

Aspectos novedosos de la hipertensión portal

Novel aspects of portal hypertension

Dra. Maritza Martínez Domínguez; Dr. Roberto Reyes Oliva; Dr. Gustavo Guerrero Jiménez; Dr. Alfredo Arredondo Bruce

Hospital Universitario Amalia Simoni. Camagüey, Cuba.

RESUMEN

Fundamento: la hipertensión portal es la complicación más común de la cirrosis que explica una importante morbilidad y mortalidad, principalmente debido a hemorragia por várices esofágicas, la ascitis y sus infecciones bacterianas sobreañadidas, la encefalopatía hepato-amoniaca, y el síndrome hepatorenal. Los avances en el diagnóstico y su manejo son examinados a continuación en vistas a las perspectivas actuales.

Desarrollo: la medición del gradiente de presión de la vena hepática, aporta una importante información pronóstica en estos pacientes. La prueba no invasiva con elastografía, cápsula endoscópica, y tomografía computarizada para el diagnóstico de várices esofágicas son prometedoras pero se necesita más información. Los datos clínicos en pacientes con sangramiento por várices esofágicas proveen una información importante para la terapia inicial y el pronóstico. Las nuevas terapias para pacientes con hiponatremia dilucional con antagonistas de la vasopresina son prometedoras y pueden mejorar el manejo de esta afección.

Conclusiones: el terlipresin es la mejor terapia médica actualmente disponible para el manejo del síndrome hepatorenal como se confirmó recientemente. Los pacientes con la enfermedad hepática avanzada se benefician de la administración por largos períodos del

norfloxacin para prevenir el desarrollo del síndrome hepatorenal y mejorar la supervivencia. Los avances en el diagnóstico y manejo de pacientes con cirrosis e hipertensión portal mejorarán la morbilidad y mortalidad de sus complicaciones.

DeSC: HYPERTENSION PORTAL/Diagnóstico; VARICES ESOFÁGICAS Y GÁSTRICAS; VENAS HEPÁTICAS; HEPATOPATIAS

ABSTRACT

Background: portal hypertension is the most common complication of cirrhosis that explains an important morbidity and mortality, mainly due to hemorrhage for esophageal varices, ascites and its superadded bacterial infections, the hepato-ammoniacal encephalopathy, and the hepatorenal syndrome. Advances in diagnosis and their management are examined next in view of current perspectives.

Development: the pressure gradient mensuration of the hepatic vein, contributes an important prognostic information in these patients. The non-invasive test with elastography, endoscopic capsule, and computed tomography for esophageal varices diagnosis are promising but more information is needed. Clinical data in patients with bleeding for esophageal varices provide important information for initial therapy and prognosis. New therapies for patients with dilutional hyponatremia with vasopressin antagonists are promising and may improve this affection management.

Conclusions: the terlipressin is currently the best available medical therapy for the hepatorenal syndrome management as has been confirmed recently. Patients with advanced liver disease are benefiting with norfloxacin administration for long periods to prevent hepatorenal syndrome development and to improve survival. Advances in diagnosis and patients' management with cirrhosis and portal hypertension improved morbidity and mortality of their complications.

DeSC: HYPERTENSION PORTAL/Diagnosis; ESOPHAGEAL AND GASTRIC VARICES; HEPATIC VEINS; LIVER DISEASES

INTRODUCCIÓN

La incidencia de la enfermedad crónica del hígado continúa creciendo debido a la epidemia de hepatitis C, B, y la obesidad. La enfermedad crónica del hígado fue la duodécima causa principal de muerte en los Estados Unidos en el año 2006, lo que explica las más de 27 000 muertes al año entre pacientes con cirrosis, las complicaciones relacionadas con la hipertensión portal explican la cuantiosa morbilidad y mortalidad. ¹ En este artículo, se examinaron algunos de los recientes avances en el diagnóstico y tratamiento de varices gastroesofágicas, la hemorragia por las mismas, ascitis, peritonitis bacteriana espontánea y la insuficiencia renal.

Diagnóstico de la hipertensión portal

Algunos métodos invasivos y no invasivos son propuestos para diagnosticar la hipertensión portal. La medición del gradiente de presión de la vena hepática (HVPG), es quizás el método más estudiado al proveer valor terapéutico y pronóstico. Fríamente la hipertensión portal importante es definida cuando la HVPG es como mínimo de 10mmHg. ² Aunque la medición de HVPG no es llevada a cabo con regularidad en muchos centros, su uso es propugnado como una herramienta importante para el manejo de todos pacientes con cirrosis e hipertensión portal sospechada. En la hemorragia aguda por varices, una HVPG mayor de 20mmHg identifica a los pacientes que probablemente no responderán a la terapia convencional. La observación de HVPG es también útil para adaptar la terapia farmacológica en pacientes con varices esofágicas que han sangrado y quizás se puede usar para valorar los efectos de la terapia antiviral sobre pacientes con fibrosis avanzada y cirrosis. ²⁻⁴ La medición de HVPG suministra información pronóstico importante en pacientes con cirrosis; en 213 pacientes con cirrosis compensada sin varices a los que se le realizó la medición de HVPG al inicio, 62 (29 %) desarrollaron descompensación clínica. La media de HVPG al inicio fue de 11mmHg (rango entre 6-25mmHg). El HVPG, (Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score), modelo para el puntaje de enfermedades del hígado, y nivel de albúmina predicen por separado el pronóstico. Estos pacientes con una HVPG menor de 10mmHg tenían una probabilidad 90 % de no desarrollar una descompensación en un seguimiento medio de 4 años. ⁵

Aunque el recuento plaquetario bajo se indica como un método seguro para diagnosticar la hipertensión de portal y varices del esófago, un estudio multicéntrico reciente del Portal "Hypertension Collaborative Group" llegó a la conclusión de que un corte seccional o longitudinal del conteo de plaquetas es inadecuado como método no invasivo para

diagnosticar varices del esófago, sin embargo, los pacientes con hipertensión portal moderada cuya recuento de plaqueta era más alto que 100 000 tenían un riesgo más bajo de desarrollar varices. ⁶

La elastografía es una herramienta no invasiva que mide la rigidez de tejido. Este método, también conocido como Fibroscan, se estudia exhaustivamente en la valoración del grado de fibrosis del hígado; sin embargo, su papel al asociar a pacientes con hipertensión portal y varices es polémico. Un estudio reciente impuso la exactitud de FibroScan por la detección de la cirrosis y varices del esófago en 298 pacientes con hepatitis crónica C aunque Fibroscan tenía un nivel de diagnóstico excelente para la detección de cirrosis [la área bajo la curva de ROC (AUROC) 0,96] comparado con otros métodos no invasivos, su exactitud (con un límite de 21,5kPa) para notar varices esofágicas era insuficiente (sensibilidad 76 % y especificidad 78 %). ⁷ Otro estudio valoró la correlación entre la rigidez de hígado con Fibroscan y HVPG para diagnosticar hipertensión portal significativa en 150 pacientes a los que se le realizó una biopsia de hígado y mediciones hemodinámicas. En pacientes con hipertensión portal significativa (HVPG > 10mmHg), AUROC para Fibroscan era 0,945. El valor de límite de 21kPa pronosticó la hipertensión portal importante con exactitud en 92 % de pacientes para los que las mediciones eran exitosas. ⁸ Estudios mayores son necesarios para definir el papel de Fibroscan en el diagnóstico de la hipertensión portal.

Varices gastroesofágicas

La American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) junto a la American College of Gastroenterology (ACG) desarrollaron las guías prácticas para el manejo de las varices gastroesofágicas y hemorragia por estas, además de un resumen en una conferencia patrocinada por el AASLD y la Asociación europea para el estudio de la enfermedad de hígado. Se recomienda la importancia de examinar en busca de varices del esófago en todos pacientes con cirrosis, llevando a cabo la profilaxis principal para esos pacientes en el riesgo (Child B / C y varices medianas / grandes), el uso de la terapia de combinación (vasoconstrictores y ligadura endoscópica por banda) al mismo tiempo que la administración de antibióticos profilácticos para la hemorragia aguda por varices. Para los pacientes con sangramiento por varices gástricas, se recomienda la inyección de sustancias adhesivas como el cyanoacrilate. Además, las recomendaciones apoyan el uso de comunicación intra hepática transyugular (TIPS) en pacientes con hemorragia no controlada por la terapia de combinación. Finalmente, hacen énfasis en la importancia de la profilaxis secundaria con la beta bloqueadores no selectivos y ligadura por banda. ⁹⁻¹¹

Diagnóstico de las várices

Una nueva herramienta no invasiva en el uso en el diagnóstico de varices del esófago es la capsula endoscópica. Este método se define cuando la endoscopia superior convencional podría ser rechazada, muy costosa o los pacientes no cooperen al método. En un estudio de multicéntrico con 288 pacientes a los que se les realizó endoscopia convencional para el cribado o la vigilancia de varices esofágicas esófago, en pacientes que previamente, se les realizó una endoscopia por cápsula.¹² Los resultados para ambas pruebas concordaron en un 86 % [puntaje de kappa= 0,73]. La capsula endoscópica tiene una sensibilidad de 84 % y especificidad de 88 %. Había acuerdo completo para el diagnóstico de varices del esófago en 79 % de los casos (k=0,68). Para diferenciar varices esofágicas ausentes o pequeñas de varices medianos o grandes, la capsula indica una relación con la endoscopia convencional de 91 % (k= 0,77). El estudio no demostró equivalencia de diagnóstico (diferencia de <10 %) entre el número de varices notado con ambos métodos. También, la sensibilidad de endoscopia de cápsula fue más baja que la endoscopia convencional en la identificación de varices medianos / grandes, que son el de más alto riesgo de hemorragia. Aunque este estudio demostró una buena correlación entre cápsula y endoscopia convencional en el diagnóstico de varices esofágicas, la endoscopia convencional fue superior y todavía es recomendado como el método principal para el cribado de varices esofágicas.

Un estudio realizado en Estados Unidos valoró el papel de la tomografía axial computarizada (TV) como una herramienta no invasiva para diagnosticar varices esofágicas. En el estudio, a 102 pacientes se les realizó TC, y endoscopia en busca de varices gastroesofágicas. Los exámenes fueron interpretados por dos radiólogos independientes, en la TC se encontró una sensibilidad del 90 % y especificidad del 50 % en notar varices, donde se encontró superioridad en el estudio endoscópico. La sensibilidad de la TC en encontrar varices gástricas fue de un 87 %. Las varices gástricas, varices periesofágicas y extraesofágicas son frecuentes en el carcinoma hepatocelular, carcinoma de células renales, y aneurismas, identificadas por la TC. Los pacientes prefieren la prueba no invasiva sobre la endoscopia y de acuerdo con los autores el cálculo de la exploración por TC fue superior en el promedio costo/efectividad que el estudio endoscópico. La interrelación en las conclusiones entre los radiólogos fue mayor que con los endoscopistas. Desafortunadamente, hay pocos datos en el uso de la TC en la exploración de várices esofágicas, necesitándose estudios comparativos adicionales entre tomografía axial computarizada, endoscopia, y cápsula endoscópica.¹³

Profilaxis primaria del sangramiento por varices

Los beta bloqueadores orales no selectivos, son recomendados para la profilaxis del sangramiento digestivo alto por varices esofágicas de mediano a gran tamaño, no obstante,

existe controversia respecto a si la ligadura por bandas debe usarse en lugar de los beta bloqueadores no selectivos debido a los efectos secundarios y los adherencia por los enfermos. Un meta análisis del Reino Unido (R.U.) (n=734) comparó la ligadura por bandas versus beta bloqueadores, (356 ligaduras versus. 378 beta bloqueadores). Los eventos adversos que resultaron en suspensión de la terapia ocurrieron en 53 pacientes que tomaban la beta bloqueadores y siete en el grupo de ligadura con banda, durante las sesiones. La hemorragia ocurrió después de la ligadura en seis pacientes (fatal en dos), pero no había ninguna diferencia en las muertes relacionadas con la hemorragia o mortalidad en conjunto. La conclusión era que la ligadura por banda fue mejor en la prevención del primer sangrado, con menor número de suspensiones debido a efectos secundarios. No obstante, la ligadura por banda está relacionado con riesgos importantes como la hemorragia y la disfagia transitoria, requiriendo al menos tres sesiones de endoscopia.¹⁴

Otro estudio realizado en el Reino Unido, comparó la ligadura por bandas (n=31) con propanolol (n=31) para la profilaxis primaria de la hemorragia por varices, (Child B / C) en candidatos a trasplante hepático. Dos pacientes sangraron en el grupo de ligadura debido a úlceras en la banda (6, 5 %) y tres sangró en el grupo de propanolol (9, 7 %) (P=NS). Cinco pacientes eran intolerantes al propanolol. Las muertes y fallecimientos relacionadas a la hemorragia, eran similares en ambos grupos (tres en cada grupo). Aunque el coste de la banda era más alto, ambos enfoques son similares en su efectividad para reducir el índice de la hemorragia por varices esofágicas en pacientes con cirrosis en plan para el trasplante hepático.¹⁵

En conclusión, los pacientes con la enfermedad hepática avanzada con varices de mediano a gran tamaño, con signos de riesgos, que aún no han sangrado deben recibir la terapia por beta bloqueador no selectivo o ligadura por banda. La decisión de escoger uno u otro debe estar basada en la tolerancia, los efectos secundarios, y la preferencia paciente. La ligadura por banda es quizás la mejor elección terapéutica en esos pacientes que desarrollan efectos secundarios con beta bloqueadores, tienen mala adaptación a la droga, o sangran con el tratamiento de beta boqueadores.

Pronóstico del sangramiento agudo por varices esofágicas

La mortalidad en pacientes con sangramiento agudo por varices ha disminuido en los Estados Unidos y en Europa. No sorprendentemente, los porcentajes de hospitalización por hemorragia secundaria a varices esofágicas agudas también han decaído. Un estudio en Estados Unidos basado "Nationwide Inpatient Sample Database" (n=105 088) y "State Ambulatory Surgery Database" (n=23 880) analizó las tendencias en porcentajes de

hospitalización para la hemorragia por varices aguda, aunque había un aumento en las tarifas de la hospitalización de 1988 a 1994, la tarifa disminuyó de 12,4 por 100 000 en el período de 1994-1996 a 10,6 por 100 000 en el punto de 2000-2002 ($P < 0.01$).¹⁵

Gran parte de la literatura reciente sobre la hipertensión portal y varices se concentra en marcadores de pronóstico en pacientes con un episodio de hemorragia aguda. Como se dijo anteriormente, es un dato importante demostrar que una HVPG mayor de 20 mmHg está relacionado con un aumento del resangrado y la mortalidad.² En un nuevo reporte de España, la medición precoz de la HVPG como indicador de pronóstico en el tratamiento de la insuficiencia hepática con hemorragia por varices aguda que recibieron el manejo habitual fue valorada en 117 pacientes que tenía una HVPG medido dentro de las primeras 48h del ingreso. Entre pacientes en que falló el control del sangrado, el análisis multivariado identificó HVPG menos de 20mmHg, presión sanguínea sistólica al ingreso menor que 100mmHg, y cirrosis de causa no alcohólica la que se relacionó con fallo en el control del sangrado al quinto día.¹⁷ Las variables clínicas (sin HVPG) asociadas con el fracaso del tratamiento al quinto día fue la clase avanzada del Child-Pugh, la presión sanguínea sistólica de menos de 100mmHg al ingreso, y la causa no alcohólica. Ambos modelos tenían una habilidad discriminativa muy buena y muy similar (c estadística 0.80). La importancia de este estudio depende del hecho de que aunque HVPG pronostica a corto plazo en pacientes con la hemorragia aguda por varices, con la terapia usual la información pronóstico puede ser obtenida con los parámetros clínicos fácilmente disponibles. Un estudio similar en los Estados Unidos analizó los factores de riesgo para el resangrado entre el quinto y sexto día semana, y la mortalidad en 256 pacientes con cirrosis y la hemorragia aguda por varices. Se encontraron 14 muertes que ocurrieron en cinco días con un total de 35 muertes a las seis semanas. El puntaje de MELD y las unidades de paquetes de glóbulos rojos transfundidos en las primeras 24h fueron relacionados con la mortalidad a la sexta semana. El resangrado dentro del quinto día, ocurrió en 37 pacientes, con un puntaje MELD de al menos 18, que requirieron al menos cuatro unidades de sangre dentro de los primeros 24h o con la hemorragia activa en la endoscopia, estaban en el de más alto riesgo de la muerte dentro de la sexta semana. Este estudio también mostró la importancia de los parámetros clínicos en el suministro de información pronóstica en la hemorragia aguda por varices.¹⁸

La hemorragia aguda por varices en la cirrosis ocurre comúnmente en pacientes con enfermedad de hígado en estado avanzado (Child B / C) y puede ser de difícil control. La coagulopatía relacionada con la hepatopatía podría contribuir al fracaso del control la hemorragia. Con este antecedente, se realizó un estudio multicéntrico en Europa que valoró la eficacia y la inocuidad del factor activo VII recombinante, intravenoso (i.v.) en pacientes

con hemorragia por varices. El FVII es un tratamiento aprobado para el sangramiento en pacientes portadores de hemofilia con anticuerpos a los factores VIII y IX, 256 pacientes (Child – Pugh C= 74 %) fueron controlados v/s placebo o factor VII recombinante activado (rFVIIa). Los pacientes fueron medicados en 0, 2, 8, 14, y 20 h después de la endoscopia inicial. Desafortunadamente, la administración de rFVIIa no tenía ningún efecto en el control de la hemorragia a las 24h, o el fracaso de prevenir el resangrado, o muerte al quinto día. Por lo tanto, el uso de rFVII no es actualmente recomendado en la hemorragia aguda por varices.¹⁹

Profilaxis secundaria del sangramiento por varices

Todos los pacientes que sobreviven a un episodio de hemorragia aguda por varices deben pasar a la profilaxis secundaria. Aunque algunos estudios indican que la terapia combinada (beta bloqueadores y ligadura con banda) podría ser la mejor opción para prevenir el resangrado, versus la endoscopia o terapia médica a solas, el efecto de la terapia combinada es desconocido. Un meta análisis de España evalúa el papel de la terapia combinada versus cualquier otra terapia aislada para impedir el resangrado. Un total de 1860 pacientes de 23 diferentes investigaciones fueron analizados.²⁰ La terapia de combinación redujo el resangrado en conjunto en mayor porcentaje que la terapia endoscópica o los beta bloqueadores solos. La terapia combinada también redujo el resangrado por varices, y la recurrencia de las mismas. No había ninguna diferencia en la reducción de la mortalidad. Curiosamente, estos efectos eran independientes del procedimiento endoscópico (escleroterapia, de inyección o banda). Esto confirmó las ventajas de esta terapia sobre las terapias aisladas, en la cirrosis. Esto está de acuerdo con las recomendaciones en curso del AASLD y ACG.^{9, 10}

Várices gástricas

Las varices gástricas sangrantes son un reto para su manejo, en particular el tipo 2, (varices que extienden solamente al fundus) y varices gástricas aisladas, que están ubicado en los fundus más comúnmente y tienden a ser grandes y tortuosas. Como las varices del esófago, la terapia para estas incluye el uso de vasoconstrictores, hemostasis endoscópica, y antibióticoterapia. La inyección de adhesivos de tejido como el N -butyl 2-cianoacrylate ("Super Cola") es bien tolerada y eficaz cuando se usa apropiadamente. Un análisis reciente en Alemania valoró la inocuidad y la eficacia del mismo en pacientes que sangraron por varices fúndicas, usando un método estándar de tratamiento y la técnica de inyección en un estudio retrospectivo con cohort, de 131 pacientes. Todos los pacientes pasaron por la terapia endoscópica con la inyección de "super cola" en una dilución de 0,5 ml de cola con 0.8 ml de lipiodol, limitando el volumen de la mezcla a 1.0 ml por inyección con el objetivo

de minimizar el riesgo de los eventos embólicos; las otras inyecciones de 1ml fueron administradas hasta que hemostasis fue conseguido definitivamente. La endoscopia se repitió a los 4 días para confirmar la obliteración de las varices e inyectar más cola si fuera necesario. La hemostasis inicial y la obliteración de las varices fueron conseguidas en todos pacientes. En muchos casos solo fue necesaria una sesión, (promedio 1-3). No hubo casos con resangrado precoz o muerte relacionada al sangrado. Los autores no reportaron ninguna complicación relacionada con el procedimiento. El resangrado acumulativo en promedio a los 1, 3, y 5 años fue del 94, 89, y 83 %, respectivamente. Los resultados de esta evaluación retrospectiva fueron muy alentadores e indican que el uso del n-butyl 2-cianoacrylate es bien tolerado y eficaz cuando se usa apropiadamente. No obstante, estas conclusiones vienen desde un centro muy experimentado donde estas clases de procedimientos endoscópicos son llevados a cabo comúnmente y por lo tanto, estos resultados podrían ser difíciles de reproducir en otros centros con menor volumen de pacientes.¹²

La mejor manera de prevenir el resangrado de las varices gástricas no está bien establecido. Las sesiones a repetición de escleroterapia endoscópica con cianoacrylate o TIPS son eficaces, pero los datos son limitados. Un estudio randomizado y controlado²² en Taiwán comparó la inocuidad y la eficacia de ambos enfoques. Pacientes con cirrosis que sangraron de varices gástricas eran elegibles y después de hemostasis iniciales pacientes fueron asignados al azar a TIPS (n = 35) o a cianoacrylate (n = 37). La hemorragia gastrointestinal ocurrió en 15 pacientes en el grupo de TIPS (43 %) y 22 pacientes en el grupo de cianoacrylate (59 %) (P= 0.12) después de un seguimiento medio de casi 3 años, el resangrado por varices gástricas ocurrió en cuatro pacientes en el grupo de TIPS (11 %) y 14 pacientes en el grupo de cianoacrylate (38 %) (P= 0.014). La supervivencia y frecuencia de las complicaciones eran similares en ambos grupos. Aunque en este estudio, los TIPS probaron ser más eficaces que la escleroterapia en prevenir resangrado por de varices gástricas, la mayoría de los pacientes incluidos tenían varices gástricas tipo 1 y 2 (varices que extienden la curvatura menor y el fundus solamente) y pocos tenían varices gástricas aisladas. Más estudios son necesitados para ayudar a determinar el mejor enfoque para la profilaxis secundaria después del sangramiento por varices gástricas.

Shunt portosistémico transyugular intrahepático

El uso de TIPS en el manejo de pacientes con cirrosis en estado avanzado se ha extendido y existe una vasta experiencia en el manejo de pacientes con sangramiento por hipertensión portal y ascites refractaria. En las otras entidades como el síndrome de Budd- Chiari, hay menos datos. Un estudio multicéntrico en Europa valoró el papel de TIPS en pacientes con

síndrome de Budd - Chiari, 124 pacientes fueron tratados con TIPS. Aunque los pacientes tenían puntajes de MELD elevados, la supervivencia libre después del trasplante fue de 1 y 5 años en el 88 y 78 %, respectivamente. La bilirrubina, la edad, y la proporción normalizada internacional (INR) por separado pronosticaron 1 año de supervivencia libre después del trasplante. Este estudio demuestra que los pacientes con síndrome de Budd -Chiari tratados con TIPS tienen un resultado excelente; además, también sugiere que las TIPS puedan mejorar la supervivencia. La encefalopatía hepática es una complicación común del TIPS; sin embargo, no es conocido si el nuevo stent cubierto de politetrafluoroetileno (PTFE) podría estar relacionado con una incidencia más alta de encefalopatía hepática después de la inserción del stent.²³

Un estudio italiano valoró a 78 pacientes con cirrosis tratados con TIPS (cubiertas con injertos de PTFE) y seguidos por 20 ± 21 meses. Al menos un episodio de encefalopatía apareció en 44 % de los pacientes. La probabilidad de quedar libre de encefalopatía era del 54 % a 1 año y 51 % en 2 años. La mayoría de los pacientes (55 %) tenían grado III - IV de encefalopatía. En seis casos, la encefalopatía era refractaria a la terapia médica y pacientes requerían una reducción del diámetro del shunt. Los altos niveles de creatinina fueron relacionados con encefalopatía hepática refractaria. Estas conclusiones indican que la encefalopatía después del TIPS con stent recubierto por PTFE es frecuente y ocurre durante varios meses y por lo tanto la apropiada selección de los pacientes es importante.²⁴

Ascitis

El desarrollo de ascites es una complicación muy importante de la cirrosis y está relacionado con una calidad de vida reducida y reduce la supervivencia. Los pacientes más difíciles de tratar son aquellos con ascites refractaria, que se caracterizan por una falta de respuesta al tratamiento diurético. Los pacientes con grandes ascites y ascites refractarias son tratados inicialmente con paracentesis de grandes volúmenes, asociada con la administración de albúmina. La albúmina previene el desbalance del volumen efectivo de sangre arterial que ocurre después de la paracentesis de grandes volúmenes, así que el llamado disfunción post paracentesis, definido por un aumento en la actividad de renina de plasma, el desarrollo de hiponatremia e insuficiencia renal. Sin embargo, la albúmina es costosa y es una controversia que si debe ser siempre administrada. Un estudio de la India indicó que el uso de midodrine (un vasoconstrictor oral) era eficaz para prevenir la disfunción circulatoria post paracentesis. En el estudio, a 40 pacientes con grandes ascites se les realizó paracentesis de grandes volúmenes, controlando el uso de midodrine o albúmina. Los dos grupos tenían un aumento en la actividad de renina en plasma más alta que 50 % del punto original en el grupo de albúmina, y no aumento en el grupo de midodrine. Otro estudio piloto²⁵ en

Alemania también revisó el papel de midodrine en la prevención de esta complicación de las paracentesis terapéuticas. 24 pacientes con cirrosis y ascites fueron controlados usando midodrine (n = 11) al azar [12.5 mg tres veces al día (t.i.d.) por más de dos días] o albúmina (n = 13), después de paracentesis de grandes volúmenes. La disfunción circulatoria ocurrió en seis pacientes en el grupo de midodrine (60 %) y en cuatro pacientes (31 %) del grupo de albúmina. Estos resultados indican que midodrine no fue tan eficaz como la albúmina en prevenir la disfunción circulatoria después de paracentesis de grandes volúmenes en pacientes con cirrosis y ascites. Aunque el midodrine podría prevenir esta complicación, el tamaño de muestra de ambos estudios era pequeño y por lo tanto, son necesarios más datos para valorar el papel de midodrine en la prevención de la disfunción circulatoria post paracentesis. ²⁶

Hay dos estudios recientes que informan sobre los nuevos enfoques para la terapia diurética en pacientes con ascites y edema. El primer estudio en Dinamarca usó terlipressin (un vasoconstrictor de esplácnico), que mejoraba la función circulatoria y suprime la actividad de los sistemas antinatriureticos. El estudio valoró el papel de una dosis sola de Terlipressin (2 mg) I.V, en pacientes con ascites sin insuficiencia renal, 23 pacientes con cirrosis fueron estudiados, 15 con ascites donde se usó terlipressin (n = 11) o placebo (n = 4) y ocho con ascites refractaria que recibió solamente terlipressin. El porcentaje de filtración glomerular (GFR) aumentó en los pacientes con ascites al recibir terlipressin (69 ± 19 versus. 92 ± 25 ml / minuto, $P < 0.005$) y en el grupo con ascites refractaria (31 ± 19 versus. 41 ± 31 ml / minuto, $P < 0.05$) después de terlipressin. Además, la administración de terlipressin también se relacionó con un aumento importante en la circulación renal, la eliminación de sodio, de litio, y el balance osmolar. Además, había supresión de la actividad del sistema renina -angiotensina y sistema nervioso simpático, que era indicativo de una mejora en la función circulatoria. Los resultados de este estudio indican que terlipressin mejora la función renal y produce natriuresis en pacientes con cirrosis y ascites sin insuficiencia renal y podrían ser una terapia prometedora para pacientes con ascites de difícil manejo. En otro estudio ²⁸ en Grecia, la administración oral midodrine (un agonista alfa - 1 adrenérgico), 10 mg tres veces por día, a 11 pacientes con cirrosis sin ascites y 12 con ascites fue comparado con placebo en ocho pacientes sin ascites y ocho con ascites durante 7 días. En el grupo de midodrine, había un aumento moderado en la excreción de sodio urinaria en pacientes con ascites (sodio de orina de 30 meq / l de ± 16 de ± 15 a 49) tan bien como GFR (de 80 ± 23 a 92 ± 27 ml / minuto) y volumen de orina y decrecimientos importantes en la actividad de renina en plasma y aldosterona. No obstante, en este estudio, no se mido ni el peso, ni la cintura abdominal como medidas de control de la ascites, ²⁸ por lo tanto, la

combinación de diuréticos con midodrine o terlipressin merecen estudios adicionales en pacientes con cirrosis y ascites.

Hiponatremia

La hiponatremia en la cirrosis está asociada a un mal pronóstico y a la presencia de ascites, síndrome hepato renal, la peritonitis bacteriana espontánea, y encefalopatía hepática. Esta asociación no es más evidente cuando los niveles de sodio en suero eran menos de 130meq/l / litros, esto también se relaciona con las complicaciones post operatorias en pacientes que reciben un trasplante hepático. En un estudio norteamericano, la posibilidad de añadir el sodio de suero con capacidad de pronóstico al puntaje de MELD para escoger los candidatos a trasplante de hígado en adultos con cirrosis durante 2005 y 2006 en el USA. Tanto el puntaje de MELD como la concentración de sodio en suero eran indicadores de la mortalidad, y cuando se combinaban en una nueva combinación MELD-Na, esos pacientes con bajos puntajes de MELD, se benefician con el nuevo sistema. Además 110 de 477 pacientes que murieron en la lista de espera, se habrían beneficiado de la combinación, llegando al trasplante de hígado antes comparado con el puntaje de MELD solamente. Este estudio mostró las limitaciones del puntaje de MELD y los beneficios potenciales de una nueva combinación, sin embargo, esto tiene que ser validado en posibles estudios que tengan en cuenta la mortalidad de los que esperan, y los resultados de los transplantados.

29

Los enfoques farmacológicos para el manejo de la hiponatremia dilucional en la cirrosis, se han concentrado en impedir las acciones de vasopresina- arginina con la administración de antagonistas de la vasopresina, que resultan en la eliminación del agua libre del soluto. Un estudio controlado multicéntrico valoró el uso satavaptan por un corto periodo (14 días) en dosis de 5, 12.5, y 25 md/día una vez al día en 110 pacientes con cirrosis e hiponatremia que recibían 100 mg de espirolactona. El tratamiento de satavaptan mejoró el control de la ascites (medido por una reducción del peso corporal) y una reducción en la cintura abdominal. Este efecto beneficioso sobre la ascites fue relacionado con las mejorías del sodio en suero. Un efecto secundario muy importante era la sed en el grupo satavaptan (antagonista del receptor V2) que no solo mejoró el control de la ascites sino también incrementó el sodio en suero en pacientes con cirrosis, ascites, e hiponatremia que usaban sobre diuréticos.³⁰

Síndrome hepato renal

La administración de vasoconstrictores es la mejor terapia médica actualmente disponible para el síndrome hepato renal. Los resultados de dos estudios controlados recientes en USA y España con un total de 158 pacientes usando terlipressin junto a albúmina, han sido

relacionados con una mejoría de la función renal en aproximadamente 40 % de pacientes. Ambos estudios revelaron que la población de pacientes tratados con terlipressin y albúmina no mostraba mejoría en la supervivencia con pacientes tratados con albúmina a solas. Sin embargo, ambos los estudios indicaban que esos respondedores, con mejoría de la función renal después de que la terapia tenía un aumento importante (pero moderado) en la supervivencia comparado con los no respondedores.^{31, 32} En otro estudio los pacientes que respondieron a la terapia tenían una supervivencia a los 3 meses de 58 versus 15 %, que aquellos que no respondieron a la terapia (la supervivencia media mayor de 90 versus. 13 días, respectivamente; P = 0.03).³²

Peritonitis bacteriana espontánea

El diagnóstico de peritonitis bacteriana espontánea se hace cuando el líquido ascítico tiene más de 250 de neutrófilos / μ l y no hay ninguna señal de la peritonitis atribuible a perforación o inflamación de órganos intra abdominales. El uso de tiras de reactivo fue propuesto como un método rápido y seguro para diagnosticar la peritonitis bacteriana espontánea antes, pero los resultados de estudios diferentes eran poco concluyentes. Un análisis de 19 estudios que comparan diferentes tiras de reactivo en ascites de cirróticos versus métodos citobacteriológicos fue llevado a cabo.³³ Los autores demostraron que el uso de tiras de reactivo para el diagnóstico de peritonitis bacteriana espontánea tenía muy baja sensibilidad (45 %) y un riesgo alto de las respuestas negativas falsas en pacientes con un bajo recuento celular. Teniendo en cuenta estas conclusiones, el uso único de tiras no puede ser recomendado para hacer el diagnóstico de la peritonitis bacteriana espontánea.

Un reciente estudio controlado con placebo en España mostró que el tratamiento a largo plazo con norfloxacin (400 miligramos / día) en pacientes con cirrosis en estado avanzado y ascites (n = 35) con bajo nivel de proteína (< 15 g / l) en el líquido ascítico fue relacionado con un riesgo más bajo del desarrollo del síndrome hepato renal comparado con un grupo de control de pacientes que recibía placebo (n = 33). Norfloxacin redujo en un año la probabilidad desarrollar peritonitis bacteriana espontánea (7 versus. 61 %, P < 0.001), síndrome hepato renal (28 versus. 41 %, = 0.02 de P), y mejora la supervivencia a los 3 meses y al año (60 versus. 48 %, P= 0.05) comparado con el placebo. En este estudio, el efecto beneficioso de norfloxacin en la prevención del síndrome hepato renal no estaba relacionado con el efecto de la droga en prevenir el desarrollo de la peritonitis bacteriana espontánea.³⁴

CONCLUSIONES

Se muestran los cambios más excitantes en el campo de la hipertensión portal ocurridos durante el año pasado. Los nuevos métodos no invasivos para el diagnóstico de la hipertensión portal y varices pueden proveer valoración más cómoda y mejor atención al paciente. Además, las nuevas terapias para el manejo de la ascites y el SHR mejorarán la alta morbilidad y mortalidad para estos pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.Heron MP,Hoyert DL,Xu J,Scott C,Tejada-Vera B.Deaths:preliminary data for 2006.Nat Cen Health Stat 2008;56(16):3.
- 2.Bosch J,Berzigotti A,Garcia-Pagan JC,Abraldes JG.The management of portal hypertension:rational basis, available treatments and future options.J Hepatol 2008;48(1):S68-S92.
3. Roberts S,Gordon A,McLean C.Effect of sustained viral response on hepatic venous pressure gradient in hepatitis C-related cirrhosis.Clin Gastroenterol Hepatol 2007;5:932-937.
- 4.Kumar M,Kumar A,Hissar S.Hepatic venous pressure gradient as a predictor of fibrosis in chronic liver disease because of hepatitis B virus.Liver Int 2008;28:690-698.
- 5.Ripoll C,Groszmann R,Garcia-Tsao G.Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis.Gastroenterology 2007;133:481-488.
- 6.Qamar AA,Grace ND,Groszmann RJ.Platelet count is not a predictor of the presence or development of gastroesophageal varices in cirrhosis.Hepatology 2008;47:153-159.
- 7.Castéra L,Bail BL,Roudot-Thoraval F.Early detection in routine clinical practice of cirrhosis and oesophageal varices in chronic hepatitis C:comparison of transient elastography (FibroScan) with standard laboratory tests and noninvasive scores.J Hepatol 2009;50:59-68.
- 8.Bureau C,Metivier S,Peron JM.Transient elastography accurately predicts presence of significant portal hypertension in patients with chronic liver disease.Aliment Pharmacol Ther 2008;27:1261-1268.
- 9.Garcia-Tsao G,Sanyal AJ,Grace ND.Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis.Hepatology 2007;46:922-938.

10. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2086-2102.
11. Garcia-Tsao G, Bosch J, Groszmann RJ. Portal hypertension and variceal bleeding: unresolved issues. Summary of an American Association for the study of liver diseases and European Association for the study of the liver single-topic conference. *Hepatology* 2008;47:1764-1772.
12. de Franchis R, Eisen GM, Laine L. Esophageal capsule endoscopy for screening and surveillance of esophageal varices in patients with portal hypertension. *Hepatology* 2008;47:1595-1603.
13. Perri RE, Chiorean MV, Fidler JL. A prospective evaluation of computerized tomographic (CT) scanning as a screening modality for esophageal varices. *Hepatology* 2008;47:1587-1594.
14. Tripathi D, Graham C, Hayes PC. Variceal band ligation versus beta-blockers for primary prevention of variceal bleeding: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19:835-845.
15. Norberto L, Polese L, Cillo U. A randomized study comparing ligation with propranolol for primary prophylaxis of variceal bleeding in candidates for liver transplantation. *Liver Transpl* 2007;13:1272-1278.
16. Jamal MM, Samarasena JB, Hashemzadeh M, Vega KJ. Declining hospitalization rate of esophageal variceal bleeding in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:689-695.
17. Abraldes JG, Villanueva C, Bañares R. Hepatic venous pressure gradient and prognosis in patients with acute variceal bleeding treated with pharmacologic and endoscopic therapy. *J Hepatol* 2008;48:229-236.
18. Bambha K, Kim WR, Pedersen R. Predictors of early re-bleeding and mortality after acute variceal hemorrhage in patients with cirrhosis. *Gut* 2008;57:814-820.
19. Bosch J, Thabut D, Albillos A. Recombinant factor VIIa for variceal bleeding in patients with advanced cirrhosis: a randomized, controlled trial. *Hepatology* 2008;47:1604-1614.
19. Gonzalez R, Zamora J, Gomez-Camarero J. Meta-analysis: Combination endoscopic and drug therapy to prevent variceal rebleeding in cirrhosis. *Ann Intern Med* 2008;149:109-122.
20. Seewald S, Ang TL, Imazu H. A standardized injection technique and regimen ensures success and safety of N-butyl-2-cyanoacrylate injection for the treatment of gastric fundal varices (with videos). *Gastrointest Endosc* 2008;68:447-454.

21. Lo GH, Liang HL, Chen W. A prospective, randomized controlled trial of transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus cyanoacrylate injection in the prevention of gastric variceal rebleeding. *Endoscopy* 2007;39:679-685.
22. Garcia-Pagán JC, Heydtmann M, Raffa S. TIPS for Budd-Chiari syndrome: long-term results and prognostic factors in 124 patients. *Gastroenterology* 2008;135:808-815.
23. Riggio O, Angeloni S, Salvatori FM. Incidence, natural history, and risk factors of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt with polytetrafluoroethylene-covered stent grafts. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2738-2746.
24. Singh V, Dheerendra PC, Singh B. Midodrine versus albumin in the prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhotics: a randomized pilot study. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1399-1405.
25. Appenrodt B, Wolf A, Grünhage F. Prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction: midodrine vs albumin. A randomized pilot study. *Liver Int* 2008;28:1019-1025.
26. Krag A, Moller S, Henriksen JH. Terlipressin improves renal function in patients with cirrhosis and ascites without hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2007;46:1863-1871.
27. Kalambokis G, Fotopoulos A, Economou M. Effects of a 7-day treatment with midodrine in nonazotemic cirrhotic patients with and without ascites. *J Hepatol* 2007;46:213-221.
28. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med* 2008;359:1018-1026.
29. Ginès P, Wong F, Watson H. Effects of sivatapant, a selective vasopressin V(2) receptor antagonist, on ascites and serum sodium in cirrhosis with hyponatremia: a randomized trial. *Hepatology* 2008;48:204-213.
30. Sanyal A, Boyer T, Garcia-Tsao G. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome (HRS). *Gastroenterology* 2008;134:1360-1368.
31. Martín-Llahí M, Pépin MN, Guevara M. Randomized comparative study of terlipressin and albumin vs albumin alone in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome. *Gastroenterology* 2008;134:1352-1359.
32. Nguyen-Khac E, Cadranet JF, Thevenot T, Noursbaum JB. Review article: the utility of reagent strips in the diagnosis of infected ascites in cirrhotic patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:282-288.
33. Fernández J, Navasa M, Planas R. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;133:818-824.

Recibido: 1 de octubre de 2009

Aprobado: 22 de diciembre de 2009

Dra. Maritza Martínez Domínguez. Especialista de I Grado en Medicina Interna. Profesor Instructor. Hospital Universitario Amalia Simoni. Camagüey, Cuba. *E-mail:* mroliva@finlay.cmw.sld.cu