds. Diseases of the liver (9th edition). Lippincot-Williams & Wilkins. Philadelphia, 2003: 595-624.
 9. García-Tsao G, Groszmann RJ, Fisher RL, Conn HO, Atterbury CE, Glickman M. Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. *Hepatology* 1985;5:419-24.
 10. 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.
 11. Córdoba J, Blei, AT. Brain edema and hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis* 1996;16: 271-80.
 12. Córdoba J, Cabrera, J, Lataif, L, Penev V, Zee P, Blei AT. High prevalence of sleep disturbance in cirrhosis. *Hepatology* 1998;27:339-45.
 13. Haussinger D, Kircheis G, Fischer R, Schliess F, vom Dhal S. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: A clinical manifestation of astrocyte swelling and low-grade cerebral edema? *J Hepatol* 2000;32:1035-8.
 14. Córdoba J, Blei T. Hepatic Encephalopathy. En: Schiff ER, Sorrel MF, Maddrey WC, eds. Diseases of the liver (9th edition). Lippincot-Williams & Wilkins. Philadelphia, 2003:595-624.
 15. Tandon P, García-Tsao G. Pathogenesis of acute bacterial infections and consequences in cirrhosis. En: Arroyo V, Abrales JG, Ginès P, eds. Treatment of Liver Diseases. Ars Medica. Barcelona, 2009:211-19.
 16. Bernal V, Ripoll C. Miocardiopatía del cirrótico. *GH Continuada* 2010;9:258-65.
 17. Krowka MJ. Clinical Management of Hepatopulmonary Syndrome. *Seminars in Liver Disease* 1993;13(4):414-22.
 18. Fallon MB, Arguedas MR. Pulmonary complications in patients with liver disease. En: Boyer TD, Wright TL, Manns MP, eds. Zakim and Boyer's Hepatology. A textbook of liver disease (5th edition). Saunders Elsevier. Canada, 2006: 477-88.
 19. Buyse S, Durand F, Joly F. Évaluation de l'état nutritionnel au cours de la cirrhose. Nutritional assessment in cirrhosis. *Gastroenterol Clin Biol* 2008;32:265-73.
 20. Erlinger S, Benhamou JP. Cirrosis: aspectos clínicos. En: Rodés J, Benhamou JP, Bircher J, McIntre N, Rizzetto M, eds. Tratado de Hepatología Clínica. Ediciones Científico-Técnicas, S.A. Barcelona, 1993:447-460.
 21. Marks JB, Skyler JS. The liver and the endocrine system. En: Schiff ER, Sorrel MF, Maddrey WC eds. Diseases of the liver (9th edition). Lippincot-Williams & Wilkins. Philadelphia, 2003: 529-41.
 22. Fernández-Gómez J, Fernández-Balsells M, Acevedo J, Arroyo V. Adrenal dysfunction in liver failure. En: Arroyo V, Sánchez-Fueyo A, Fernández-Gómez J et al., eds. Advances in the therapy of liver diseases. Ars Medica. Barcelona, 2007:115-129.
 23. Bruix J, ed. Hepatocellular carcinoma. Permanyer Publications. Barcelona, 2004.
 24. Goldberg E, Chopra S. Diagnostic approach to the patient with cirrhosis. In: Uptodate, Runyon BA (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2011.
 25. Conn H, Atterbury C. Cirrhosis. En: Schiff L, Schiff E, eds. Diseases of the Liver, 7th edition, Lippincott Company, Philadelphia, 1993:875-900.
 26. Aguilar R, García-Samaniego J. Cirrosis hepática. En: Planas R, Salmerón J, eds. Enfermedades hepáticas. Consejos prácticos. Permanyer. Barcelona, 2007:73-81.
 27. Hernández-Guerra M, García-Pagán JC, Turnes J, Bellot P, Deulofeu R, Abrales JG, Bosch J. Ascorbic acid improves the intrahepatic endothelial dysfunction of patients with cirrhosis and portal hypertension. *Hepatology* 2006;43(3):485-91.

28. García-Pagán JC, Caca K, Bureau C, Laleman W, Appenrodt B, Luca A, Abralde JG, Nevens F, Vinel JP, Mössner J, Bosch J. Early TIPS (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt) Cooperative Study Group. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *N Engl J Med* 2010 Jun 24;362:2370-9.
29. 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.
30. Solà E, Ginès P. Renal and circulatory dysfunction in cirrhosis: current management and future perspectives. *J Hepatol* 2010 Dec;53:1135-45.
31. Cárdenas A, Ginès P. Management of patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. *Gut* 2011;60:412-21.
32. Navasa M, Arroyo V. Ascites and Spontaneous Bacterial Peritonitis. En: Schiff ER, Sorrel MF, Maddrey WC eds. *Diseases of the liver* (9th edition). Lippincot-Williams & Wilkins. Philadelphia, 2003:559-95.
33. Friedman LS. Assessing surgical risk in patients with liver disease. En: Uptodate, Chopra S (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2011.