



## HÍGADO

# Complicaciones de la cirrosis hepática: ascitis, encefalopatía y estado nutricional

A. Torre

Unidad de Hepatología y Trasplante hepático. Departamento de Gastroenterología.  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Recibido el 24 de mayo de 2017; aceptado el 14 de junio de 2017

## Introducción

Los avances en el entendimiento de la fisiopatología de la ascitis y la encefalopatía nos han llevado a tener nuevas opciones terapéuticas para el paciente con cirrosis hepática. Sabemos que para el año 2020 habrá 1,496,000 pacientes cirróticos y hacia 2050 la cifra alcanzará 1,866,000,<sup>1</sup> por lo que el manejo adecuado y la prevención de sus complicaciones serán prioritarios en esta población. En la siguiente revisión abarcaremos los trabajos presentados en el Congreso Americano de Hepatología de 2016 (AASLD), el Congreso Europeo de Hígado 2017 (EASLD) y la Semana Americana de Gastroenterología 2017 (AGA).

## Fisiopatología

Se asume que los pacientes trasplantados con encefalopatía hepática (EH) tienen recobro de la función cognitiva; sin embargo, este recobro es incompleto en algunos grupos. Es probable que la microbiota pretrasplante, especialmente el *phylum* Proteobacteria (que incluye *Escherichia* y *Klebsiella*), esté relacionada con este pobre pronóstico. No obstante, la asociación con los cambios postrasplante en el recobro cognitivo es incierto. Ante esto, Bajaj y colaboradores buscaron

determinar las alteraciones en la microflora intestinal asociadas con recobro cognitivo posterior al trasplante hepático. Todos los pacientes cirróticos en lista de espera para trasplante fueron seguidos por 6 meses después del trasplante; se estudiaron aquellos postrasplante sin infección y con inmunosupresión estable. En la visita basal y a los 6 meses se obtuvieron muestras de materia fecal que se procesaron por medio de pirosecuenciación, mientras que la esfera cognitiva se evaluó con Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES; rango -15 a +4, puntaje positivo mejor cognición). Se realizó análisis de PHES y microbiota a nivel de *phylum* y diversidad microbiológica. El deterioro cognitivo se definió como PHES sin cambio o con empeoramiento, mientras que un incremento en PHES se consideró mejora.

Se mostraron los resultados de 45 pacientes (edad  $56 \pm 7$  años, 32 hombres, 58% VHC, MELD  $26 \pm 8$ ); 32 tenía rifaximina y 25 lactulosa. Después del trasplante dos pacientes mostraron rechazo, cuatro infecciones y cuatro manipulación de la vía biliar. Hubo mejora importante en el PHES (pre  $-5.9 \pm 5.7$  vs. pos  $-1.7 \pm 3.1$ ,  $p = 0.001$ ); 29% ( $n = 13$ ) de los pacientes no mejoraron en dicha prueba tras al trasplante. En estos, Proteobacteria se confirmó en abundancia pre y postrasplante, y fue mayor que en los sujetos con mejoría cognitiva (23% vs. 0.1%,  $p = 0.01$ ). La delta de PHES se correlacionó

Correspondencia de Autor: Cincinnati 81-807, Col. Nochebuena, Benito Juárez, Ciudad de México, México. C. P. 03720. Teléfono: 2652-5025.  
Correo electrónico: detoal@yahoo.com (A. Torre)

negativamente con la delta de Proteobacteria ( $r = -0.5$ ,  $p = 0.05$ ).

Los autores concluyen que la mayoría de los pacientes experimenta mejora cognitiva después del trasplante hepático. En los que no la presentan hay un incremento de Proteobacteria que se correlaciona de forma negativa con la cognición.<sup>2</sup>

## Riesgo de encefalopatía

El grupo del Matei presentó un trabajo sumamente interesante. Buscó en los pacientes cirróticos la relación existente entre uso de inhibidores de bomba de protones (IBP) y EH con base en la posible disbiosis intestinal secundaria al uso de IBP por sobrepoblación bacteriana. Se evaluaron los pacientes hospitalizados en un periodo de 18 meses (enero de 2015 a junio de 2016), los cuales fueron divididos en dos grupos de acuerdo con la presencia o no de EH. Se evaluó la asociación entre EH y el uso de IBP, sangrado de tubo digestivo alto, peritonitis bacteriana espontánea (PBE), síndrome hepato-renal (SHR), hepatocarcinoma (HCC), volumen de ascitis y puntaje MELD. La historia de uso de IBP se definió por la administración de 40 mg/día, por un mínimo de 2 semanas durante los últimos 3 meses.

Se incluyeron 763 pacientes con cirrosis y ascitis con edad promedio de 60.4 años (mínimo 17 años, máximo 91 años), 63.3% de hombres, 57.1% con EH, 24.1% de los cuales recibía IBP. Al comparar a pacientes con EH y sin ella se observaron las siguientes diferencias: historia de uso de IBP 28.7% vs. 19.3% ( $p < 0.001$ ), sangrado de tubo digestivo alto 23.2% vs. 18.3% ( $p = 0.128$ ), PBE 16.1% vs. 4.6% ( $p < 0.001$ ), SHR 6.2% vs. 0.9% ( $p < 0.001$ ), HCC 14.2% vs. 16.2% ( $p = 0.511$ ), volumen de ascitis 46.8% vs. 24.8% ( $p < 0.001$ ) y MELD  $\geq 17$  puntos 44.3% vs. 24.2% ( $p < 0.001$ ).

Al introducir las variables al análisis multivariado, cinco factores se identificaron como riesgo incrementado de EH: historia de uso de IBP (OR = 1.66, IC 95% 1.16-2.39,  $p = 0.006$ ), PBE (OR = 1.88, IC 95% 1.00-3.53,  $p = 0.047$ ), SHR (OR = 4.55, IC 95% 1.32-15.65,  $p = 0.016$ ), volumen de ascitis (OR = 2.14, IC 95% 1.53-3.01,  $p < 0.001$ ) y MELD  $\geq 17$  puntos (OR = 2.00, IC 95% 1.44-2.79,  $p < 0.001$ ).

Los autores concluyen que el antecedente de uso de IBP se encuentra en 24.1% de los pacientes con cirrosis y ascitis, y que representa un riesgo independiente para el desarrollo de EH conjuntamente con PBE, SHR, sangrado de tubo digestivo, volumen de ascitis y puntaje MELD  $\geq 17$  puntos.<sup>3</sup>

## Severidad de la encefalopatía

Trabajo por demás interesante el presentado por Cots y colaboradores; en él trataron de establecer el impacto del paciente sin recobro total de la encefalopatía o bien el tiempo que se mantiene con EH grado 2 o más antes del recobro. Se analizaron 245 pacientes cirróticos hospitalizados con EH grado  $\geq 2$ , o quienes presentaban EH después de sangrado de tubo digestivo, y su relación con el tiempo de EH y la supervivencia (SV) libre de trasplante a 28, 90 y 365 días.

Los resultados fueron los siguientes: el tiempo medio de la EH fue 48 horas (24-96 horas). Los pacientes con tiempo de EH superior a 48 horas ( $n = 89$ ) mostraron una menor SV libre de trasplante a 28 días (88.9% vs. 67.2%,  $p < 0.0001$ ), 90 días (73.8 vs. 48.7%,  $p < 0.0001$ ) y 365 días (53.2% vs.

30.3%,  $p < 0.0001$ ) cuando se comparaban con pacientes con menores tiempos de EH ( $\leq 48$  horas) ( $n = 156$ ). Los rangos de SV fueron diferentes en aquellos pacientes con EH  $> 48$  horas y MELD  $> 15$ . El tiempo de EH fue un factor de riesgo independiente para mortalidad a 28 días, 2.59 (1.39-4.84); 90 días, 1.98 (1.28-3.1); y 365 días, 1.5 (1.08-2.19).

Se concluye que el tiempo de la EH prolongado y la severidad de la misma impactan en la SV libre de trasplante y en la mortalidad del paciente cirrótico.<sup>4</sup>

## Predicción de tipos de encefalopatía

Una pregunta frecuente en la clínica es la predicción de la reserva hepática de acuerdo con el desarrollo de EH. Ante ello, Ampuero y colaboradores evaluaron la carga de glutamina oral como predictor de los diferentes tipos de EH (overt: manifiesta y covert: oculta). Estudiaron a 227 pacientes con carga oral de glutamina (COG, ingesta de 10 g de glutamina) con medición posterior de niveles de amonio basal y a la hora, después de lo cual se calculó el delta amonio. El análisis por medio de curva ROC confirmó que un amonio  $\geq 78$  mcg/dL y un delta  $\geq 33$  mcg/dL eran compatibles con metabolismo alterado del amonio. Los pacientes fueron seguidos por 6 años para evaluar EH manifiesta, trasplante o muerte.

Los resultados fueron los siguientes: se detectó EH en 30.6% (91/297), THO en 13.5% (40/297) y 30% (89/297) falleció. El metabolismo basal del amonio ( $\geq 78$  mcg/dL) estuvo alterado en 40.7% (120/295), delta alterado ( $\geq 33$  mcg/dL) en 60% (173/289) y ambos en 31% (92/297). La EH se relacionó con alteración en el amonio: 40% (48/120) vs. 25% (43/175), log-rank 19.462 ( $p = 0.0001$ ), y aumento del delta amonio: 39% (68/173) vs. 17%, log-rank 28.862 ( $p = 0.0001$ ). Los pacientes con ambas alteraciones, basal y delta, mostraron mayor EH manifiesta (42%, 39/92) vs. solo un parámetro alterado (33%, 35/106) o ambos normales (15%, 14/91) (log-rank 36.272;  $p = 0.0001$ ).

El análisis multivariado reveló que metabolismo alterado del amonio (HR 1.82, IC 95% 1.24-2.66,  $p = 0.002$ ), edad y albúmina son variables independientes asociadas con EH manifiesta. Los pacientes sin alteración en el metabolismo del amonio tenían mejor función hepática y no resistencia a la insulina comparados con los que desarrollaron EH en relación con amonio basal alterado o delta amonio alterado. Los pacientes con ambas alteraciones en el metabolismo del amonio, comparados con una alteración vs. aquellos pacientes sin alteración presentaron: MELD 14 vs. 11 vs. 9,  $p = 0.001$ ; BT 2.7 vs. 1.6 vs. 1.5,  $p = 0.008$ , insulina 11 vs. 14 vs. 21,  $p = 0.05$ , albúmina 3.3 vs. 3.7 vs. 3.9,  $p = 0.011$ .

Se concluye que la COG identifica a los pacientes en riesgo de EH manifiesta. Sin embargo, la COG confirma dos tipos de EH dependiendo del balance entre la disfunción hepática y la inflamación sistémica: un grupo lo conforman los pacientes que desarrollan EH sin alteración en el metabolismo del amonio, los cuales muestran mayor inflamación y resistencia a la insulina, y el segundo está francamente asociado con el metabolismo alterado del amonio.<sup>5</sup>

## Ascitis

Recientemente se encontraron biomarcadores que se relacionan con la probabilidad de descompensación en los pacientes

cirróticos. Ante esto, Agiosotelli y colaboradores confirmaron el rol de la beta defensina-1 para predecir la descompensación en los pacientes con cirrosis. Es bien sabido que las defensas son péptidos antimicrobianos naturales que están involucrados en los mecanismos de defensa de las membranas mucosas, lo cual lleva a protección contra la traslocación bacteriana (TB). De estas defensas, la defensina beta 1 (hBD-1) se expresa en el epitelio de múltiples tejidos, incluido el tracto digestivo. En el presente estudio se determinaron los niveles de hBD-1 en diferentes escenarios de pacientes cirróticos descompensados. Adicionalmente se evaluó la asociación entre hBD-1 y la mortalidad a 30 días.

Se evaluaron 88 pacientes con cirrosis descompensada y se dividieron en tres grupos: grupo 1 (n = 18: con ACLF), grupo 2 (n = 33: con descompensación aguda) y grupo 3 (n = 37: sin evento agudo). Los niveles de hBD-1 se evaluaron en suero (n = 88) y líquido de ascitis (n = 49), y en 15 pacientes sanos del grupo control.

Los niveles de hBD-1 estuvieron elevados en los 88 pacientes con cirrosis descompensada comparados contra los pacientes control ( $p = 0.005$ ), así como en el grupo 1 o 2 vs. grupo 3 ( $p = 0.002$  y  $p = 0.024$ , respectivamente). Las concentraciones de hBD-1 fueron mayores en suero que en líquido de ascitis ( $p < 0.001$ ). Los niveles séricos de hBD-1 mostraron adecuada correlación con los niveles de procalcitonina ( $r = 0.522$ ,  $p < 0.001$ ), pero no con la proteína C reactiva (PCR) ( $r = 0.234$ ).

En la curva ROC el valor de corte de 8.64 ng/mL se asoció con mayor mortalidad, con sensibilidad de 84% y especificidad de 62.5%, VPP de 28.1% y VPN de 95.9%. En el grupo 1 ACLF, un nivel de corte de 15.62 ng/mL fue el más adecuado para predecir mortalidad, con sensibilidad de 85.7%, especificidad de 81.8%, VPP de 44.9% y VPN de 97.1%. En el grupo 2, niveles superiores de 8.64 ng/mL presentaron un pobre pronóstico comparado con los pacientes con niveles < 8.64 ng/mL (log-rank  $p = 0.001$ ).

En el análisis multivariado, nivel elevado de hBD-1 ( $p = 0.029$ ), PCR ( $p = 0.045$ ), presencia de ACLF ( $p = 0.025$ ) e infección confirmada ( $p = 0.025$ ) fueron predictores de mortalidad.

Los autores concluyen que los niveles elevados de hBD-1 en suero se vinculan con respuesta inflamatoria sistémica, así como incremento de la presencia de ACLF y descompensación hepática, y también predicen la mortalidad a 28 días en pacientes con ACLF.<sup>6</sup>

Otro trabajo interesante fue el realizado por Servin y colaboradores, en el que evaluaron el papel de la glucemia descontrolada en los pacientes con ascitis y el riesgo de presentar peritonitis bacteriana espontánea (PBE). Estudiaron una cohorte de pacientes cirróticos con DM tipo 2 que fueron seguidos por 6 años (de 2010 a 2016); durante el seguimiento se evaluaron variables demográficas, clínicas, metabólicas y bioquímicas. Se incluyeron 372 pacientes con cirrosis y diabetes: 192 (51.6%) fueron hombres y la edad promedio fue de 62.5 ± 9 años; la causa principal de la cirrosis fue el alcohol, en 156 pacientes (41.9%). En referencia al puntaje Child, 133 pacientes (35.8%) fueron A, 170 (45.7%) B y 69 (18.5%) C. Los pacientes desarrollaron PBE con niveles séricos elevados de glucosa comparados contra los que no desarrollaron PBE: mediana 215 mg/dL (rango = 89-380) vs. 121 mg/dL (82-444),  $p < 0.0001$ ; con niveles mayores de HbA1c: mediana 8.3% (rango = 5.8-12.4) vs. 6.4% (5.8-12.0),

$p < 0.0001$ ; y un mayor número de hospitalizaciones/año: mediana 4 (rango = 0-8) vs. cero (0-4),  $p < 0.0001$ .

En el análisis univariado presencia de ascitis, nivel de HbA1c ≥ 8.0% y cirrosis descompensada (Child B/C) se identificaron como factores de riesgo para el desarrollo de PBE ( $p < 0.0001$ ). Mientras que en el multivariado un descontrol metabólico crónico caracterizado por niveles de HbA1c ≥ 8.0% permaneció como factor de riesgo independiente para el desarrollo de PBE (HR = 2.3, IC 95% 1.3-3.9,  $p = 0.003$ ).

Se concluye que la glucemia descontrolada es el principal factor de riesgo para el desarrollo de PBE.<sup>7</sup>

## Estado nutricional

En lo referente al estado nutricional, Margain Ruiz y colaboradores mostraron el análisis vectorial obtenido de la impedancia bioeléctrica como un método de evaluación del estado nutricional en el paciente cirrótico descompensado. Es bien conocido el impacto negativo de la desnutrición en las complicaciones de la cirrosis y también la dificultad de contar con métodos precisos para el diagnóstico de la misma, dado que la mayor parte de ellos están infravalorados por la retención hídrica y la disfunción hepática, mientras que la tomografía no es fácilmente accesible. El análisis vectorial (BIVA) es un método no costoso que evalúa la composición corporal y el estado de hidratación que emerge como una opción. Se estudió una cohorte prolectiva de pacientes cirróticos evaluando circunferencia media de brazo (CMB), grosor de tríceps (GT), índice de masa corporal ajustado a ascitis (IMCa) e impedancia bioeléctrica (BIVA). La desnutrición se definió como un vector fuera del percentil 75 en el cuadrante 4 de la gráfica de reactivancia RXc.

Se incluyeron 308 pacientes seguidos por 26.6 ± 9.8 meses. El estadio Child-Pugh fue A en 36%, B en 46% y C en 18%, con puntaje MELD promedio de 11.5 ± 4.1. Los parámetros nutricionales mostraron CMB de 23.5 ± 3.9, GT de 18.8 ± 8.4 e IMCa de 27.12 ± 5.24. La frecuencia de desnutrición fue de 14.7% para impedancia convencional, 25% para BIVA, 32% para CMB, 13% para GT y 14% para IMCa.

Los pacientes con puntajes de Child-Pugh más altos se asociaron mayormente con desnutrición y retención de líquidos; la curva de Kaplan-Meier evidenció mayor mortalidad en el grupo con desnutrición identificada por BIVA (39.7% vs. 21.4%,  $p = < 0.004$ ), sin asociar con mayor mortalidad la desnutrición establecida por CMB, GT, e IMCa. En el análisis univariado solo BIVA, Child-Pugh y puntaje MELD se relacionaron con mortalidad, mientras que en el multivariado la desnutrición establecida por BIVA permaneció como factor de riesgo independiente para mortalidad (HR = 1.68, 1.02-2.76).

Se concluye que la determinación de desnutrición por BIVA es un método objetivo para confirmar la misma, así como la sobrecarga de líquidos, y que este hallazgo es un factor de riesgo independiente para mortalidad.<sup>8</sup>

## Referencias

1. Méndez-Sánchez N, Villa AR, Chávez-Tapia N, et al. Trends in liver prevalence in Mexico from 2005 to 2050 through mortality data. *Ann Hepatol* 2005;4:52-5.

2. Bajaj JS, Fagan A, Wade J, et al. Gut microbiota are associated with impaired brain recovery after liver transplant. EASL; 2017 abril 11-15; Ámsterdam, Holanda; Sat; PS: 122: Oral.
3. Matei D, Pasca S, David A. Proton pump inhibitors increase the risk for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis and ascites. EASL; 2017 abril 11-15; Ámsterdam, Holanda; THU: 042: Poster.
4. Cots MV, Carmona I, Moreno C, et al. Time in HE in cirrhotic patients with an acute episode ( $\geq$  grade 2) determines short and long-term survival. EASL; 2017 abril 11-15; Ámsterdam, Holanda; FRI: 012: Poster.
5. Ampuero J, Gomez AG, Del Mar-Viloria M, et al. Glutamine challenge predicts risk and defines hepatic encephalopathy types. EASL; 2017 abril 11-15; Ámsterdam, Holanda; FRI: 026: Oral.
6. Agiasotelli D, Alexopoulou A, Vasillieva L, et al. High serum human beta-defensin-1 is associated with increased short-term mortality in patients with decompensated cirrhosis. EASL; 2017 abril 11-15; Ámsterdam, Holanda; THU: 013: Poster.
7. Sevin-Caamaño AI, Navarro-Estrada AE, Pérez-Hernandez JL, et al. Uncontrolled glycaemia increases the risk of developing spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis. EASL; 2017 abril 11-15; Ámsterdam, Holanda; THU: 016: Poster.
8. Ruiz-Margain A, Rodriguez RUM, Cuevas AE, et al. Bioelectrical impedance vector analysis is an objective method for nutritional assessment in patients with cirrhosis. EASL; 2017 abril 11-15; Ámsterdam, Holanda; THU: 036: Poster.