

# Historia natural de la cirrosis

## Bases para establecer el pronóstico, estratificar el riesgo de descompensación, decidir terapéuticas y profilaxis

Nora Cristina Fernández<sup>1</sup>, Mariana Mdalel<sup>2</sup>, Luis Colombato<sup>3</sup>

1 Jefe de Hepatología, Centro de Hepatología, Servicio de Gastroenterología

2 Fellow en Hepatología, Centro de Hepatología, Servicio de Gastroenterología

3 Jefe del Servicio de Gastroenterología

Hospital Británico de Buenos Aires

Correspondencia: Dra. Nora Fernández

Servicio de Gastroenterología, Centro de Hepatología

Perdriel 74, Buenos Aires, Argentina.

Tel: 011-4309 6807

hepatología@hbritanico.com.ar

### Resumen

Una vez alcanzado el estadio de cirrosis, la histología hepática pierde valor en la formulación de pronóstico. La historia natural de la cirrosis (HNC) está ligada de allí en más al desarrollo de hipertensión portal, su principal causa de morbilidad y mortalidad. El conocimiento actual de la HNC progresó a través de la identificación de *predictores*, definidos como rasgos clínicos o complicaciones cuya aparición cambia la expectativa de vida. En el paciente cirrótico los predictores son expresiones clínicas de hipertensión portal y constituyen hitos en la HNC. Se reconocen 4 estadios con pronóstico propio: Estadio 1: sin varices esofágicas; 2: con varices; 3: con ascitis; 4: con hemorragia variceal. La mortalidad anual respectiva es 1, 4, 20 y 57%. La validación prospectiva de esta clasificación permitió confirmar su robustez pronóstica. La estratificación del pronóstico provee racionalidad y costo-efectividad al manejo clínico y de estrategias profilácticas en cirrosis

Esta información debe complementarse con: <sup>1</sup>El score de Child, que evalúa severidad de la cirrosis a lo largo de todo el curso clínico, especialmente en los estadios 1 a 3; <sup>2</sup>El MELD, que evalúa con mayor precisión la cirrosis avanzada (estadio 4) y con disfunción circulatoria, siendo empleado en lista de trasplante hepático; <sup>3</sup>El gradiente de presión venoso hepático considerado el mejor marcador subrogante en cirrosis: predice el desarrollo de várices, ascitis; descompensación, hemorragia variceal, mortalidad y hepatopatía post-trasplante. La HNC provee el contexto para evaluar el impacto de medidas terapéuticas y profilácticas. Conocer la HNC de la cirrosis contribuye a decidir la mejor oportunidad de aplicación de las distintas opciones terapéuticas, incluido el trasplante hepático.

**Palabras claves:** *Hepatopatía crónica, pronóstico en cirrosis, mortalidad de la cirrosis, hipertensión portal, ascitis, hemorragia variceal, Clasificación de Child-Turcotte Pugh, MELD, Gradiente de presión venoso hepático.*

**Abreviaturas:** HNC, *historia natural de la cirrosis*; MELD, *Model for End-stage Liver Disease* CTP, *Child Turcotte Pugh*; GPVH, *Gradiente de Presión Venosa Hepática*

## Abstract

Once the diagnosis of cirrhosis is established histology is no longer useful for prognosis of liver disease. The breakthrough in our understanding of the natural history of cirrhosis (HNC) came along with the identification of predictors. These are clinical features, the development of which associates significant impact on the clinical course, prognosis and mortality. Portal hypertension is the leading cause of morbidity and mortality in cirrhosis.

Accordingly, the clinical manifestations of portal hypertension are the milestones in the NHC and constitute the predictors in cirrhosis. Based on predictors the NHC has been classified in 4 stages, each one bearing its own prognosis: 1: cirrhosis without esophageal-varices, 2: with varices; 3: with ascites; 4: with variceal hemorrhage. The annual mortality rates are 1%, 4%, 20% and 57%. These data, initially retrospective subsequently underwent prospective validation. The resulting stratification of prognosis provides rationale and cost-effectiveness in clinical management and prophylactic strategies in cirrhosis.

However, this information needs to be combined with that originated in: The Child score, which evaluates severity of cirrhosis and does provide accurate prognosis along the clinical course, particularly for stages 1 through 3. The MELD score, a very accurate approach in advanced cirrhosis with circulatory dysfunction (stage 4), extensively employed in the waiting list for liver transplantation. The hepatic venous pressure gradient, the best surrogate marker in cirrhosis, predicts the development of varices, ascites, decompensation (i.e. stages 3 & 4), variceal bleeding, mortality and liver disease after liver transplantation. The NHC provides the best frame for the evaluation of therapy and prophylaxis. Furthermore, awareness of the NHC is of paramount importance in the decision-making-process and timing of therapy in cirrhosis including liver transplantation

## Introducción

Hasta la década del 80 el diagnóstico de cirrosis implicaba encasillar al destinatario en una condición *irreversible*, condenado a mal pronóstico sujeto a la progresión de la enfermedad, el desarrollo de complicaciones y la muerte relacionada con la enfermedad hepática<sup>1,4</sup>. El conocimiento fisiopatológico de la cirrosis y sus complicaciones era limitado y a excepción de la abstinencia alcohólica o las sangrías para corregir la sobrecarga de hierro,

no se contaba con recursos terapéuticos efectivos. La ausencia de diagnósticos tempranos, la falta de conciencia acerca de una Historia Natural de la Cirrosis, y la imposibilidad de modificar el curso clínico contribuyeron a mantener sin revisión estos conceptos

En la actualidad asistimos a una revolución en el conocimiento del área. Existen elocuentes argumentos que desmienten el concepto de cirrosis como enfermedad terminal<sup>1,5</sup>. El seguimiento prospectivo de pacientes con cirrosis histológica demuestra una evolución subclínica muy prolongada -décadas- precediendo el comienzo clínico de la enfermedad. La sobrevida de subgrupos de pacientes cirróticos compensados ha sido recientemente estimada por D'Amico, en 75% a 17 años<sup>4</sup>. Por su parte, los tratamientos etiológicos (antivirales e inmunosupresores) pueden detener y aun *revertir* los cambios cirróticos; en tanto que los betabloqueantes controlan la hipertensión portal previniendo el desarrollo de las complicaciones clínicas mayores y mejorando el curso clínico; por último, la combinación del uso racional de diuréticos, paracentesis, albúmina, el TIPS, las profilaxis antibióticas, la ligadura variceal y el trasplante hepático son recursos efectivos aplicables a la cirrosis descompensada<sup>5-13</sup>.

El gran avance en el conocimiento de la cirrosis, consiste en haber identificado *predictores*, definidos como rasgos clínicos o complicaciones, cuyo desarrollo impacta sobre el pronóstico. La presencia de cada predictor define *estadios evolutivos con riesgo de progresión y mortalidad propios*. Las cirrosis de diversa etiología comparten un curso clínico común con los mismos cambios pronósticos ligados a los estadios. Este hecho pone de manifiesto el concepto de una Historia Natural de la Cirrosis (HNC). Cabe agregar que la HNC está ligada al desarrollo de hipertensión portal, su principal causa de morbilidad y mortalidad. El conocimiento de la HNC permite estratificar el pronóstico y por ende aplicar las medidas terapéuticas/profilácticas en su mejor "timing", es decir en los pacientes que obtendrán mayor beneficio y en el momento más adecuado.

La presente revisión tiene como objetivo:

- repasar los avances en el conocimiento fisiopatológico y clínico que han permitido discernir la HNC
- analizar las distintas herramientas clínicas que permiten estadificar a los pacientes cirróticos para la aplicación óptima de los recursos profilácticos y terapéuticos.

Tabla 1. Clasificación de Child-Turcotte-Pugh y pronóstico de sobrevida

Puntos	1	2	3
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada
Encefalopatía	No	Grado 1 - 2	Grado 3 - 4
Albúmina g/l	> 3.5	2.8 - 3.5	< 2.8
Bilirrubina mg/dl	< 2	2 - 3	> 3
T protrombina %	> 50	30 - 50	< 30
INR seg	< 1.7	1.8 - 2.3	> 2.3

Clasificación	Puntaje	Sobrevida a 1 año (%)	Sobrevida a 2 Años (%)
A	5 - 6	100	85
B	7 - 9	80	60
C	10 - 15	45	35

### **Histología. Un aporte limitado a la HNC**

Histológicamente cirrosis significa el reemplazo de los lobulillos hepáticos normales por nódulos con una arquitectura anormal separados por septos fibrosos con o sin necrosis. Paralelamente se verifica angiogénesis, vascularización de septos fibrosos y generación de shunts intrahepáticos<sup>4</sup>.

Diferentes *scores* histológicos cuantifican la fibrosis en las enfermedades hepáticas crónicas en 4 ó 6 estadios. Solo su puntaje máximo corresponde a cirrosis (F4 en el score METAVIR y Estadío 6 en el score Ishak)<sup>14,15</sup>. Por lo tanto, estos scores caracterizan bien a las hepatopatías en estadios iniciales y su "techo" es la cirrosis. Se desprende de ello que el hallazgo histológico de cirrosis es poco informativo acerca de la HNC, ya que como se ha dicho, los eventos que marcarán el curso clínico de la misma (hemorragia variceal, ascitis) aparecen años o décadas más tarde, con el desarrollo de hipertensión portal. En efecto, la hipertensión portal es la consecuencia con más impacto clínico de la cirrosis. La histología hepática es incapaz de valorar estos cambios que superan su techo. En una evaluación reciente pudo comprobarse que el grosor de los septos de fibrosis correlaciona en forma directa con el grado de hipertensión portal<sup>16</sup>. La extinción del lobulillo normal con desaparición del

espacio porta también indica progresión del proceso cirrótico<sup>17</sup>. Ninguna de estas evaluaciones está estandarizada por lo que no se aplican en la práctica clínica. Los métodos no invasivos de evaluación de la fibrosis (Fibroscan, Fibrotest) correlacionan aceptablemente con el grado de fibrosis severa y cirrosis, sin embargo no son informativos acerca de la HNC<sup>18,19</sup>.

### **Correlación entre fisiopatología de la cirrosis, grado de hipertensión portal y eventos clínicos.**

La cirrosis comienza a expresarse clínicamente cuando se desarrolla hipertensión portal. Las manifestaciones de la hipertensión portal determinan el curso clínico de la cirrosis. El desarrollo de várices esofágicas, ascitis, sangrado variceal, hiponatremia y falla renal, son complicaciones que no se suceden caprichosamente sino en función del incremento de la presión portal y jalonan el pronóstico de los hepatópatas<sup>20-22</sup>.

El proceso de hipertensión portal se inicia cuando los cambios en la arquitectura hepática propios de la cirrosis: fibrosis, capilarización de sinusoides, nódulos de regeneración, son de tal jerarquía que afectan los vasos intrahepáticos ocasionando un aumento en la *resistencia intravascular hepática* -

factor patogénico inicial-. Esto se traduce en términos hemodinámicos en la elevación del gradiente de presión venoso hepático (GPVH) por encima del valor máximo normal de 5 mmHg. Simultáneamente, el endotelio “enfermo” del hígado cirrótico pierde capacidad para sintetizar óxido nítrico. La vasoconstricción intrahepática agrega un componente *dinámico* al ya referido incremento de la resistencia intravascular hepática estructural<sup>23</sup>. La progresión de fibrosis hepática tiene lugar en silencio clínico hasta que el GPVH alcanza 10 mm Hg. Éste es el umbral que define a la hipertensión portal clínicamente significativa, ya que por encima de él se desarrolla colateralización porto-sistémica, cuya expresión más importante son las várices esófago-gástricas, y ascitis. La colateralización porto-sistémica trae aparejado el pasaje a la circulación sistémica de vasodilatadores normalmente presentes en la circulación portal. Esto genera vasodilatación arterial, retención de sodio y agua, aumento del gasto cardíaco y circulación hiperdinámica. La circulación hiperdinámica aumenta el flujo esplácnico y portal, lo cual agrava a la hipertensión portal. La retención de sodio y agua genera ascitis a partir de los sinusoides hepáticos hipertensivos. Cuando el GPVH supera los 12 mm Hg se incrementa significativamente el riesgo de ruptura de las várices esofágicas<sup>20</sup>.

En una pequeña proporción de pacientes el proceso de colateralización portosistémico es predominantemente espleno-renal. En estos últimos el desarrollo de encefalopatía portosistémica predomina sobre el sangrado variceal. Hemorragia variceal, ascitis y encefalopatía porto-sistémica inauguran *la fase de cirrosis descompensada* que es un hito pronóstico. La evolución de la cirrosis comienza a depender del alto gasto cardíaco (estado circulatorio hiperdinámico) con aumento de vasodilatación por síntesis arterial de óxido nítrico en respuesta al rozamiento o “shear stress”. Este empeoramiento de la disfunción circulatoria, en presencia de hipertensión portal severa en los estadios más avanzados de la cirrosis, da lugar a otras complicaciones potencialmente letales: ascitis refractaria, peritonitis bacteriana espontánea, hiponatremia, falla renal funcional, síndrome hepatorenal y re-sangrado variceal<sup>24-28</sup>.

### **El aporte de la evaluación clínica. Scores pronósticos en Hepatología**

A fin de formular pronósticos individualizados en los pacientes cirróticos se crearon “scores” combi-

nando empíricamente parámetros clínicos y bioquímicos. El score más clásico y difundido en Hepatología es el de Child-Turcotte (1964) con una modificación de Pugh (1973). Originalmente diseñado para establecer pronóstico para los shunt porto-cava quirúrgicos el score CTP evalúa la capacidad de síntesis (*albúmina y protrombina*) y de eliminación hepática: bilirrubina y semicuantitativamente dos variables clínicas: encefalopatía y ascitis<sup>29</sup>(Tabla 1).

El CTP partió de la observación clínica. Careció de análisis científico, sus componentes contribuyen al pronóstico con igual peso; la definición de los “valores de corte” fue intuitiva y como tal es arbitraria; y la ponderación del grado de encefalopatía y de ascitis es de apreciación subjetiva. Pese a ello, la eficiencia pronóstica del CTP ha sido validada en múltiples escenarios clínicos: ascitis, hemorragia variceal, encefalopatía, hepatocarcinoma, en cirugía hepática o de la hipertensión portal. Su fácil aplicación ha convertido al CTP en una herramienta universalmente aceptada en la valoración del paciente individual en la práctica cotidiana<sup>1,30,31</sup>. En Hepatología, la referencia al CTP en la literatura médica es esencial a la hora de interpretar hallazgos o comparar resultados. Mencionar el porcentaje de Child C de una determinada población de pacientes cirróticos ofrece una inmediata referencia acerca de qué tipo de pacientes se trata. En efecto, el score CTP mide la severidad de la hepatopatía en la *cirrosis compensada y en los estadios iniciales de la cirrosis descompensada*.

Sin embargo, el score CTP pierde capacidad pronóstica en los cirróticos muy evolucionados. Dos razones explican esta limitación:

- El “techo” impuesto por sus valores de corte arbitrarios le resta poder discriminativo en estadios avanzados. Basta citar que un paciente con 4 mg/dl de bilirrubina es estratificado en el mismo grupo que otro caso con 40 mg/dl.
- El CTP no incluye parámetros de función renal lo que imposibilita la evaluación de estado circulatorio hiperdinámico severo, propio de la cirrosis avanzada<sup>30,31</sup>.

En contrapartida el MELD (Model for End stage Liver Disease), se creó en 1996 en base a aquellos parámetros previamente identificados en regresión multivariada como factores de riesgo independiente en cirróticos avanzados: bilirrubina, RIN y creatinina<sup>32</sup>. Además, estos parámetros lejos de incluirse “en crudo” como en el CPT se incorporan al score sufriendo transformaciones logarítmicas, a

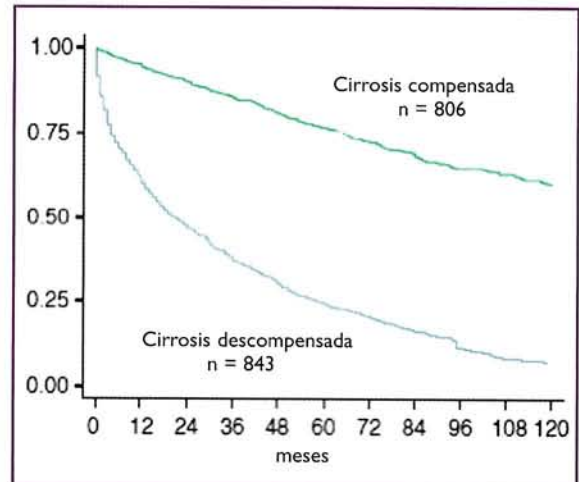
**Tabla 2.** El gradiente de presión venoso hepático (GPVH) constituye un robusto factor predictivo en diversos escenarios de la cirrosis

<ul style="list-style-type: none"> <li>■ GPVH <math>\geq</math> 10mmHg (hipertensión portal clínicamente significativa)             <ul style="list-style-type: none"> <li>- predictor del desarrollo de descompensación (várices y ascitis) en la cirrosis compensada</li> <li>- predictor de mortalidad en la cirrosis descompensada</li> </ul> </li> <li>- indica alto riesgo para la resección hepática por hepatocarcinoma</li> <li>■ GPVH &gt; 12 mmHg define el riesgo de hemorragia variceal</li> <li>■ GPVH &gt; 20 mmHg marcador de la severidad de la hemorragia variceal, predictor de falla en el control de sangrado y de mortalidad</li> <li>■ GPVH &lt; 12 mmHg o reducción del 20% del GPVH basal: objetivos del tratamiento farmacológico de la hipertensión portal</li> <li>■ Predice la recidiva de hepatitis C severa post-trasplante hepático</li> </ul>
--

fin de moderar el impacto de los valores extremos. Asimismo, cada componente está precedido por un *coeficiente individual* para otorgar máxima precisión en la predicción de mortalidad. La fórmula del MELD=  $9.6 \log_e(\text{creatinina mg/dl}) + 3.8 \log_e(\text{bilirrubina mg/dl}) + 11.2 \log_e(\text{RIN}) + 6.4$ , requiere de computación para su cálculo. En la práctica el MELD puede obtenerse *on line*.

En síntesis, el MELD es una variable continua, lo que le confiere precisión pronóstica. El MELD, originariamente creado para establecer el pronóstico post-inserción de TIPS, se emplea para estimar la probabilidad de muerte en períodos estipulados (v.g., 3 ó 12 meses). La inclusión de un marcador de función renal ha hecho del MELD un robusto marcador pronóstico en pacientes con cirrosis severa avanzada, en quienes el estado cardiovascular hiperdinámico -vasodilatación arterial- vasoconstricción renal compensatoria rigen la evolución clínica. El MELD es la herramienta más apropiada para definir conductas en el cirrótico avanzado, incluyendo la estimación del riesgo frente a cirugía y TIPS, ó para aplicar tratamientos de alto

**Figura 1.** Sobrevida de cirrosis compensada y de cirrosis descompensada



costo y oferta acotada como el trasplante hepático. La principal aplicación del MELD es la inclusión/priorización en lista de trasplante<sup>31,32</sup>.

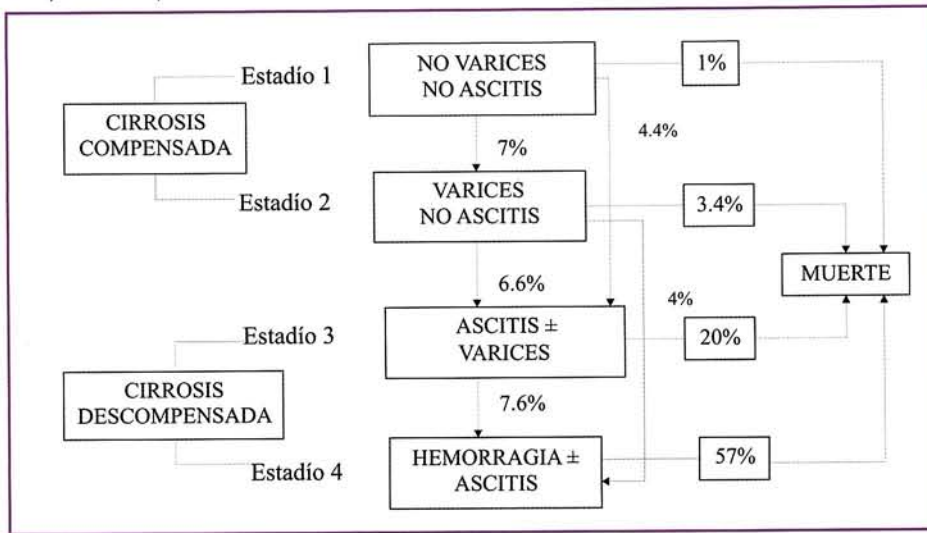
### El aporte de la revisión sistemática de estudios clínicos: Definición de 4 estadios en la HNC

La primera gran distinción clínica referida a la HNC se estableció entre *Cirrosis compensada* y *descompensada*. El desarrollo de ascitis, hemorragia variceal, ictericia o encefalopatía define la transición entre estas dos fases de la cirrosis, que se distinguen claramente en cuanto a la tasa de sobrevida y a la causa de muerte<sup>1,2,4,30</sup>.

La cirrosis compensada, es asintomática, su sobrevida media es de 12 años y las causas de muerte en esta fase son no-hepáticas o están relacionadas con la causa de la descompensación. En cambio, la cirrosis descompensada, es rápidamente evolutiva y tiene 2 años de expectativa de vida. En esta fase, la mortalidad se debe a causas hepáticas, particularmente a aquellas asociadas a hipertensión portal como el sangrado variceal, la insuficiencia renal, la ascitis refractaria, el síndrome hepatorenal, la sepsis (peritonitis bacteriana espontánea) y síndrome hepatopulmonar. Estas complicaciones pueden desarrollarse simultánea o sucesivamente a medida que empeora el deterioro hemodinámico<sup>33</sup>(Figura 1).

Aún cuando esta primera caracterización de la HNC identifica dos fases evolutivas claramente diferenciadas, los pacientes incluidos en estos grupos conservan cierta heterogeneidad en cuanto a pro-

**Figura 2.** Estadificación de la historia natural de la cirrosis. Impacto de las complicaciones de la hipertensión portal en el pronóstico



gresión y mortalidad. A partir de estas observaciones, D'Amico realizó el análisis retrospectivo sistemático de 118 estudios pronósticos en cirrosis<sup>33</sup>. El resultado fue una contribución mayor al conocimiento de la HNC ya que identificó 4 estadios evolutivos. Cada uno de ellos está determinado por la presencia de diferentes eventos relacionados con la hipertensión portal y tiene un pronóstico propio. Dos corresponden a pacientes con cirrosis compensada y 2 a cirrosis descompensada. Esta clasificación, en 4 estadios fue adoptada en los consensos de Hipertensión Portal en 2005 y Hemorragia Variceal en 2007<sup>34-36</sup>.

El estadio 1 se caracteriza por la ausencia de várices esofágicas y de ascitis. La mortalidad anual es baja: 1% por año, la progresión a otros estadios es de 11% por año: 7% por desarrollo de várices y 4% por desarrollo de ascitis. El estadio 2 se define por la presencia de várices esofágicas, sin ascitis y sin sangrado. En este estadio la mortalidad al año es de 3%. La progresión a otros estadios es 11% por año (7% por desarrollo de ascitis, 4% por el desarrollo de hemorragia variceal).

La presencia de ascitis caracteriza al estadio 3 y el inicio de la fase de cirrosis descompensada. La mortalidad se eleva a 20% por año, significativamente mayor que la de los dos grupos anteriores. La progresión es 8% por año por el desarrollo de hemorragia variceal. El estadio 4 se define por la hemorragia variceal. La mortalidad al año de los pacientes es de 57%. La mayoría de las muertes

ocurren dentro de las 6 semanas de la hemorragia (Figura 2).

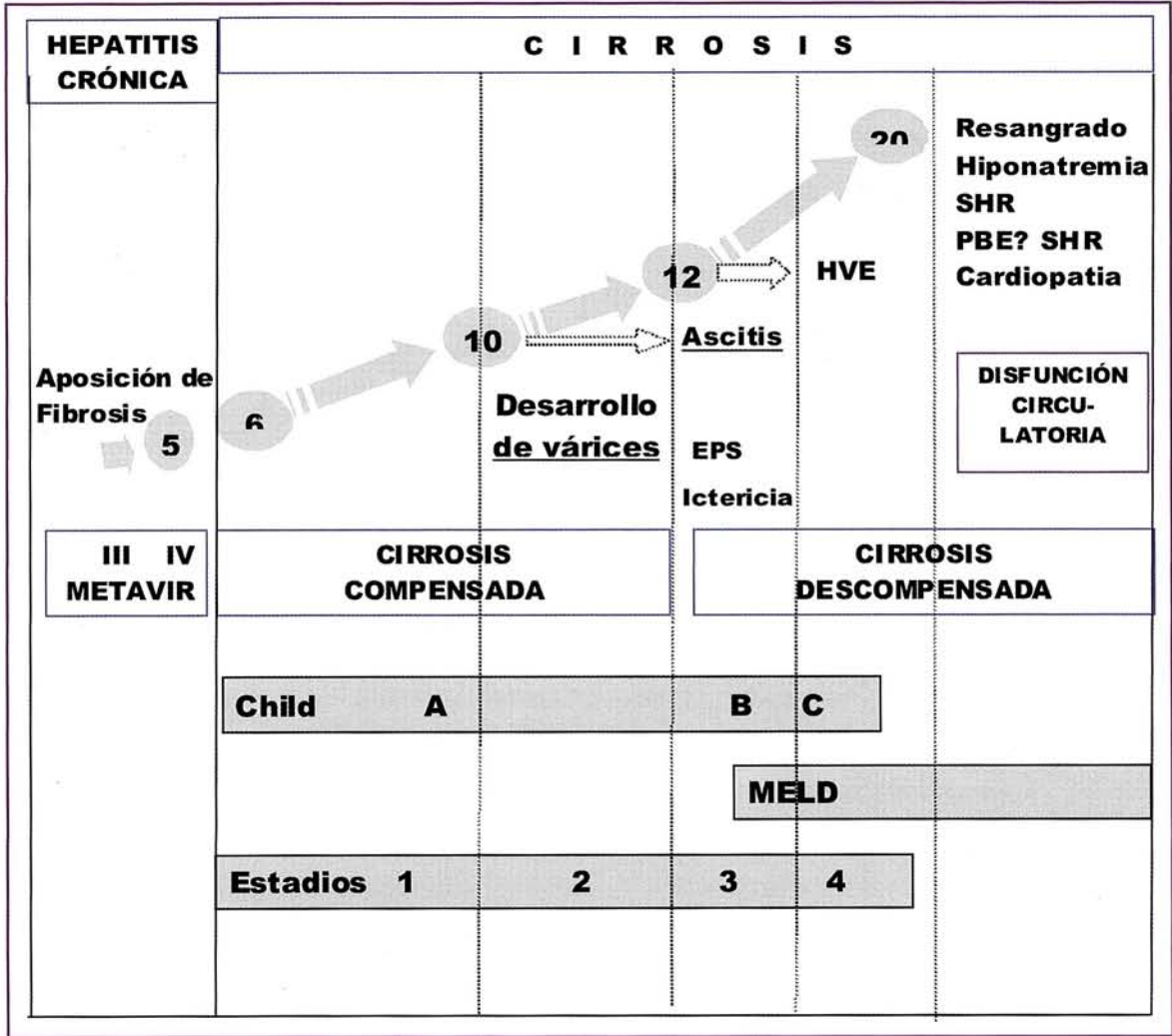
La clasificación de D'Amico refleja el extraordinario cambio en el pronóstico de 4 a 57% que produce la hemorragia variceal, y da un fundamento racional para la búsqueda sistemática de várices esofagogástricas a través del screening endoscópico y la implementación de profilaxis primaria del sangrado (farmacológica o endoscópica).

Cabe considerar que los estadios más avanzados de la cirrosis conservan aún cierta heterogeneidad respecto al pronóstico, ya que el desarrollo de complicaciones tardías tales como la infección bacteriana (i.e. peritonitis bacteriana espontánea), la ascitis refractaria, la hiponatremia, o el síndrome hepatorenal agregan un impacto pronóstico negativo en la cirrosis descompensada.

### **La presión portal en la HNC. Su valor como marcador subrogante en Hepatología.**

El GPVH es la medición más precisa y reproducible de la presión portal. Se calcula como la diferencia entre la presión suprahepática enclavada y la presión suprahepática libre obtenidas por cateterismo transyugular o de la vena femoral. El GPVH mayor de 5 mmHg indica la presencia de hipertensión portal. Fleig reporta GPVH de 10 mmHg en el estadio 1, 12 mmHg en el estadio 2, 17 mmHg en el estadio 3 y 18 mmHg en el estadio 4, lo que confirma la linealidad de la medición

**Figura 3.** Correlación entre las fases y estadios de cirrosis, presión portal, manifestaciones clínicas, scores de Child y MELD.  
 SHR: Síndrome hepatorenal; PBE: Peritonitis bacteriana espontánea; HVE: Hemorragia por vórices esofágicas. EPS: Encefalopatía portosistémica; AB y C indican las clases del score de Child-Turcotte-Pugh; MELD: Model for End-stage Liver Disease. Los números III y IV indican estadio cirrótico según la clasificación histológica de METAVIR. Los números dentro de los círculos indican la presión portal medida como gradiente de presión venoso hepático (GPVH) en mmHg. El máximo valor normal es 5 mmHg. La hipertensión portal subclínica abarca el rango de GPVH de 6 a 10, corresponde a la cirrosis compensada, Child A y Estadio 1. El GPVH > 10 mmHg corresponde a hipertensión portal clínicamente significativa, desarrollo de vórices esófago-gástricas y define al estadio 2. El GPVH > 12 mmHg coincide con la posibilidad de desarrollar ascitis, encefalopatía, hemorragia variceal, el inicio de la cirrosis descompensada y se corresponde al estadio 3 y a clases de Child intermedias. La hemorragia variceal puede desarrollarse con presiones > 12 mmHg, lo cual además define el pasaje al estadio 4. Puede corresponder a las clases B o C de Child. En las fases finales de la cirrosis las manifestaciones clínicas se asocian a la disfunción circulatoria (Síndrome hepatorenal, hiponatremia, cardiopatía cirrótica), son evaluadas por el MELD (que incluye creatinina en su fórmula). Las correlaciones con GPVH no han sido determinadas excepto por el hecho de que GPVH > 20 en el marco de la hemorragia variceal se asocia a mal pronóstico.



de la presión portal y la evolución de la cirrosis a estadios más avanzados<sup>37</sup>. El GPVH resulta un factor pronóstico preciso en diferentes escenarios. Como tal, es capaz de predecir tanto el desarrollo de un evento clínico, y por ende la transición de cirrosis compensada a descompensada, como la respuesta a determinadas maniobras terapéuticas y constituye por lo tanto un valioso marcador surrogante en Hepatología<sup>7,10,11,38,41,42</sup> (Tabla 2).

Aunque el GPVH conserva su valor pronóstico en la cirrosis descompensada, en los estadios más avanzados de la enfermedad, otros factores predictivos que consideran elementos que expresan la insuficiencia hepática y el deterioro hemodinámico sistémico, como el MELD, son mejores predictores de muerte<sup>32,33</sup>. Sin embargo, específicamente en el escenario del episodio de hemorragia variceal el GPVH demostró su utilidad en identificar pacientes con peor pronóstico que se benefician

con la aplicación precoz de tratamientos de rescate<sup>43</sup>.

### **Otros aspectos relevantes en la HNC**

Si bien el impacto de las complicaciones de la hipertensión portal en la HNC es el que ha sido mejor establecido a través de revisiones sistemáticas, resulta imprescindible considerar ciertos aspectos distintivos de importancia.

Existen otras complicaciones comunes a cualquier etiología de la cirrosis que tienen peso significativo en su evolución. El caso paradigmático es el del hepatocarcinoma. Éste puede desarrollarse en cualquier estadio de la cirrosis y su presencia implica siempre mal pronóstico. De hecho, ha sido descrito como la principal causa de muerte en diferentes estudios, aún en pacientes con cirrosis compensada<sup>44,45</sup>. La valoración del rol del hepatocarcinoma en la HNC es compleja, ya que su impacto no sólo depende, como en otras neoplasias, de la masa tumoral sino de su efecto sobre la función hepática y sobre la presión portal. Es común que el desarrollo de hepatocarcinoma sea causa de descompensación de la cirrosis. A la inversa, la función hepática y la presión portal son determinantes del manejo y por lo tanto del curso evolutivo del hepatocarcinoma.

La infección bacteriana es otra complicación de la cirrosis con peso pronóstico propio tanto cuando se presenta como complicación aislada como cuando se asocia a otro evento como la hemorragia variceal o la ascitis (peritonitis bacteriana espontánea). Es más frecuente en estadios avanzados de la cirrosis, en los que su impacto evolutivo es muy significativo<sup>46,47</sup>.

Sin cuestionar el concepto de HNC, algunas etologías de la cirrosis presentan rasgos clínicos propios. Por ejemplo, la etiología alcohólica, mostró como rasgo distintivo, que la encefalopatía hepática es la complicación con mayor predictibilidad de muerte al año (64%), y que las complicaciones no seguirían la secuencia cronológica particular que describiera D'Amico<sup>48</sup>.

Por otro lado, en los pacientes con enfermedades colestásicas el curso evolutivo de la cirrosis suele estar ligado más fuertemente con otros eventos clínicos propios de la enfermedad de base. Tal es el caso de la cirrosis biliar primaria o secundaria en las que la ictericia es un fuerte marcador de progresión. Esto ha motorizado la creación de scores pronósticos específicos para estas enfermedades como el score de Mayo, Asimismo, en la colangitis

esclerosante primaria, el impacto de los episodios colangíticos, las estructuras en el árbol biliar, el riesgo de colangiocarcinoma y de cáncer colónico para quienes asocian con enfermedad inflamatoria intestinal determinan una evolutividad multifactorial<sup>49,50</sup>.

### **Conclusion**

En la historia natural de la cirrosis se han caracterizado estadios evolutivos definidos por eventos clínicos estrechamente relacionados con la severidad de la hipertensión portal, principalmente ascitis y hemorragia variceal. Estos estadios difieren sustancialmente en el pronóstico. En la actualidad se han identificado marcadores pronósticos que permiten tomar tempranamente conductas de manejo que cambian la historia natural (Figura 3). El conocimiento de los estadios de la cirrosis y de los scores pronósticos, y del GPVH resultan de suma utilidad tanto en el caso individual de la práctica diaria, como en el diseño y en el análisis de estudios clínicos.

*Nuestro agradecimiento a la Sra. Patricia Delgado por su colaboración en los aspectos técnicos del trabajo*

### **Bibliografía**

1. D'Amico G, Morabito A, Pagliaro L et al. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1986;31: 468-475
2. Gines P, Quintero E, Arroyo V. Compensated cirrhosis: natural history and prognosis. *Hepatology* 1987;7: 122-128
3. Saunders J, Walters J, Davies P. A 20-year prospective study of cirrhosis. *BMJ* 1981;282:263-266
4. Garcia-Isao G, Friedman S, Iredale J, et al. Now there are many (stages) where before there was one: in search of pathophysiological classification of cirrhosis. *Hepatology* 2010 April (4);1445-9
5. Bruno S, Battezzati P, Bellati G et al. Long-term beneficial effects in sustained responders to interferon-alfa therapy for chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2001;34: 748-55
6. Villeneuve JP, Condreay LD, Willems B et al. Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000;31:207-210
7. Gines P, Cardenas A, Arroyo V, et al. Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med* 2004 350:1646-1654.
8. Arroyo V. Pathophysiology, diagnosis and treatment of ascites in cirrhosis. *Ann Hepatol* 2002; 2:72-79.
9. Turnes J, García-Pagan J, Abralde J. Pharmacological reduction of portal pressure and long-term risk of first variceal bleeding in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2006, 101:506-512
10. Triantos C, Nikolopoulou V, Burroughs A. Review article: the therapeutic and prognostic benefit of portal venous reduction in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28: 943-952
11. Abralde 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

12. 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
13. Colombato L. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in the management of portal hypertension. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41, Suppl 3:S344-351.
14. Ishak K, Baptista L, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995; 22:696-699.
15. Poynard T, Bedossa P, Opolon P, for the OBSVIRC MCADg. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 1997; 349:825-832.
16. Nagula S, Jain D, Groszmann R, et al. Histological-hemodynamic correlation in cirrhosis- a histological classification of the severity of cirrhosis. *J Hepatol* 2006; 44:111-117.
17. 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
18. Bureau C, Metivier S, Peron JM, et al. Transient elastography accurately predicts presence of significant portal hypertension in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:1261-1268
19. Lemoine M, Katsahian S, Ziou M, et al. Liver stiffness measurement as a predictive tool of clinically significant portal hypertension in patients with compensated hepatitis C virus or alcohol-related cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:1102-1110
20. Garcia-Tsao G, Groszmann R, Fisher R, et al. Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. *Hepatology* 1985;5:419-424
21. Salerno F, Borromi G, Moser P, et al Survival and prognostic factors of cirrhotic patients with ascites: a study of 134 outpatients. *Am J Gastroenterol* 1993; 88:514-519
22. Planas R, Montoliu S, Ballesté B, et al. Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:1385-1394
23. Bosch J. Vascular deterioration in cirrhosis: the big picture. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41, Suppl 3.S247-253.
24. Tsai M. Splanchnic and systemic vasodilation: the patient. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41, Suppl 3.S266-271.
25. Cardenas A, Aroyo V. Refractory ascites. *Dig Dis* 2005;23:30-38
26. Martin LA, Guevara M, Gines P. Hyponatremia in cirrhosis: clinical features and management. *Gastroenterol Clin Biol* 2006; 30: 1144-1151
27. Angeli P, Merkel C. Pathogenesis and management of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2008; Suppl 1:S93-103.
28. Wong F, Bernardi M, Balk R, et al. Sepsis in cirrhosis: report on the 7th Meeting of the International Ascites Club. *Gut* 2005; 54:718-725
29. Child C and Turcotte J. Surgery and portal hypertension in Child C The liver and portal hypertension. Philadelphia: Editor. WB Saunders Co., 1964:50.
30. D'Amico G, Licata A, Pasta L et al. Prognostic indicators in cirrhosis: the role of Child classification. Overview of 93 published studies and validation in a prospective cohort of patients. *Dig Liver Dis* 2005;37:5 (29)
31. Durand F, Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD. *J Hepatol* 2005;42:S100-S107
32. Kamath P, Wiesner R, Malinchoc M et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33:464-470
33. 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; 44:217-231
34. 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; 43:167-176
35. 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
36. Zipprich A, Dollinger M, García-Tsao G et al. Prognostic indicators of survival in compensated and decompensated stages of liver cirrhosis: validation of a 4-stage classification. *J Hepatol* 2008; S2: S125
37. Fleig W. Workshop on natural history of portal hypertension. AASLD Annual meeting 2008.
38. Groszmann R, García-Tsao G, Bosch J et al. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 2005;353:2254-226
39. Ripoll C, Groszmann R, García-Tsao G et al. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;133:481-488
40. Ripoll C. Hepatic venous pressure gradient and outcomes in cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2007;41: S330-S335
41. D'Amico G, García-Pagan J, Luca A et al. Hepatic venous pressure gradient reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis: a systematic review. *Gastroenterology* 2006;131:1611-1624
42. Albillos A, Banares 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
43. Moitinho E, Escorsell A, Bandi J, et al. Prognostic value of early measurements of portal pressure in acute variceal bleeding. *Gastroenterology* 1999; 117:626-631
44. Forner A, Ayuso C, Real I, et al. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Med Clin* 2009;132:272-286
45. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: a 17-years cohort study of 214 patients. *Hepatology* 2006;43:1303-1310.
46. Garcia-Tsao G. Bacterial infections in cirrhosis: treatment and prophylaxis. *J Hepatol* 2005;42:S(1):S85-92
47. Dionigi M, Vemala V, Patch DW, et al. Bacterial infections in cirrhosis are associated with a poor prognosis that is not reflected by MELD and UKELD scores. *J hepato* 2010;52:S71.40- 41
48. Jepsen P, Ott P, Andersen PK, et al. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. *Hepatology* 2010; 51:1675-1682.
49. Wiesner R, Porayko M, Dickson E, et al. Selection and timing of liver transplantation in primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1992;16:1290-1299
50. Wiesner R, Porayko M, Hay J, et al. Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis: impact of risk factors on outcome. *Liver Transpl Surg* 1996; 2 Suppl 1: 99-108

