

El rol del tratamiento etiológico de la cirrosis como profilaxis preprimaria de hipertensión portal

Nora C. Fernández^{1,2}, Javier Benavides^{1,2}, Ignacio Zubiaurre², Gustavo Leiva³, Luis Colombato^{1,2,3}

Introducción

En la cirrosis, el desarrollo de hipertensión portal está fuertemente ligado al pronóstico, puesto que precede al desarrollo de complicaciones (hemorragia variceal, ascitis, encefalopatía), las cuales marcan la transición a cirrosis descompensada.¹ La detección de varices esofagogástricas (VEG) en el paciente cirrótico define la presencia de *hipertensión portal clínicamente significativa*. Por ello, el hallazgo de VEG es indicación de profilaxis primaria del sangrado variceal con betabloqueantes no cardioselectivos (BBNS) o ligadura endoscópica.²

Los BBNS reducen la presión portal a través de la disminución del flujo hepático retrasando el desarrollo de complicaciones.³ La comprobada efectividad de los BBNS motivó el intento de actuar más precozmente aún, utilizándolos en pacientes cirróticos antes de la formación de VEG. A pesar de su base racional, esta estrategia conocida como “profilaxis preprimaria”, no ha mostrado efectividad en prevenir el desarrollo de VEG y su aplicación es controvertida.⁴

Por su parte, el tratamiento etiológico de diversas hepatopatías produce mejoría histológica a través de la disminución del proceso inflamatorio-fibrótico hepático. Es posible especular que este efecto tendría como consecuencia la reducción de la resistencia vascular intrahepática con disminución de la presión portal. Existe actualmente abundante evidencia de mejoría histológica hepática con tratamiento etiológico en hepatitis por

virus B, C, autoinmune, hemocromatosis, hepatopatía alcohólica, cirrosis biliar secundaria, inclusive se ha demostrado reversión de cirrosis.⁵⁻¹⁰ En cambio, la repercusión de la mejoría histológica en la hipertensión portal no ha sido suficientemente documentada.

En el presente trabajo se presentan dos pacientes cirróticos con hipertensión portal documentada, en los cuales el tratamiento etiológico redundó en la normalización de la presión portal.

Materiales y pacientes

Con el propósito de evaluar el rol del tratamiento etiológico en la profilaxis preprimaria, revisamos nuestra población de pacientes cirróticos seleccionando aquellos que contaron con los siguientes criterios: (a) biopsia hepática antes y después del tratamiento etiológico, (b) medición de la presión portal a través de la determinación del gradiente de presión venoso hepático (GPVH) antes y después de tratamiento etiológico, (c) ausencia de várices esofágicas y (d) ausencia de tratamiento con BBNS, TIPS o shunt quirúrgico. Sobre 295 casos revisados se identificaron 2 pacientes que cumplían con los criterios enunciados.

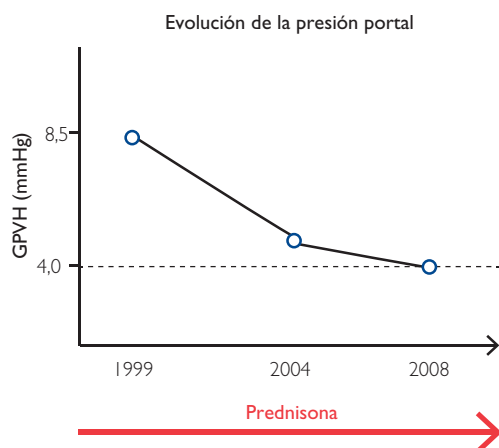
Caso I

Varón de 61 años; consulta inicial en 1999 por hipertransaminasemia (30 x VN). Presenta astenia, esplenomegalia y plaquetopenia. Bilirrubina 1.8 mg/dl; fos-

1. Sección Hepatología. 2. Servicio de Gastroenterología. 3. Laboratorio de Hemodinamia. Hospital Británico de Buenos Aires. CABA, Argentina.

Correspondencia: Dra. Nora Fernández. Servicio de Gastroenterología, Centro de Hepatología, Hospital Británico de Buenos Aires, Perdriel 74, (1280) CABA, Rep. Argentina | Tel: 4309-6807 | colomlui@hbritanico.com.ar

Figura 1. Caso 1. Hepatitis autoinmune en estadio cirrótico.



fatasa alcalina 397 UI/l (VN 259); T de Quick 56%; gammaglobulina 3.28 g/dl; IgG 3611 mg/dl, anti-músculo liso (+) 1/512. Biopsia hepática: hepatitis autoinmune en estadio cirrótico con índice de actividad histológica (IAH) de 10/18 y estadio de fibrosis de 5/6 según score de Knodell. El estudio hemodinámico revela hipertensión portal con GPVH de 8.5 mmHg (GPVH normal < 4 mmHg). Inicia tratamiento con metilprednisolona 40 mg/d.

En el año 2004 se encuentra asintomático, con bilirrubina 0.65 mg/dl; transaminasas normales; T de Quick 89%; gammaglobulina 0.99 g/dl; IgG 948 mg/dl; GPVH de 5 mmHg. Tratamiento con metilprednisolona 5 mg/d.

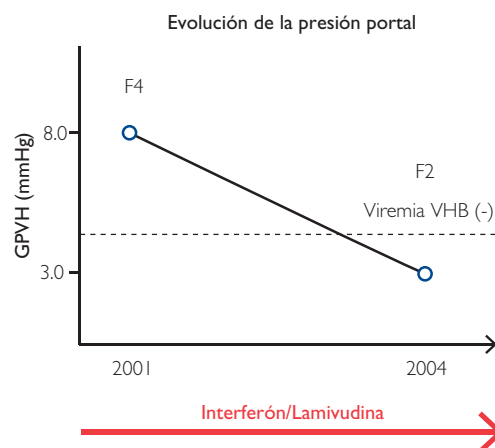
En 2008 persiste asintomático, con laboratorio normal, bilirrubina 0.5 mg/dl, transaminasas normales, T de Quick 84%, gammaglobulina 1 g/dl, anti-músculo liso negativo. Mantiene metilprednisolona 4 mg/d. La biopsia hepática informa IAH de 4/18, estadio de fibrosis 4/6 (Knodell). La presión portal está en el límite superior de lo normal: GPVH: 4 mmHg lo que representa un descenso equivalente a 53%. Véase **Figura 1**.

Caso 2

Varón de 40 años. Consulta en 2001 por hipertransaminasemia. Se diagnostica hepatitis B en estadio cirrótico con esplenomegalia y plaquetopenia, HBsAg, HBeAg y viremia VHB positivas. La biopsia hepática reveló score de METAVIR F4 (cirrosis) e IAH 12/18. El estudio hemodinámico mostró hipertensión portal con GPVH de 8 mmHg. Recibió tratamiento con interferón durante 6 meses y luego con lamivudina.

En 2004 se encontraba asintomático, con transaminasas normales, seroconversión a HBeAc positivo y viremia VHB no detectable. La biopsia hepática muestra METAVIR F2 e IAH de 2/18. El GPVH es normal: 3 mmHg, lo cual equivale a un descenso del 62%. Véase **Figura 2**.

Figura 2. Caso 2. Hepatitis B en estadio cirrótico.



Discusión

El acceso transyugular para obtener histología hepática en los casos presentados se debió a la presencia de plaquetopenia. Esto mismo permitió contar con mediciones de la presión portal (GPVH) llevadas a cabo en los procedimientos mencionados. Ambos pacientes presentaban hepatopatía evolucionada, en estadio cirrótico, con hipertensión portal cuantificada por cateterismo transyugular. Ninguno de los pacientes había desarrollado várices, lo cual los ubica en el escenario de la profilaxis preprimaria. En ambos casos se consideró, pero no se implementó, tratamiento con BBNS.

En los dos casos presentados los tratamientos etiológicos fueron efectivos. Desaparecieron las manifestaciones clínicas y bioquímicas de enfermedad y mejoró significativamente la actividad inflamatoria histológica. Se documentó una regresión del estadio fibrótico de 5 a 4 del score de Knodell en el primer caso y de F4 a F2 del score de METAVIR en el segundo. De importancia central para este informe, se documenta la normalización de la presión portal, inicialmente elevada, en ausencia de tratamiento con BBNS u otras maniobras terapéuticas dirigidas a modificar la presión portal.

Cabe señalar que el tratamiento con BBNS (propranolol, timolol) es considerado efectivo cuando la reducción de la presión portal supera el 20% del valor basal.³ En los casos aquí presentados los tratamientos etiológicos alcanzaron reducciones de la presión portal significativamente mayores: 53% y 62%, respectivamente. Trascendiendo el cambio porcentual, ambos tratamientos etiológicos normalizaron la presión portal. Este hecho está escasamente documentado en la literatura puesto que es infrecuente en la práctica cotidiana contar con mediciones de presión portal simultáneas a la obtención de histología pre-

y postratamiento etiológico.¹¹ La magnitud del cambio comunicado en la presión portal es atribuible a que los tratamientos etiológicos actúan sobre el proceso inflamatorio/fibrótico hepático⁷ generador del aumento de la resistencia vascular intrahepática, a su vez *primum movens* del proceso de hipertensión portal. De hecho, en el caso 2 el interferón puede haber ejercido, además de su efecto antiviral, una acción antifibrótica.¹² Los BBNS, en cambio, sólo consiguen reducir la presión portal actuando a través de la disminución del influjo portal.¹³

Por último, la evaluación de la respuesta hemodinámica portal en las hepatopatías constituye cuanto menos un complemento valioso de la histología. Más aún, el GPVH es considerado el mejor marcador subrogante de pronóstico de la cirrosis.^{1,11,13} Desde el punto de vista práctico, cabe agregar que la medición de GPVH no está limitada por errores de muestreo como ocurre con la biopsia.¹³ En efecto, la medición de la presión portal como GPVH por vía transveno-

sa evalúa extensas porciones del hígado, por lo que es altamente representativa de la alteración estructural hepática.

En conclusión, los dos pacientes aquí presentados revelan que el tratamiento etiológico de la hepatopatía no debe soslayarse en el cirrótico aun cuando haya desarrollado hipertensión portal, puesto que no sólo mejora la histología hepática sino que tiene efectos muy significativos sobre la hipertensión portal ya constituida. Los casos presentados prueban este concepto. El tratamiento etiológico de la hepatopatía debe enfatizarse aún en pacientes que hayan iniciado tratamiento hemodinámico de la hipertensión portal con BBNS, tal como ocurre en el escenario de profilaxis primaria, es decir en pacientes con várices esofágicas sin sangrado y también en la prevención del resangrado o profilaxis secundaria.^{14,15}

Los autores agradecen la colaboración de Patricia Delgado en la preparación del manuscrito.

Bibliografía

1. Fernandez N, Mdalel M, Colombato L. Historia natural de la cirrosis. Bases para establecer el pronóstico, estratificar el riesgo de descompensación, decidir terapéuticas y profilaxis. *Fronteras en Medicina* 2010;5:42-50.
2. Garcia-Tsao G, Bosch J, Groszmann R. Portal hypertension and variceal bleeding – Unresolved issues. Summary of an AASLD and EASL single topic conference. *Hepatology* 2008;48:1763-1772.
3. Albillos A, Bañares R, Gonzalez M, et al. Value of the hepatic venous pressure gradient to monitor drug therapy for portal hypertension a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1116-1126.
4. Groszmann R, Garcia-Tsao G, Bosch J, et al. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 2005;353:2254-2226.
5. Poynard T, McHutchison J, et al. Impact of pegylated interferon alfa 2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;122:1303-1313.
6. Dienstag J, Goldin R, et al. Histological outcome during long-term lamivudine therapy. *Gastroenterology* 2003;124:105-117.
7. Falize L, Guillygomarch A, et al. Reversibility of hepatic fibrosis in treated genetic hemochromatosis: a study of 36 cases. *Hepatology* 2006;44:472-477.
8. Dufour J, De Lellis R, et al. Reversibility of hepatic fibrosis in autoimmune hepatitis. *Ann Intern Med* 1997;127:981-985.
9. Hammel P, Couvelard A, et al. Regression of liver fibrosis after biliary drainage in patients with chronic pancreatitis and stenosis of the common bile duct. *N Engl J Med* 2001;344:418.
10. Wanless I, Nakashima E, Sherman M. Regression of human cirrhosis. Morphologic features and the genesis of incomplete septal cirrhosis. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:1599-1607.
11. Rincon D, Ripoll C, Loiacono O, et al. Antiviral Therapy Decreases Hepatic Venous Pressure Gradient in Patients with Chronic Hepatitis C and Advanced Fibrosis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2269-2274.
12. Poynard T, McHutchison J. Impact of Peginterferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;122:1303-1313.
13. Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;133:481-488.
14. Villanueva C, Lopez-Balaguer J, Aracil C, et al. Maintenance of hemodynamic response to treatment for portal hypertension and influence on complications of cirrhosis. *J Hepatol* 2004;40:757-765.
15. Abraldes J, Tarantino I, Turnes J, et al. Hemodynamic response to pharmacological treatment of portal hypertension and long-term prognosis of cirrhosis. *Hepatology* 2003;37:902-908.

