

Título: CIRROSIS HEPÁTICA COMPLICADA

Autores

Dr. Pedro E. Velbes Marquetti

Especialista de 2º Grado en Gastroenterología. Profesor Auxiliar.

Dr. Jordi Alonso Soto.

Especialista de 2º Grado en Gastroenterología. Especialista de 1er. Grado en MGI. Máster en Urgencias Médicas de la APS. Profesor e Investigador Auxiliar.

Dra. Mayra Zoa Más Martínez.

Especialista de 1er. Grado en Gastroenterología y de 1er. Grado en MGI. Instructora.

Servicio de Gastroenterología

Email: jgastro@hha.sld.cu

Introducción

La cirrosis hepática constituye el estadio final y común de un número elevado de hepatopatías crónicas de distintas etiologías. A pesar de esta diversidad original se definen, en general, como una alteración difusa de la arquitectura del hígado caracterizado por fibrosis y conversión de la arquitectura hepática normal en nódulos de regeneración estructuralmente anómalos. Estos cambios condicionan una alteración vascular interhepática y una reducción de la masa funcional, que llevan a la hipertensión portal y la insuficiencia hepática; respetando ciertas particularidades propias de cada hepatopatía, es la cirrosis hepática, por sí misma, la que marca de forma predominante, las manifestaciones y descompensaciones clínicas, las medidas terapéuticas y el pronóstico de estos pacientes.

Objetivos

- Diagnosticar y clasificar a los pacientes con sospecha de cirrosis hepática.
- Identificar las complicaciones propias de la enfermedad, así como su tratamiento oportuno.

Desarrollo

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

El diagnóstico puede ser clínico, de laboratorio, imagenológico, endoscópico e histológico, los que se complementan entre sí.

Criterios clínicos:

Antecedentes

- Patológicos personales de intervenciones quirúrgicas, transfusión de sangre o derivados, punturas, tatuajes, hepatitis por virus B o C, etilismo, ingestión de medicamentos hepatotóxicos, enfermedades autoinmune, esteatosis hepática.
- Patológicos familiares de enfermedades metabólicas por depósito de cobre o hierro, entre otras.

Síntomas

- Clínicamente puede desarrollarse sin que aparezca ningún síntoma (cirrosis compensada). Conforme la lesión progresa, aparecen dos consecuencias importantes: la insuficiencia hepática y la hipertensión portal, responsables de las principales complicaciones como ictericia, encefalopatía, ascitis y hemorragia digestiva (cirrosis descompensada).

Exploración física

- Hallamos un hígado aumentado de tamaño (en fases iniciales de la enfermedad y en algunas etiologías como la hemocromatosis o de causa vascular), normal o reducido, de bordes firmes, a veces blando. Esplenomegalia percutible o palpable. Muchos otros signos clínicos aparecen en la piel: arañas vasculares, eritema palmar, leuconiquia, acropaquia, contractura palmar de Dupuytren, calambres musculares, fetor hepático, circulación colateral.

Criterios histológicos:

- La biopsia hepática es necesaria para demostrar el diagnóstico de cirrosis.

Criterios imagenológicos y criterios básicos de laboratorio

- Ver acápite correspondiente.

Formas clínicas

- **Cirrosis hepática compensada:** el término cirrosis hepática compensada se aplica cuando la enfermedad no ha desarrollado ninguna de sus complicaciones mayores como son la ictericia, ascitis, encefalopatía hepática y hemorragia digestiva. El pronóstico es relativamente bueno, la supervivencia a los 5 años de seguimiento es 90 % de los casos.
- **Cirrosis hepática descompensada:** se reporta que el tiempo medio de presentación de la primera descompensación clínica de la enfermedad a partir de su diagnóstico es de 15 años. De este momento en adelante el pronóstico es malo y se encuentra en relación con el tipo de descompensación clínica que manifiesta y parámetros que estiman el grado de

insuficiencia hepatocelular y otros específicos en función de la descompensación clínica que se presenta. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son la ictericia, ascitis, encefalopatía hepática y hemorragia gastrointestinal.

CLASIFICACIÓN

Se puede clasificar la cirrosis de acuerdo con las características morfológicas, etiológicas y clínicas.

Clasificación morfológica

- **Cirrosis micronodular:** todos o casi todos los nódulos tienen menos de 3 mm de diámetro. Estos se hallan rodeados por septos fibrosos de manera uniforme.
- **Cirrosis macronodular:** presencia de septos y nódulos que difieren de manera considerable en tamaño, con muchos nódulos mayores de 3 mm de diámetro y que pueden alcanzar varios centímetros.
- **Cirrosis mixta:** existe aproximadamente la misma proporción de micro y macronódulos.

Clasificación etiológica

- Alcohol.
- Virus de hepatitis: virus B, C,D.
- Cirrosis biliar primaria.
- Cirrosis biliar secundaria.
- Obstáculo al drenaje venoso del hígado: insuficiencia cardíaca congestiva, pericarditis constrictiva, enfermedad venoclusiva, síndrome de Budd-Chiari.
- Fármacos.
- Enfermedad de base genética: hemocromatosis, enfermedad de Wilson, déficit de alfa-1-antitripsina, galactosemia, fructosemia, glucogenosis, alfa-betalipoproteinemia, tirosinemia, porfiria cutánea tarda, fibrosis quística del páncreas, telangiectasia hemorrágica hereditaria.
- Otras causas: exclusión del intestino delgado para el tratamiento de la obesidad mórbida, diabéticos obesos.
- Cirrosis hepática criptogenética.

Clasificación clínica

- Cirrosis hepática compensada.
- Cirrosis hepática descompensada.

Clasificación según grado de insuficiencia hepática e hipertensión portal

Puede clasificarse además según el grado de insuficiencia hepática e hipertensión portal, lo que contribuye a establecer el pronóstico según el estadio evolutivo de la enfermedad. Útil, sobre todo, para los pacientes que serán sometidos a cirugía como el trasplante hepático. La más utilizada es la clasificación de Child-Pugh.

Tabla 1. Clasificación de Child-Pugh

| | Esta | | |
|-----------------------|---------------------------|-------------------------------------|------------------------|
| | 1 (A) | 2 (B) | 3 (C) |
| Encefalopatía(grad | No | I-II | III-IV |
| Ascitis | Ausente | Leve | Pobreme |
| Bilirrubina | < 35 $\mu\text{mol/L}$ (< | 35-53 $\mu\text{mol/L}$ (2-3 mg/dl) | > 53 μmo |
| Ictericia colestásica | <71 $\mu\text{mol/L}$ | 71-119 $\mu\text{mol/L}$ | >119 $\mu\text{mol/L}$ |
| Albúmina | > 35 g/L | 28-35 g/L | < 28 |
| TP (s > control) | 1-3 s | 4-6 s | > 6 s |

Cada parámetro evaluado vale 1, 2 o 3 puntos s/estadio A, B o C respectivamente

Interpretación

Estadio o clase A: 5-6 puntos Estadio o clase B: 7-9 puntos.

Estadio o clase C: 10-15 puntos.

La probabilidad de complicaciones y un peor pronóstico se corresponden con el incremento de la puntuación.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS BÁSICAS O CONFIRMATORIAS O AMBAS

Exámenes de laboratorio

- **Hemograma y leucograma** para identificar la presencia de anemia y su cuantía, extremadamente frecuente en la cirrosis descompensada y debida a una escasa producción de médula ósea y un aumento de la destrucción periférica. Unido al conteo de plaquetas permite establecer la existencia de hiperesplenismo.
- **Las aminotransferasas** están moderadamente elevadas a predominio de la aspartatoaminotransferasa. Un valor normal no excluye el diagnóstico. En pacientes con hepatopatía crónica no alcohólica, la relación ASAT-ALAT por encima de 1, sugiere la presencia de cirrosis.
- **La gamaglutamiltransferasa** es más sensible pero menos específica que las otras enzimas hepáticas cuando se utiliza de forma aislada. Particularmente útil en la cirrosis alcohólica, cuando aparece muy elevada sugiere abuso de alcohol.
- **La fosfatasa alcalina** está elevada en 70 % de las cirrosis. Una elevación marcada puede indicar hepatocarcinoma, o sugiere cirrosis biliar primaria o colangitis esclerosante primaria.
- **Bilirrubina. Total, directa e indirecta.** Evalúa la síntesis hepática. Puede estar influida por hemólisis excesiva, alteración en los mecanismos de captación y conjugación, obstáculos al flujo biliar.

- **La concentración sérica de albúmina** suele estar reducida, el origen de la hipoalbuminemia es multifactorial (disminución de la síntesis, hemodilución, menor secreción). La hipoalbuminemia contribuye a la formación de edemas y ascitis.
- **Las globulinas séricas** están incrementadas debido a un aumento policlonal de inmunoglobulinas. La IgA se halla preferentemente incrementada en la cirrosis alcohólica. La IgG se halla preferentemente incrementada en la cirrosis criptogénica. La IgM se halla incrementada preferentemente en la cirrosis biliar primaria.
- **Coagulograma.** La coagulación está alterada debido a un descenso en la actividad de síntesis de los factores de la coagulación a nivel hepático, de la fibrinólisis, de la coagulación intravascular diseminada y de la trombocitopenia. El tiempo de protrombina es útil antes de la realización de una biopsia hepática, la que no debe realizarse si este es menor del 50 % del normal y el conteo de plaquetas si es inferior a $100\,000/\text{mm}^3$; Kaolin, INR.
- **Glicemia.** La presencia de diabetes está aumentada en los pacientes con cirrosis, se caracteriza por hiperinsulinemia e hiperglucagonemia. Puede haber hipoglucemia en la cirrosis avanzada con insuficiencia hepatocelular grave, o por una infección bacteriana, hepatocarcinoma y por consumo excesivo de alcohol.
- **Colesterol y triglicéridos.** Evalúa síntesis hepática.
- **Creatinina, ácido úrico y urea** para evaluar la función renal y la presencia de síndrome hepatorenal.

- **Dosificación de sodio en orina** de 24 h. Permite establecer las dosis efectivas de diuréticos a indicar.
- **Cituria** para detectar infecciones urinarias. Ionograma en sangre. Para detectar hiponatremia dilucional.
- **Otros exámenes de interés** desde el punto de vista etiológico:
 - Marcadores virales de las hepatitis B, C y D.
 - Búsqueda de auto anticuerpos (mitocondriales, nucleares, músculo liso, microsomales hígado-riñón, tipos 1 y 2).
 - Sideremia.
 - Concentración y saturación de transferrina.
 - Cupremia.
 - Concentración de ceruloplasmina.

- **Otros exámenes de interés** desde el punto de vista etiológico:
 - Marcadores virales de las hepatitis B, C y D.
 - Búsqueda de auto anticuerpos (mitocondriales, nucleares, músculo liso, microsomales hígado-riñón, tipos 1 y 2).
 - Sideremia.
 - Concentración y saturación de transferrina.
 - Cupremia.
 - Concentración de ceruloplasmina.
 - Excreción urinaria de cobre y determinación de alfa-1-antitripsina, alfafetoproteína para descartar el hepato- carcinoma.

Imagenología

- **Ultrasonografía Doppler:** se utiliza de manera rutinaria en la evaluación de pacientes cirróticos. Su principal indicación es la detección precoz del carcinoma hepatocelular. Un nódulo típico en la ultrasonografía asociado con una concentración de alfafetoproteína superior a 200 ng/mL es prácticamente diagnóstico de hepatocarcinoma. Además es útil para investigar el tamaño y forma del hígado, en el diagnóstico de esteatosis asociada a cirrosis, en la detección de ascitis y en la evaluación de hipertensión portal. En cuanto a la forma existe hipertrofia del lóbulo izquierdo y atrofia del lóbulo derecho y comúnmente del lóbulo de Spiegel; las márgenes del hígado pueden aparecer finamente

nodulares; la ecogenicidad del parénquima hepático está aumentada y es ligeramente irregular. Esto se relaciona con la grasa y/o la fibrosis e indica la presencia de una hepatopatía difusa (no específico de cirrosis hepática). Los signos de hipertensión portal son: aumento del diámetro de la vena porta (igual o superior a 15 mm), la presencia de venas colaterales (a la vena coronaria, la umbilical, paraumbilical y en el territorio esplénico). Permite medir la velocidad del flujo a través de la porta y la dirección de este, esplenomegalia. La vesícula biliar puede estar agrandada e hipotónica con litiasis en su interior (hasta en un 30 % de los pacientes cirróticos).

- **Tomografía computarizada:** no suele ser útil para definir la severidad de la cirrosis. Tiene dos indicaciones en el estudio de vasos hepáticos antes de un procedimiento quirúrgico, especialmente el trasplante hepático y la evaluación de la extensión de un hepatocarcinoma detectado por ultrasonografía.
- **Arteriografía:** no es habitualmente útil en el diagnóstico de cirrosis. Tiene dos indicaciones: en el estudio de los vasos hepáticos antes de un procedimiento quirúrgico, especialmente el trasplante hepático y la evaluación de la extensión de un hepatocarcinoma detectado por ultrasonografía.

Endoscopia

- **Tracto digestivo superior:** para determinar la existencia de várices, su tamaño, extensión y apariencia. El examen del estómago y duodeno es también importante para detectar gastropatía de la hipertensión portal o una úlcera asociada. Debe realizarse siempre que el diagnóstico de cirrosis se haya establecido porque cuando existen várices medianas o grandes, debe recomendarse profilaxis con betabloqueadores siempre que sea posible y porque las úlceras gástricas o duodenales a menudo son asintomáticas.

- **Laparoscopia:** muchos no la consideran necesaria para la evaluación de un paciente con cirrosis. En algunos casos puede ayudar a establecer el diagnóstico cuando la biopsia no ha contribuido a ello.

Histología–

La biopsia hepática es necesaria para demostrar el diagnóstico de cirrosis. Es sencilla, barata, generalmente de fácil aceptación por el paciente y segura. La mayoría de las muestras se toman por abordaje percutáneo lateral, frecuentemente guiada por ultrasonografía. También puede obtenerse por laparoscopia o laparotomía. La fragmentación de la muestra obtenida puede ser diagnóstica por sí misma.

RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS SEGÚN COMPLICACIONES PRESENTES

Evaluación del paciente cirrótico con ascitis

[Realizada después de 4 días de dieta hiposódica (50 mEq/día)

y sin diurético]

- Evaluación del grado de afectación hepática:
 - Hemograma completo.
 - Coagulograma completo.
 - Aminotransferasas (ASAT y ALAT).
 - Fosfatasa alcalina (FAL).
 - Gammaglutamiltransferasa (GGT).
 - Bilirrubina total, directa e indirecta.
 - Albúmina.
 - Ultrasonido-Doppler para:

- Estimar tamaño del hígado (si pequeño sugiere sobre- vida muy corta).
- Descartar patología renal o de las vías urinarias (edema del sistema urinario es un criterio diagnóstico mayor de síndrome hepatorenal).
- Descartar existencia de hepatocarcinoma (incidencia > 20 % en pacientes con ascitis).
- Descartar trombosis portal (puede contraindicar el trasplante hepático).

– Estimación semicuantitativa en grados de la ascitis:

| Clasificación | Volumen líquido ascítico |
|-----------------------------|---------------------------------|
| Ascitis de pequeño volumen* | Inferior a 3 L |
| Ascitis de moderado volumen | Entre 3 y 6 L |
| Ascitis de gran volumen | Entre 6 y 15 L |

(*) El diagnóstico puede ser clínicamente evidente pero en ocasiones es necesario el US.

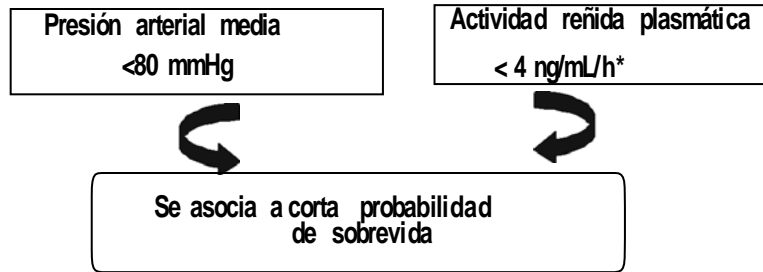
– Evaluación semicuantitativa de los edemas periféricos:

- ⌘ Edemas detectables en 1/3 inferior de ambas piernas.
- ⌘ Edemas que alcanzan las rodillas.
- ⌘ Edemas que afectan piernas y muslos y en ocasiones pared anterior del abdomen y genitales.

– Evaluación de la disfunción circulatoria

La presión arterial media (presión arterial sistólica más $1/3$ de la diferencia entre presión sistólica y diastólica) es tan sensible como la medición de la actividad renina plasmática en estimar la intensidad de la disfunción circulatoria; ambas son fundamentales en la evaluación del estado circulatorio.

La existencia de una presión arterial media inferior a 80 mm Hg o de una actividad de renina plasmática superior a 4 ng/mL/h (nivel superior de normalidad en indicadores sanos en dieta hiposódica) se asocia a una corta probabilidad de sobrevida. Ver esquema:



(*) Nivel superior de normalidad en indicadores sanos en dieta hiposódica.

– Evaluación de la función renal:

⌘ Ionograma en plasma (se considera hiponatremia cuando la concentración de sodio es igual o menor que 130 mEq/L).

⌘ Concentración plasmática de creatinina (se diagnostica síndrome hepatorenal cuando la creatinina es igual o mayor que 1,5 mg/dl o 130 micromoles/L).

⌘ Concentración plasmática de nitrógeno ureico (BUN).

Niveles superiores a 25 mg/dl indica un deterioro importante de la hemodinámica renal.

⌘ Volumen urinario de 24 h, ionograma, concentración de proteínas en una muestra de este volumen.

⌘ Sedimento de orina en muestras recientes.

⌘ Capacidad renal de excretar agua tras una sobrecarga: Se administrará por vía IV 20 mL/kg de peso corporal de solución de glucosa 5 % durante 45 min. Luego de esperar 15 min se recolecta la orina emitida durante 90 min.

La aclaración de agua libre (AAL) se calcula restando el volumen urinario (en mL/min) del de aclaración osmolar (osmolaridad urinaria x volumen de orina/osmolaridad plasmática).

$$AAL = \text{Volumen urinario (en mL/min)} - (\text{Osmolaridad urinaria} \times \frac{\text{Volumen orina}}{\text{Osmolaridad plasmática}})$$

Osmolaridad plasmática

Los pacientes con aclaración de agua libre normal (> 6 mL/min) tienen un

excelente pronóstico; los que tienen un aclaración *por debajo* de esta cifra son candidatos ideales para trasplante.

Paracentesis diagnóstica

- **Medir concentración de proteínas totales en líquido ascítico:** la mayoría de los enfermos cirróticos tienen una concentración de proteínas en líquidos ascítico inferior a 15 g/L, lo que indica una concentración relativamente elevada de factores antibacterianos como el complemento y la fibronectina y menor probabilidad de desarrollar peritonitis bacteriana espontánea. El tratamiento diurético puede asociarse a un aumento de la concentración de proteínas en el líquido ascítico.
- **Recuento celular (hematíes y células nucleadas) en líquido ascítico:** una concentración de polimorfonucleares superior a $250/\text{mm}^3$ es diagnóstica de peritonitis bacteriana espontánea, teniendo una sensibilidad de 85 % y una precisión diagnóstica de 92 %.
- **Cultivo del líquido ascítico:** inocular 10 cc del líquido en frasco de hemocultivo para gérmenes aerobios y anaerobios (lo más rápidamente posible después de la hospitalización y a la cabecera del enfermo). El examen puede ser positivo hasta 65 % de los casos y *no* es imprescindible para el diagnóstico de peritonitis bacteriana espontánea. Aproximadamente 68 % de los gérmenes aislados son bacilos gram negativos y el más frecuente es la *E. coli* (45 %), seguido de *Klebsiella* (12 %).
- La clínica de la peritonitis bacteriana espontánea es variable y requiere de un alto grado de sospecha. Los síntomas más frecuentes son dolor abdominal

(66 a 86 %) y fiebre (63 a

78 %). Puede ser asintomático (ver más adelante).

- Cuando se obtiene líquido ascítico hemático quiloso debe descartarse una enfermedad neoplásica, si bien puede tratarse de un paciente sin otras complicaciones.

Régimen higieno-dietético del cirrótico según clasificación

de Child-Pugh y en particular según grado de ascitis:

- **Cirrosis grado (A):** dieta normal. Consumos de proteínas a razón de 1,5 g/Kg. de peso/día. Se recomienda abstinencia de consumo de alcohol en todos los casos. Ejercicios físicos sin llegar al agotamiento.
- **Cirrosis grado (B):** dieta hiposódica (50 mEq/día de sodio).
Consumo de proteínas a razón de 0,5 a 1,0 g/Kg. de peso/día, preferiblemente de origen vegetal según existan o no manifestaciones de encefalopatía hepática. Abstinencia total de consumo de alcohol. Reposo relativo.
- **Cirrosis grado (C):** dieta sin sodio. Consumo de proteínas de 0,0 a 0,5 g/Kg. de peso/día preferiblemente de origen vegetal según existan o no manifestaciones de encefalopatía hepática. Reposo.

Atención específica a la ascitis de los pacientes cirróticos

Pacientes cirróticos con ascitis grado 3

- **Caracterización:** este trastorno puede provocar dolor abdominal y disnea según el grado de tensión del abdomen y se caracteriza por un aumento marcado de la actividad de renina plasmática (superior a 50 % sobre los niveles basales hasta un nivel por encima de 4 ng/mL/h a los 6 días del tratamiento); la recidiva de la ascitis es más frecuente y rápida, con acortamiento de la probabilidad de supervivencia.

- **Conducta terapéutica.**

Objetivo: mantener al paciente sin ascitis o con una mínima cantidad utilizando la menor dosis posible de diuréticos.

Paracentesis total en una sola sesión (de elección, aunque existen controversias)

- Set de paracentesis con aguja de *Kuss* modificada (trocar 17G con punta roma y orificios laterales que incluye una aguja sin luz).
- Condiciones de estricta esterilidad (bata y guantes estériles, desinfección de la piel, tallas estériles que delimitan la zona de punción).
- Anestesia local en fosa ilíaca izquierda, progresiva, por planos, hasta peritoneo.
- Introducir la aguja y el trocar a través de la piel de la zona anestesiada hasta sentir que el peritoneo ha sido perforado.
- Se extrae la aguja del interior del trocar y este se conecta, mediante un

tubo, (puede ser de venoclisis), a un frasco colector.

- El procedimiento finaliza cuando no sale líquido ascítico a pesar de movilizar el trocar dentro de la cavidad peritoneo o luego de colocar al paciente en decúbito lateral izquierdo. Entonces retirar el trocar.

Actuaciones posparacentesis

- Mantener al paciente acostado en decúbito lateral *derecho* durante 2 h.
- Administrar albúmina 20 % (frasco 50 mL): 8 g/L de ascitis extraída. La mitad de la dosis durante las 2 primeras horas después de la paracentesis y la otra mitad 6 horas más tarde. La *poligelina* (HemoC), el *dextrano-70* (Macrodex) o el *dextra- no-40* (Rheomacrodex) son menos eficaces que la albúmina en prevenir la disfunción circulatoria posparacentesis.
- Mantener dieta hiposódica (50 a 60 mEq/día).
- Administración de diuréticos para evitar la reacumulación de ascitis. La dosis ha de basarse en los niveles iniciales de actividad de renina plasmática, concentración plasmática de creatinina o nitrógeno ureico (BUN), o de ambas, y en la excreción urinaria de sodio:

| Ascitis grado 3 | | Estado | | |
|-------------------------|------------------|------------|------------|-------------|
| Actividad renina | | Normal | Elevada | Elevada |
| Excreción urinaria de | | >10 | <10 mEq/L | <10 |
| Concentración sérica | | - | Normal | ≥ 1,2 mg/dl |
| Nitrógeno ureico sérico | | - | Normal | ≥ 25 |
| Tratamiento | Espirono lactona | 200 mg/día | 100 mg/día | 200 mg/día |
| | Furosemida | - | 40 mg/día | 80 mg/día |

- Los pacientes deben reevaluarse 5 días después ajustando la dosis de diuréticos según la respuesta estimada por el peso corporal, exploración abdominal y excreciones urinarias de sodio

Pacientes con ascitis grado 2

- **Caracterización:** este trastorno puede provocar disconfort abdominal o ser asintomático y se caracteriza por aumento de volumen del abdomen debido a acumulación de líquido ascítico entre 3 y 6 L.

– **Conducta terapéutica.**

Objetivo: es el mismo que en los pacientes con ascitis grado 3: mantenerlo sin ascitis o con una mínima cantidad utilizando la menor dosis posible de diuréticos.

⌘ Pueden también ser tratados con paracentesis (técnica ya descrita).

Actuaciones posparacentesis

- Iguales a las descritas anteriormente en pacientes con ascitis grado 3.
- La administración de diuréticos (espironolactona: comprimido de 25 mg y furosemida: comprimido de 40 g) vía oral para evitar la reacumulación de ascitis. La dosis ha de basarse en los niveles iniciales de actividad de renina plasmática, concentración plasmática de creatinina o nitrógeno ureico (BUN), o ambos, y en la excreción urinaria de sodio. Es la siguiente:

| Ascitis grado 2 | | Estado | | |
|------------------------------------|------------------------------|---------------|----------------|----------------|
| | | Normal | Elevada | Elevada |
| Actividad renina plasmática | | Normal | Elevada | Elevada |
| Excreción urinaria de sodio | | > 10 mEq/L | < 10 mEq/L | < 10 mEq/L |
| Concentración sérica creatinina | | - | Normal | ≥ 1,2 mg/dL |
| Nitrógeno ureico sérico (BUN) | | - | Normal | ≥ 25 mg/dL |
| Tratamiento | Espironolactona (tab. 25 mg) | 200 mg/día | 100 mg/día | 200 mg/día |

| | | | |
|---|------------|----------------|------------|
| Furosemida (tab. 40 mg) | - | 40 mg/día | 80 mg/día |
| Si respuesta no satisfactoria al 3er. día tratamiento (pérdida de peso < 200 g/día) | | | |
| Espironolactona (tab. 25 mg) | 200 mg/día | 200 mg/día | 300 mg/día |
| Furosemida (tab. 40 mg) | 40 mg/día | 80 mg/día | 120 mg/día |
| Si no hay respuesta | | | |
| Espironolactona (tab. 25 mg) | 200 mg/día | 300-400 mg/día | 400 mg/día |
| Furosemida (tab. 40 mg) | 80 | 120-160 mg/día | 160 mg/día |

Pacientes con ascitis grado 1

- **Caracterización:** este trastorno es generalmente asintomático y se caracteriza por escaso volumen de líquido ascítico aunque a veces el diagnóstico puede ser evidente. En ocasiones se debe recurrir a la ecografía para su confirmación.
- **Conducta terapéutica.**

Objetivo: es el mismo que en los pacientes con ascitis grado 3: mantenerlo sin ascitis o con una mínima cantidad utilizando la menor dosis posible de diuréticos.

- ⌘ La administración de diuréticos para evitar la reacumulación de ascitis. La dosis ha de basarse en los niveles iniciales de actividad de renina plasmática, concentración plasmática de creatinina y/o nitrógeno ureico (BUN) y en la excreción urinaria de sodio. Es la siguiente:
- ⌘ Debe indicarse dieta hiposódica y espironolactona 100 mg/día vía oral. Si no hay respuesta se aumentará la dosis según el esquema antes indicado (ver cuadro).
- ⌘ Los casos que responden al tratamiento inicial frecuentemente se mantienen sin ascitis solo con dieta hiposódica.

| | | | |
|------------------------------------|---------------|----------------|----------------|
| Ascitis grado 1 | Estado | | |
| Actividad renina plasmática | Normal | Elevada | Elevada |

| | | | | |
|---------------------------------|-----------------|------------|------------|-------------|
| Excreción urinaria de sodio | | > 10 mEq/L | < 10 mEq/L | < 10 mEq/L |
| Concentración sérica creatinina | | - | Normal | ≈ 1,2 mg/dL |
| Nitrógeno ureico sérico (BUN) | | - | Normal | ≈ 25 mg/dL |
| Trata | Espironolactona | 100 mg/día | | |
| | | | 100 mg/día | 200 mg/día |
| | Furosemida | - | 40 mg/día | 80 mg/día |

Si la respuesta al tratamiento es excesiva (en términos de pérdida de peso):

| Ascitis | Pérdida peso | Tratamiento |
|----------------|---------------------|-------------------------------------|
| Grado 3 | > 1 kg/día | Reducir dosis según criterio médico |
| Grado 2 | > 1 kg/día | Reducir dosis según criterio médico |

Pacientes con ascitis refractaria (ascitis grado 2 o 3)

Concepto:

- Es la ascitis que no puede ser eliminada satisfactoriamente o al menos reducida al grado 1.
- Con recidiva precoz: reaparición de la ascitis grado 2 o 3 en las primeras 4 semanas tras la eliminación inicial (la reaparición de ascitis 2-3 días después del tratamiento con paracentesis en los pacientes con edemas no debe considerarse como recidiva precoz).
- No puede ser evitada mediante tratamiento médico. Incluye 2 causas:
 - ⌘ *Ascitis resistente a los diuréticos*: no puede ser eliminada satisfactoriamente o cuya recidiva precoz no puede evitarse debido a una falta de respuesta (descenso del peso corporal < 200 g/día) a la dieta hiposódica (50 mEq/día) y dosis máxima de diuréticos (160 mg/día de furosemida y 400 mg/día de espironolactona) durante una semana; la respuesta diurética se evalúa durante los últimos 4 días.
 - ⌘ *Ascitis intratable por diuréticos*: no puede ser eliminada satisfactoriamente o cuya recidiva precoz no puede evitarse debido a la aparición de complicaciones relacionadas con los diuréticos que impiden el uso de dosis efectivas

de estos; por ejemplo:

- ⑩ Encefalopatía hepática en ausencia de otros factores.
- ⑩ Insuficiencia renal inducida por diuréticos (aumento de la creatinina plasmática superior a 100 % por encima de 2 mg/dL).
- ⑩ Hiponatremia inducida por diuréticos (descenso de concentración plasmática de sodio > 10 mEq/L por debajo de 125 mEq/L).
- ⑩ Hiper o hipocalemia inducida por diuréticos (concentración plasmática de potasio superior a 6 mEq/L o descenso a un nivel inferior a 3 mEq/L) a pesar de efectuarse medidas terapéuticas para normalizar la concentración plasmática de potasio.

Tratamiento

- De elección: paracentesis terapéutica total asociada a administración IV de albúmina (8 g/L extraído de ascitis) seguida de dosis máxima toleradas de diuréticos (en caso de ascitis intratable por diuréticos).
- *Shunt* portocava intrahepático transyugular o anastomosis peritoneo venosa de LeVeen: solo en pacientes que requieran paracentesis muy frecuentes y que no toleran este procedimiento.
- Trasplante hepático.

Indicadores

Indicadores de estructura

Estándar

Recursos

humanos

Recursos materiales

| | | |
|---------------------------|--|------|
| Recursos organizativos | % personal (gastroenterólogo y personal auxiliar)entrenado en este PA previo a su aplicación | > 95 |
| | % aseguramiento instrumental y equipos médicos según el PA | > 95 |
| | % disponibilidad de los medicamentos expuestos en PA | > 95 |
| | % de los recursos para aplicación de investigaciones | > 95 |
| | % del diseño organizativo para aplicar el PA | > 95 |
| | % planilla recogida datos del PA/paciente atendido | > 95 |
| | % plantillas ingresadas en la Base de datos | 100 |
| | <hr/> | |
| | | 100 |

| Indicadores de procesos | Estándar |
|--------------------------------|-----------------|
|--------------------------------|-----------------|

| | |
|--|-------------------|
| % pacientes con cirrosis hepática descompensada con ascitis grado 2 o 3 ingresados en respuesta al diagnóstico establecido | en 3 - 5 |
| % pacientes con cirrosis hepática con estudios que permitan la evaluación y clasificación del estado clínico | d |

ías

> 90

> 95

(continuación)

| Indicadores de procesos | Estándar |
|---|-----------------|
| % pacientes en que se cumplieron la indicaciones terapéuticas s/articularidades de cada enfermo, s/propuesto en el PA | > 90 |
| % pacientes en seguimiento en consulta especializada a 15 días, 1 mes, 3 meses y cada 4 meses después del alta hospitalaria | > 90 |

| Indicadores de resultados | Estándar |
|--|-----------------|
| % cirróticos clase B de Child-Pugh con estadia hospitalaria < 10 d | 100 |
| % cirróticos clase C de Child-Pugh c/estadia hospitalaria < 12 d | 100 |
| % cirróticos clase B de Child-Pugh con sobrevida al 1er. año* | > 95 |
| % cirróticos clase B de Child-Pugh con sobrevida al 5to. año | > 75 |
| % cirróticos clase C de Child-Pugh con sobrevida al 1er. año* | > 85 |
| % cirróticos clase C de Child-Pugh c/sobrevida al 5to. año | > 50 |

(*) Se excluyen de este indicador los pacientes que presentan complicaciones iniciales que pueden reducir sensiblemente la supervivencia como los episodios hemorrágicos, aparición de peritonitis bacteriana espontánea, hepatocarcinoma y/o patologías extrahepática.

Evaluación del paciente cirrótico con encefalopatía hepática

(EH):

- La encefalopatía hepática es un síndrome caracterizado por un amplio espectro de signos y síntomas neuropsiquiátricos que aparece en pacientes con enfermedad hepática avanzada. Por tratarse de una alteración neurotransmisora, funcional, no tiene sustrato anatomopatológico concreto.
- Las sustancias nitrogenadas procedentes de la digestión intestinal alcanzan el cerebro sin la depuración que supone su paso por el hígado debido a las derivaciones portosistémica y dan lugar a los signos característicos de la EH.
- Al no existir correlación entre el grado de EH y amoniemia, venosa o arterial, se han considerado otros factores como el

aumento del tono gabaérgico por incremento del número o de la sensibilidad de los receptores de GABA/benzodiazepinas, o por la presencia en sangre de sustancias semejantes a benzodiazepinas endógenas de origen intestinal.

- Existe otra hipótesis basada en el trastorno del patrón de aminoácidos plasmáticos que aparece en los pacientes cirróticos, con aumento de los aromáticos respecto a los ramificados, lo que presupone predominado de los primeros en el paso competitivo al cerebro, con formación de “neurotransmisiones falsas”, que darían lugar a los signos de la EH al desplazar a los “verdaderos” formados a partir de los aminoácidos ramificados.

Áreas de afectación por EH:

- Comportamiento.
- Carácter.
- Inteligencia.
- Neuromotricidad.
- Nivel de conciencia.

Formas de EH:

- **Aguda:** sin factores desencadenantes, en relación directa con intenso deterioro de la función hepática.
- **Crónica recurrente:** secundaria a:
 - ⌘ Hemorragia digestiva.
 - ⌘ Sepsis.
 - ⌘ Alteraciones electrolíticas.
 - ⌘ Renales.
 - ⌘ Uso de sedantes.
 - ⌘ Incremento de ingestión de proteínas.
 - ⌘ Estreñimiento.
 - ⌘ Intervenciones quirúrgicas.En estos casos no existen alteraciones encefalopatías entre los episodios determinados por dichos factores.
- **Crónica permanente:** la intensidad del cuadro clínico experimenta oscilaciones sin que llegue a resolverse en ningún momento.

- **Subclínica o latente:** detección de déficit neuropsicológicos en pacientes sin alteraciones en la exploración neurológica rutinaria.

Diagnóstico

- Alteraciones del estado mental:
 - ⌘ Confusión leve, euforia o ansiedad, disminución de la atención, bradipsiquia, alteración del ritmo del sueño.
 - ⌘ Letargia o apatía, alteración de la personalidad y comportamiento inadecuado, desorientación intermitente en tiempo y espacio.
 - ⌘ Estupor con respuesta a estímulos verbales. Incapacidad para las tareas mentales, desorientación temporoespacial, confusión, amnesia e intenso trastorno del lenguaje.
 - ⌘ Coma de profundidad variable.
- Asterixis: signos no específicos de EH pero el más relevante de la alteración neuromotriz y puede estar ausente en las fases avanzadas de la EH.
- Fetor hepático: incrementante, difícil de definir, no forma parte de los signos mayores.
- Trazados electrofisiológicos: EEG que muestra enlentecimiento y su intensidad se relaciona con los estadios clínicos. Alargamiento de latencias y modificaciones en las ondas de los potenciales evocados.

Tratamiento

- **Dieta:** inicialmente hipoproteica (0,5 g/kg/día) y aporte calórico suficiente mediante carbohidratos y lípidos si no se resuelve el cuadro en 24-48 h, de modo que para que el paciente tolere 0,8-1 g de proteína/kg/día es necesario recurrir a la administración de soluciones de aminoácidos enriquecidos en ramificados, complementándolo con hidratos de carbono y eventualmente lípidos. Deben corregirse el déficit vitamínico.
Los requerimientos energéticos varían entre 28 y 40 Kcal/kg/día según el estado metabólico del paciente; para ello se admi-

nistra una parte como suero glucosado (glucosa 5 g/kg/día; límites 2-7 g) aumentando progresivamente la cantidad inicial y vigilando la aparición de hiperglicemia que deberá ser corregida con insulina rápida (1 U por cada 10 g de glucosa, ajustando la dosis según la evolución del caso). Las proteínas, según el cálculo citado antes, se suministran mediante preparados comerciales ricos en aminoácidos ramificados, preferentemente por vía oral o enteral; solamente se utilizará la vía IV cuando no sean posibles las anteriores; de mantenerse la necesidad de este aparte parenteral, se indicará nutrición parenteral total. Cuando se haya resuelto el episodio, se reinicia la alimentación oral habitual según la tolerancia. Pueden emplearse preparados de origen vegetal (40-80 g de proteína/día) para complementar un aporte reducido con las de origen animal o en sustitución de estas. Excepcionalmente se indicará dieta sin proteínas. Mantener hasta la desaparición de síntomas neurológicos.

- **Lactulosa** (sol. oral 10 g/sobre de 15 mL y solución oral 0,67g/mL IV con 200 mL y de 800 mL). Dosis inicial: 60-80 g repartidas en 3-4 tomas por vía oral o mediante sonda. Si las condiciones del enfermo no permiten esa vía se preparan enemas con 200 g de lactosa en 700 mL de agua para aplicarlos cada 8-12 h, con sonda de balón para aumentar el tiempo de retención. Ambas vías pueden asociarse si se trata de EH avanzada o con hemorragia digestiva. Puede utilizarse también en sustitución de la lactosa:

Lactitol a **dosis** de 0,5-0,7g/kg/día (sobre con 10 g) vía oral en 3-4 tomas o en enemas.

La clasificación de cualquiera de los dos productos debe ajustarse para que el enfermo tenga 2-3 defecaciones pastosas al día, evitando la diarrea y debe mantenerse la medicación hasta que se compruebe tolerancia a una dieta proteica suficiente.

- **Benzoato sódico**: actúa sobre el amoníaco extraintestinal dando lugar al ácido hipúrico que se elimina por la orina

(vía alternativa para el aclaración del amonio; elude el ciclo de la urea y es tan efectiva como la lactulosa y sin efectos colaterales.

Puede utilizarse también:

- **1-ornitina-1-aspartato**: reduce la amoniemia incrementando la síntesis de área.
- **Glutamina**: dosis 18 g/día/oral en 3 tomas.
Estos productos están especialmente indicados en la EH crónica permanente.
- **Flumazenil** (sol. iny. 0,1 mg/MI IV. con 5 mL; 10): antagonista de los receptores GABA/benzodiacepina. Solo debe emplearse en casos precipitados por la toma de benzodiacepinas. Dosis: 0,5-1 mg, vía IV, seguido de perfusión continua si respuesta positiva.
- **Antibióticos de escasa absorción**: los beneficios del tratamiento son actualmente discutidos. Se han empleado *neomicina* o *paramomicina* (2-4 g/día en 2-4 tomas), *vancomicina*, *ampicilina*, *rifampicina*, etc. Aunque su absorción es limitada pueden provocar efectos colaterales y no es recomendable su uso prolongado.
- **Trasplante hepático**: recomendado en caso de cirrosis avanzada con encefalopatía crónica.

Factores precipitantes de encefalopatía y su tratamiento:

- Hemorragia digestiva alta: reposición de la volemia y de los hematíes; aspiración de sangre del estómago y limpieza del intestino.
- Infecciones bacterianas: antibióticos según tipo de infección.
- Alteraciones hidroelectrolíticas (corregir hipocalemia, hiponatremia, acidosis).
- Exceso de proteínas de la dieta: reducción de las mismas (20 g/día) y aumentando paulatinamente el aporte según tolerancia.
- Estreñimiento: enemas de limpieza.
- Administración de sedantes: antagonistas específicos si existen; por ejemplo, flumazenil.

EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS

Recuperación del paciente según estadio de Child-Pugh y grado de encefalopatía hepática.

| Indicadores de resultados | Estándar (%) |
|---|--------------|
| % pacientes cirróticos clase B de Child-Pugh con encefalopatía grado I con recuperación antes de los 5 días | > 95 |
| % pacientes cirróticos clase B de Child-Pugh con encefalopatía grado II con recuperación antes de los 6 días | > 95 |
| % pacientes cirróticos clase C de Child-Pugh con encefalopatía grado III con recuperación antes de los 8 días | > 90 |
| % pacientes cirróticos clase C de Child-Pugh con encefalopatía grado IV con recuperación antes de los 9 días | > 90 |
| % cirróticos con Child-Pugh C y EH grado III y IV valorados por GMD Tx órganos abdominales para posible Tx hepático | 100 |
| % cirróticos clase C de Child-Pugh con sobrevida al 1er. año | > 50 |

Evaluación del paciente cirrótico con peritonitis bacteriana espontánea (PBE):

La PBE es la infección bacteriana del líquido ascítico en ausencia de un foco infeccioso intraabdominal. Se trata de una complicación frecuente y grave de la cirrosis hepática aunque puede presentarse también en casos con:

- Ascitis por síndrome nefrótico.
- Insuficiencia hepática fulminante.
- Carcinomatosis peritoneal.
- Insuficiencia cardíaca.

Las bacterias causantes son en la mayoría de los casos bacilos gramnegativos procedentes de la flora intestinal del paciente, siendo el más frecuente *E. coli* (45 %) seguido de *Klebsiella spp.* (12 %). El paso de las bacterias desde la luz intestinal hacia el líquido ascítico a través de los ganglios linfáticos mesentéricos se conoce como *translocación bacteriana*, hecho relacionado

con la patogenia de la PBE basada fundamentalmente en alteraciones en los mecanismos de defensa antimicrobiana:

- Sobrecrecimiento bacteriano intestinal.
- Alteraciones en la membrana intestinal.
- Disminución en la actividad del sistema reticuloendotelial.
- Alteraciones en inmunidad hormonal inespecífica sérica y del líquido ascítico.

Tiene incidencia en pacientes cirróticos hospitalizados entre 10 y 30 % y de 50-60 % de los casos son de adquisición extrahospitalaria con supervivencia hospitalaria de hasta 30 % y al año, en los que sobreviven es de 30-50 %, de donde se deduce su mal pronóstico, alta mortalidad y de complicaciones como encefalopatía hepática, hemorragia digestiva o insuficiencia renal (se produce en la tercera parte de los casos y es el factor predictivo de mortalidad hospitalaria más importante).

Indicaciones de la paracentesis diagnóstica:

- Al ingreso en el hospital.
- Signos de infección peritoneal (dolor abdominal, vómitos, diarreas, íleo).
- Encefalopatía hepática sin causa aparente.
- Hemorragia digestiva alta.
- Antes de iniciar profilaxis antibiótica.

Diagnóstico

| | | |
|--------------------------|---|---|
| Clínico | <ul style="list-style-type: none"> • Fiebre. • Dolor abdominal. • Asintomático. • Síntomas inespecíficos: encefalopatía, deterioro función renal. | |
| Paracentesis diagnóstica | Aspectos | Resultado confirmatorio |
| | <ul style="list-style-type: none"> Polimorfonucleares Recuento de leucocitos Determinación glucosa Proteínas en sangre Determinación de LDH Cultivo* Ascitis hemorrágica | <ul style="list-style-type: none"> • > 250/mm³ con/sin cultivo (+) • > 10 000/mm³ • < 50 mg/dL • > 10 g/L • > valor del LDH del plasma • (+) 50-70 % con 1 germen* • > 10 000/ mm³ ** |

(continuación)

| | Aspectos | Resultado confirmatorio |
|-----------------------|---------------------------|---|
| Hemocultivos seriados | Positivo en 50 % de casos | • Identifica bacteria responsable si líquido ascítico (-) |

(+) Inocular 10 cc de líquido ascítico en cada frasco de hemocultivo (aerobio y anaerobio) a la cabecera del paciente. Si se utiliza sistema automatizado de lectura de los frascos el diagnóstico microbiológico es más precoz.

(*) Un cultivo con resultado polimicrobiano u hongos sugiere peritonitis secundaria.

(**) Puede deberse a punción traumática, coagulopatía severa o neoplásica (especialmente hepatocarcinoma), en este caso restar 1 neutrófilo por cada 250 eritrocitos, del recuento de neutrófilos en líquido ascítico para valoración correcta.

Variantes de PBE:

PBE propiamente dicha (PBE PD)

- Clínica de PBE.
- Recuento de polimorfonucleares \geq a 250/mm³ en líquido ascítico.
- Cultivo positivo a un solo germen.
- Ausencia de vía intraabdominal de infección.
- Debe recibir tratamiento antibiótico.

Ascitis neutrocítica con cultivos negativos (ANCN)

- Clínica de PBE.
- Recuento de polimorfonucleares \geq 250/mm³ en líquido ascítico.
- Cultivo negativo.
- Ausencia de antibioticoterapia reciente y de otras causas que justifiquen un recuento de neutrófilos moderado en líquido ascítico.
- Ausencia de una vía intraabdominal de infección.
- Debe recibir tratamiento antibiótico.

Ascitis bacteriana no neutrocítica monomicrobiana (ABNNM)*

- Ausencia o no de manifestaciones clínicas de PBE.
- Recuento de polimorfonucleares \diamond a 250/mm³ en líquido ascítico.
- Cultivo positivo a un solo germen.
- Ausencia de vía intraabdominal de infección.

(*) Esta variante se considera una colonización espontánea transitoria del líquido ascítico que suele autolimitarse sin tratamiento. Se recomienda repetir la paracentesis y solo si entonces presenta recuento de neutrófilos $>$ 250/mm³ o persiste el cultivo positivo, tratar con antibióticos. En casos sintomáticos desde el comienzo debe tratarse con antibióticos.

Nota: Pudiera encontrarse ascitis bacteriana polimicrobiana y recuento de neutrófilos menor a 250/mm³ en relación con punción accidental

de un asa intestinal durante la paracentesis; raramente evoluciona a infección del líquido ascítico, no requiere tratamiento antibiótico en la mayoría de los casos y debe repetirse la paracentesis a las 48 h para confirmar la ausencia de infección posterior.

Tratamiento

– Antibioticoterapia.

⌘ Comenzar tratamiento antibiótico empírico ante todo paciente cirrótico con diagnóstico de PBE (recuento de neutrófilos en líquidos ascítico mayor que $250/\text{mm}^3$), sin esperar el resultado de los cultivos.

⑩ *Cefotaxima* (bb. 1 g): de elección, más de 80 % de resolución de los episodios de PBE y una supervivencia hospitalaria de 70-80 %; con efectos secundarios leves y poco frecuentes. Dosis: 2 g c/12 h IV.

⑩ *Ceftriaxona* (bb.1 g): 2 g c/24 h IV.

⑩ *Cefonicid* (bb. 1 g y de 500 mg): 2 g c/12 h IV.

⑩ *Amoxicilina + Ácido clavulánico* (polvo para sol. iny. 1 g/200 mg en un bulbo) 1 bb. c/6 h IV.

⑩ *Ciprofloxacina* (200 mg x 100 mL): Dosis: 200 mg c/12 h IV.

⑩ *Ofloxacina* (comp. recub. 200 mg): Dosis: 200 mg c/12 h IV.

⌘ En pacientes con PBE no complicada (sin: *shock*, íleo, hemorragia digestiva, encefalopatía hepática grados II-IV o creatinina sérica $> 3 \text{ mg/dL}$).

⑩ *Quinolonas orales* (por ejemplo, *ofloxacina* (tab. 400 mg) 400 mg c/12 h es tan eficaz y más económico que con cefotaxima y sin efectos secundarios.

El tratamiento debe aplicarse por no menos de 5 días ni más de 15 días.

Respuesta al tratamiento:

Resolución de la PBE

– Desaparición de síntomas de infección:

⌘ Recuento de neutrófilos en líquido ascítico $< 250/\text{mm}^3$.

⌘ Cultivo negativo.

⑩ Paracentesis diagnóstica a 48 h del inicio del tratamiento.

Respuesta satisfactoria

- ⌘ Si recuento de polimorfonucleares decreció 25 % respecto al inicial.
- ⌘ Negativización del cultivo líquido ascítico.

Fallo del tratamiento

- ⌘ No mejoría clínica o empeoramiento de los síntomas a las 48 h del inicio del tratamiento.
- ⌘ No reducción significativa del conteo de polimorfonucleares en líquido ascítico en paracentesis realizada 48-72 h después del inicio del tratamiento.
- ⌘ Aislamiento de un germen no susceptible.
- ⌘ Superinfección por un germen no susceptible.
- ⌘ Efectos secundarios severos o muerte durante el tratamiento.

Expansión volumétrica con albúmina

Disminuye la incidencia de insuficiencia renal y mejora la supervivencia en pacientes cirróticos con PBE sin *shock*, hemorragia digestiva, encefalopatía III-IV, insuficiencia cardíaca, nefropatía orgánica si creatinina sérica mayor de 3 mg/dL. Los pacientes que más pueden beneficiarse del tratamiento con **albúmina** son los que tienen BUN < 30 mg/dL o bilirrubina sérica > 4 mg/dL.

Dosis: 5 g/kg de peso en 6 h el primer día; 1,0 g/kg de peso el tercer día.

Tratamiento y presentación de las complicaciones

- Detección temprana del *shock* séptico, insuficiencia renal, encefalopatía hepática hemorragia digestiva.
- Evitar estreñimiento.
- Evitar uso de diuréticos (puede inducir encefalopatía e insuficiencia renal).
- Evitar el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos.
- Evitar paracentesis evacuadora. Si fuera necesaria por disconfort abdominal o disnea, deben realizarse de escaso volumen (menor de 4 L) y acompañadas de administración de albúmina.
- Todo paciente con PBE debe ser valorado para trasplante hepático.

- Profilaxis antibiótica:
 - ⌘ Hemorragia digestiva:
 - ⑩ *Norfloxacina* (compr. 400 mg). Dosis: 400 mg c/12 h x 7 días VO.
 - ⌘ Antecedentes de PBE:
 - ⑩ *Norfloxacina* (compr. 400 mg). Dosis: 400 mg/día VO, tiempo indefinido.
 - ⌘ Ascitis y proteínas en líquido ascítico < 10 g/L: profilaxis controvertida aunque es recomendable *norfloxacina* 400 mg/día VO, en hospitalizados con insuficiencia hepática avanzada o en lista de espera de Tx hepático.

EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS

| Indicadores de resultados | Estándar (%) |
|---|--------------|
| % pacientes que sobreviven durante la hospitalización | > 30 |
| % que sobreviven a los 6 meses de seguimiento | > 30 |
| % pacientes que sobreviven al año de seguimiento | > 30 |

Hemorragia digestiva por hipertensión portal

Tratamiento hemostático

La hemorragia digestiva por rotura de várices esofágicas es la complicación principal de la hipertensión portal (HP) y constituye una de las primeras causas de muerte en los pacientes cirróticos. La probabilidad de desarrollar várices esofágicas en un cirrótico es 83 % de los casos, con una prevalencia en estudios endoscópicos de 60 %. Anualmente 20 % de los pacientes con várices presentan el primer episodio de sangrado con una mortalidad de hasta 35 % en hospitalizados y 25 % mueren antes de llegar al hospital. En general 40 % de los cirróticos fallecen a causa de várices esofágicas sangrantes. La mortalidad mayor ocurre después de la recidiva hemorrágica precoz que aparece en 30-50 % de los enfermos entre 7-10 días siguientes al control del episodio inicial. Los principales factores pronósticos en estos casos son la magnitud de la hemorragia, el grado

de complicaciones como infecciones, fracaso multiorgánico y recidiva hemorrágica precoz.

Reanimación del paciente cirrótico sangrante y medidas generales

- Hospitalización en unidad de cuidados intensivos o de sangrantes.
- Corregir hipovolemia restableciendo la presión sistólica entre 80-90 mm Hg mediante expansores plasmáticos, seguido de transfusión de concentrado de hematíes para mantener hematocrito alrededor de 30 %, hemoglobina en 10 g/dL y diuresis en 40 mL/h o más. Evitar las transfusiones excesivas.
- Colocar catéter venoso central para monitorizar la presión venosa central.
- Colocar sonda nasogástrica para valorar persistencia del sangrado y vaciar el estómago de contenido hemático lo que facilita la endoscopia y disminuye el riesgo de perforación.
- Colocar al paciente semincorporado, preferentemente en decúbito lateral izquierdo realizando intubación orotraqueal para evitar broncoaspiración en pacientes con encefalopatía o conformación grados III y IV.

Si sospecha o confirmación de broncoaspiración iniciar tratamiento antibiótico:

- Prevención de encefalopatía hepática mediante empleo de lactulosa o lactitol oral o por sonda y enemas de limpieza.
- Profilaxis de infecciones bacterianas: norfloxacina oral 400 mg c/12 h por 7 días.
- Control hemodinámico estricto con determinaciones de los gases sanguíneos u oximetría indirecta y radiografías de tórax, frecuentes para vigilancia de la función de los órganos vitales basada en mantener perfusión y oxigenación hística adecuada.
- Mantener la función renal (400 mL/h) y corregir el desequilibrio electrolítico mediante restitución adecuada de líquidos. Evitar uso de soluciones salinas y fármacos nefrotóxicos. Si diuresis inferior a 20 mL/h pensar en desarrollo inminente de insuficiencia renal.

- Si el paciente presenta ascitis tensa que comprometa la respiración valorar realizar paracentesis de unos 2-3 L.
- Realizar endoscopia urgente dentro de las primeras 6 horas cuando el enfermo esté hemodinámicamente estable para el diagnóstico de la lesión sangrante que, en la mayoría de los casos (75 %), se debe a várices esófago-gástricas, gastropatía hipertensiva, lesiones pépticas y erosiones gástricas (el diagnóstico y manejo endoscópico terapéutico se abordan en otro capítulo).
- Reiniciar la alimentación oral después de 24 h sin sangrado.

Tratamiento farmacológico del paciente cirrótico sangrante

Ante la sospecha de hemorragia por várices el tratamiento con fármacos reactivos debe incorporarse lo más pronto posible, incluso antes de la endoscopia diagnóstica, ya que han demostrado conseguir el control del sangrado en 75 a 90 % de los casos, sin casi efectos secundarios por vasoconstricción sistémica. Estos fármacos actúan disminuyendo el flujo sanguíneo esplénico y con ello, reducen la presión portal y la de las várices.

De elección son la *terlipresina* y la *somatostatina*. En desuso por sus efectos secundarios se encuentran la vasopresina y el octreótido. En estudios se están evaluando actualmente el *lanreótido* y el *vapreótido*, análogos de la somatostatina.

⑩ *Terlipresina* (Vial liof. 1 mg IV con 1;5). Análogo sintético de la vasopresina con actividad biológica más prolongada.

Dosis: bolos: 2 mg c/4 h hasta control de la hemorragia por 25 h.

Seguir: 1 mg c/4 h por 5 días para prevenir recidiva hemorrágica.

⑩ *Somatostatina* (polvo y disolv. para sol. para perfusión 0,25 mg IV con: 1 vial + 1 amp. y polvo y disolv. para sol. para perfusión 3 mg IV con: 1 vial + 1 amp.). Produce vasoconstricción esplénica selectiva por inhibición de péptidos vasoactivos dilatadores (reduce flujo sanguíneo portal, colateral y de la vena ácigos, así como de la presión portal).

Dosis: bolos: 250 mg. Seguir: 250-500 mg/h en infusión continua por 5 días si la endoscopia confirma hemorragia activa.

La combinación del tratamiento farmacológico y endoscópico supone actualmente la mejor opción para lograr el cese de la hemorragia y prevenir su recidiva precoz, reduciendo además las necesidades transfusionales y la tasa de fracaso terapéutico

Tratamiento mediante taponamiento esofágico

Controla transitoriamente el sangrado comprimiendo directamente el punto hemorrágico varicial. Se utilizan dos tipos de sondas de balón:

- Sengstaken-Blakemore (várices esofágicas y gástricas).
- Linton-Nachlas (várices gástricas).

Procedimiento:

- Vaciamiento previo del contenido gástrico.
- Comprobación de operatividad de la luz de la sonda y la ausencia de fugas de la sonda en los balones.
- Lubricación de la sonda e introducción por vía nasal hasta el estómago.

Sonda de Sengstaken-Blakemore:

- Se insufla el balón gástrico con 150-200 mL de aire y se tira gentilmente de la sonda hasta notar resistencia firme en la unión gastroesofágica.
- Luego se insufla el balón esofágico a una presión entre 50 y 60 mm Hg medida mediante esfigmomanómetro conectado al sistema, presión que se comprobará cada 1-2 horas.
- Se asegurará la posición de la sonda fijándola a la nariz, realizando aspiración continua del esófago y del contenido gástrico cada hora mientras dure el taponamiento.
- Si fuese necesario se comprobará la posición correcta de la sonda mediante Rx simple de abdomen.
- Generalmente sólo con el uso del balón gástrico se obtienen los resultados deseados al interrumpir el flujo sanguíneo hacia el esófago a través del plexo venoso cardial.

El balón esofágico solo debe utilizarse si fuera imprescindible y por personal experimentado.

Sonda de Linton-Nachlas:

- Posee un único balón gástrico que se insufla con 600 mL de aire y se mantiene tracción externa sobre la sonda fijándola a la nariz.
- Aunque con el taponamiento puede lograrse hasta 90 % de control de la hemorragia no debe utilizarse por más de 24 h.
- Tener en cuenta que al producir la deflación del balón la recidiva de sangrado es de casi 50 % y puede acompañarse de complicaciones como neumonía aspirativa (hasta 50 % de los casos). Por todo ello se considera un tratamiento de rescate para evitar el resangramiento en espera de tratamiento definitivo cuando la hemorragia no ha podido ser controlada con tratamiento farmacológico y/o endoscópico.

Tratamiento quirúrgico de urgencia

Solo cuando haya fracasado el tratamiento farmacológico y/o endoscópico (hasta 20 % de los casos) pues comporta un alto riesgo en pacientes con insuficiencia hepatocelular marcada. Se practica la *anastomosis portocava, mesocava*, y la *transfixión esofágica*.

Derivación portosistémica percutánea intrahepática (DPPI)

Tratamiento de rescate para controlar la hemorragia hasta valorar un trasplante hepático. Consiste en la colocación por vía transyugular de una prótesis entre la vena porta y la vena cava, realizada bajo sedación y anestesia local.

Embolización percutánea de las várices a través del cateterismo transyugular de la vena porta

Puede utilizarse como tratamiento complementario en pacientes con DPPI para el tratamiento urgente de la hemorragia aguda por várices esofagogástrica, dado el alto índice de complicaciones que comporta.

Tratamiento de las várices gástricas

Las hemorragias por várices subcardiales se tratan y responden del mismo modo que las hemorragias por várices

esofágicas y son responsables de 7 % de los sangrados en pacientes cirróticos, frecuentemente en relación a trombosis esplenoportal, por lo que en estos casos siempre debe investigarse la permeabilidad del eje esplenoportal.

Tratamiento de la gastropatía de la hipertensión portal (GHP)

La gastropatía hipertensiva portal es responsable de hemorragias agudas en aproximadamente 5 % de los pacientes cirróticos y puede ser causa de anemia severa, aun cuando no provocan episodios de sangrado agudo. Se caracteriza la GHP por marcada ectasia vascular difusa de la mucosa gástrica que tiene un flujo sanguíneo notablemente aumentado y condiciona una mucosa hiperémica y no congestiva. El tratamiento es farmacológico y cuando no exista respuesta se puede emplear DPPI o cirugía derivativa.

EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS

| Indicadores de resultados | Estándar (%) |
|---|---------------------|
| % mortalidad en hospitalizados por 1er. episodio de sangrado en cifras internacionales | < 35 |
| % mortalidad por recidiva precoz del sangrado (primeros 10 días) después del control del episodio hemorrágico inicial | < 40 |

Prevención de la hemorragia digestiva por hipertensión portal

La hipertensión portal es un síndrome clínico frecuentemente ocasionado por aumento patológico de la presión hidrostática en el territorio venoso portal. Cuando el gradiente de presión portal alcanza cifras de 12 mm Hg o superiores pueden aparecer complicaciones, por lo que este valor se considera el límite para que una hipertensión portal se exprese significativamente de forma clínica con frecuentes y graves complicaciones como hemorragia digestiva por rotura de várices esofagogástricas, gastropatía hipertensiva, ascitis, encefalopatía hepática, hipoxemia arterial, trastorno del metabolismo de los fármacos y

sustancias endógenas normalmente depuradas por el hígado, bacteriemia e hiperesplenismo.

La causa más frecuente de este síndrome es la cirrosis hepática poshepatitis y la cirrosis alcohólica; lo presentan más de 80 % de los pacientes que en el momento del diagnóstico de cirrosis ya muestran várices esofágicas en 60 % de los casos y en 90 % a los 10 años de este. La hemorragia por várices tiene una mortalidad media de 37 % y los supervivientes tienen un riesgo de recidiva hemorrágica de 70 % al año.

– **Profilaxis primaria** (prevención de la primera hemorragia en pacientes que nunca han sangrado del 70 % anual):

⌘ Debe aplicarse obligatoriamente a los enfermos con várices esofágicas grandes (mayor que 5 mm) y/o con signos rojos en su pared. Controvertido en pacientes que aún no tienen estas características.

⌘ Tratamiento farmacológico con beta-bloqueadores no cardiosselectivos que reducen el flujo sanguíneo portal y colateral, el de la vena ácigos y la presión portal y de las várices esofágicas. El riesgo de sangrado se reduce a la mitad así como el de muerte por hemorragia.

⑩ *Propranolol* (compr. de 10, 20 y 40 mg): 20 mg c/12 h, aumentando o disminuyendo la dosis a intervalos de 3-4 días, hasta conseguir disminuir la frecuencia cardíaca en 25 %, siempre que ésta no descienda por debajo de 55/min. ni la presión arterial sistólica por debajo de 90 mm Hg. En caso de mala función hepatocelular es recomendable iniciar el tratamiento a dosis menores. El efecto beneficioso del producto se limita al período de administración por lo que, una vez iniciado el tratamiento, debe mantenerse indefinidamente. A la suspensión brusca de la terapéutica puede seguir un *efecto rebote*. Hasta el momento no se dispone de ninguna alternativa válida demostrada para la profilaxis primaria en pacientes con contraindicaciones a los beta-bloqueantes.

⑩ *Nadolol* (compr. de 40 y 80 mg): Dosis total administrada suele ser la mitad. Esquema de dosificación y

objetivos iguales que con el propranolol. Dosis única diaria.

- Ⓢ 5-Mononitrato de isosorbida (compr. de 20 y 40 mg. Comprimidos retard de 50 y 60 mg): existe controversia sobre su utilidad de empleo combinado con beta-bloqueadores en la profilaxis primaria; su uso asociado no es efectivo por lo que no lo recomendamos.
- ⌘ No recomendar la ligadura endoscópica de forma rutinaria en la profilaxis primaria. Valorarse solo como alternativa en pacientes con contraindicaciones al tratamiento farmacológico.
- ⌘ El tratamiento farmacológico es de por vida.

– **Recidiva hemorrágica.**

Prevención y tratamiento farmacológico

- *Propranolol o nadolol*: dosis similar a la utilizada en prevención primaria.
- *5-mononitrato de isosorbida*: está demostrado que el efecto hipotensor portal del propranolol se potencia significativamente cuando se asocia a este producto. Carece de contraindicaciones absolutas pero no es tolerado por pacientes con marcada hipotensión basal (tensión arterial media menor que 80 mm Hg). En los primeros días es transitoria y responde al tratamiento con paracetamol. Debe retirarse si persiste la cefalea.
- Dosis: después de ajustar la dosis de beta-bloqueantes se inicia la administración de 5-mononitrato de isosorbida empezando con 20 mg/día, aumentando progresivamente hasta alcanzar la dosis de mantenimiento (40 mg dos veces al día). Las primeras dosis deben suministrarse por la noche al acostarse el enfermo, atenuándose así la aparición de efectos secundarios de los nitratos (cefalea e hipotensión ortostática) que suelen desaparecer en 3-4 días.

Contraindicaciones al propranolol:

- Pacientes asmáticos.
- Casos de EPOC grave.

- Estenosis aórtica.
- Bloqueo A-V.
- Claudicación intermitente.
- Psicosis grave.

Bradycardia sinusal y la diabetes insulina-dependiente son contraindicaciones relativas

Tratamiento endoscópico

- *Esclerosis o preferiblemente ligadura endoscópica* de várices esofágicas, en fracasos del tratamiento farmacológico o cuando haya contraindicación del mismo. El papel de asociar fármacos a técnicas endoscópicas no está claro. Este tema se abordará en otro apartado.

Técnicas derivativas

- Se emplea en caso de recidiva a pesar del tratamiento farmacológico y en endoscópico. Si el paciente tiene buena función hepatocelular indicaremos técnicas quirúrgicas derivativas y si tiene mala función hepatocelular o está en lista de espera de trasplante hepático un DPPI.

EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS

| Indicadores de resultados | Estándar (%) |
|--|---------------------|
| % de recidiva hemorrágica en cifras como las reportadas internacionalmente | < 65 |

BIBLIOGRAFÍA

- Afdhal, N. H., M. Curry (2007): Technology evaluation: a critical step in the clinical utilization of novel diagnostic tests for liver fibrosis. *J.Hepato!*; 46: 543-5.
- Angeli, P., C. Merkel (2008): Pathogenesis and management of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. *J.hepatol*; 48 (suppl 1):s 93-103.
- Bosch, J. (1998): Medical Treatment of portal hypertension. *Digestion*; 59:547- 555.
- Bruix, J. (2005): Sherman M. Management of Hepatocellular Carcinoma. AASLD practice guideline. *Hepatology*; 42(5):1208-36).

- Burroughs, A. K., D. Patch (1999): Transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Semin Liver Dis*; 19:457-473.
- Butterworth, R. F. (2000): Complications of cirrhosis Hepatic encephalopathy. *J Hepatol*; 32 (supp 1): 171-180.
- Carr, B. I., S. C. Buch, V. Kondragunta, P. Pancoska, R. A. Branch (2008): Tumor and liver determinants of prognosis in unresectable hepatocellular carcinoma: a case cohort study. *J. Gastroenterol. Hepatol*; 23 (8 Pt 1): 1259-66.
- Chen, D. S. (2010): Toward elimination and eradication of hepatitis B. *J. Gastroenterol. Hepatol*; 25: 19-25.
- Cordoba, J. (2009): [Hepatic encephalopathy today: how uncertainty perpetuates clinical inertia]. *Med Clin (Barc)*; Mar 28;132(11):425-427.
- D'Amico, G., G. Garcia-Tsao, L. Pagliaro (2006): Natural history and Prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol*; 44:217-231.
- D'Amico, G, L. Pagliaro, J. Bosch (1999): Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Semin Liver Dis*; 19:475-505.
- DeGottardi, A., T. Thevenot, L. Sparhr *et al.* (2009): Risk of complications after abdominal Paracentesis in cirrhotic patients: a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol*; 7:906-9.
- Don, C. Rockey, Stephen H. Caldwell, Zachary D. Goodman, Rendon C. Nelson and Alastair D. Smith (2009): Liver Biopsy. *Hepatology*; Vol. 49, No. 3).
- Garcia-Tsao, G. (2001): Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. Diagnosis and Management. *J Hepatol*; 17(6):397-9.
- Garcia-Tsao, G., A. J. Sanyal, N. D. Grace, W. Carey (2007): Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology*; 46:922-938.
- Garcia-Tsao, G., A. J. Sanyal, N. D. Grace, W. D. Carey (2007): Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Am J Gastroenterol*; 102:2086-2102.
- Ginés, P., J. Cabrera, M. Guevara, O. Morillas, L. Ruiz del Árbol, R. Solàe *et al.* (2004): Documento de consenso sobre el tratamiento de la ascitis, la hiponatremia dilucional y el síndrome hepatorenal en la cirrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol*; 27: 535-44.
- Gines, P., L. Tito, V. Arroyo (1998): Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology*; 94: 1493.
- Groeneweg, M., W. Moerland, U. J. Quero *et al.* (2000): Screening of subclinical hepatic encephalopathy. *J Hepatol*; 32:748-53.

- Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J Hepatol*. 2014;61:642-59
- Karino, Y., J. Toyota, H. Kumada *et al.* (2010): Efficacy and resistance of entecavir following 3 years of treatment of Japanese patients with lamivudine-refractory chronic hepatitis B. *Hepatol Int*; 4:414-22.
- Kramer, A., Ríos *et al.* (2000): Infecciones en el paciente cirrótico. *Acta Médica Gastroent Latinoamer*; 23:156-58.
- Lin, S. M., M. L. Yu, C. M. Lee *et al.* (2007): Interferon therapy in HBeAg positive chronic hepatitis reduces progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*; 46: 45-52.
- Lo, G. H., H. L. Liang, W. C. Chen, M. H. Chen, K. H. Lai, P. I. Hsu *et al.* (2007): A prospective, randomized controlled trial of transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus cyanoacrylate injection in the prevention of gastric variceal rebleeding. *Endoscopy*; 39:679-685.
- Locarnini, S. A., L. Yuen (2010): Molecular genesis of drug-resistant and vaccine-escape HBV mutants. *Antivir Ther*; 15: (3 Pt B) 451-61.
- Lok, A. S., B. J. McMahon (2007): Chronic hepatitis B. *Hepatology*; 45:507-39.
- Look, A. S. F., B. J. Mc Mahan (2007): AASLD Practice Guidelines: Chronic hepatitis B. *Hepatology*; 45:507-539.
- Management of Varices and Variceal Hemorrhage in Cirrhosis. Guadalupe Garcia-Tsao, M. D., and Jaime Bosch, M.D. *N Engl J Med* 2010; 362:823-32.
- Mangia, A., N. Minerva, D. Bacca, R. Cozzolongo, E. Agostinacchio, F. Sogari *et al.* (2009): Determinants of relapse after a short (12 weeks) course of antiviral therapy and re-treatment efficacy of a prolonged course in patients with chronic hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection. *Hepatology*; 49:358-363.
- Montoro Huguet, M., J. García Pagan (2010): "Implicaciones de la hipertensión portal en las descompensaciones de la cirrosis hepática. En *Manual de emergencias en gastroenterología y hepatología*. Cap.40 Jarpyo Editores, S.A. pp. 293-302.
- National Center for Health Statistics. National Vital Statistics Report. Chronic liver disease/cirrhosis. Acceso May 2, 2009. Disponible en: [Http://www.cdc.gov/nchs/fastats/liverdis.htm](http://www.cdc.gov/nchs/fastats/liverdis.htm)
- Norberto, L., L. Polese, U. Cillo, F. Grigoletto, A. K. Burroughs, D. Neri *et al.* (2007): A randomized study comparing ligation with propranolol for primary prophylaxis of variceal bleeding in candidates for liver transplantation. *Liver Transpl*; 13:1272-1278.
- Pinto, P. C., J. American, T. B. Reynolds (1998): Large-volume paracentesis in nonedematous patients with tense ascites: Its effect on intravascular volumen. *Hepatology*; 207.

- Plauth, M., E. Cabre, O. Riggio, M. Assis-Camilo, M. Pirlich, J. Kondrup *et al.* (2006): ESPEN guidelines on enteral nutrition: liver disease. *Clin Nutr*; 25:285-294.
- Rambaldi, A., H. H. Saconato, E. Christensen, K. Thorlund, J. Wetterslev, C. Gluud (2008): Systematic review: glucocorticosteroids for alcoholic hepatitis—a Cochrane Hepato-Biliary Group systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomized clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther*; 27:1167-1178.
- Runyon, B. A. (2016): “Ascitis and spontaneous bacterial peritonitis” En Mfieldman, B. F. Scharschmidt, MTT Sleisenger, eds. *Sleisengerd. Ferdtrans. Gastrointestinal and. Liver Disease. Pathophysiology/ Diagnosis/Management*, 10a ed, Vol 2. Philadelphia; W B Saunders Ca.; 1310-1313.
- Runyon, B. A. (2009): Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology*; 49:2087-10.
- Salá, R., M. Andrew, S. Cell, H. C. Vila, M. I. Oliver, V. Arroyo (2002): Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients treated using paracentesis or diuretics: results of a randomized study. *Hepatology*; 1:340-344 (FIS 99/0956).
- Schuppan, D., N. H. Afdhal (2008): Liver cirrhosis. *Lancet*; 371(9615):838-51.
- Seto, W. K., C. L. Lai, J.- Fung, J. Yuen, K. H. Wong, M. F. Yuen (2010): A three-year study on viral suppression and resistance profile for treatment-naïve CHB patients receiving continuous entecavir treatment. *Hepatol Int*; 4: 58.
- Stefanescu, H., M. Grigorescu, M. Lupsor, B. Procopet, A. Maniu, R. Badea (2011): Apleen stiffness measurement using fibroscan for the noninvasive assessment of esophageal varices in liver cirrhosis patients. *J Gastroenterol and Hepatol*; 26: 164-170.
- Steinter, B. C. *et al.* (2002): Complicaciones más comunes en la cirrosis hepáticas. *Rev Med Columbia*; 34:130-138.
- Tong, M. J., C. Hsien, L. Hsu, H. E. Sun, L. M. Blatt (2008): Treatment recommendations for chronic hepatitis B: an evaluation of current guidelines based on a natural history study in the United States. *Hepatology*; 48: 1070-8.
- Triantos, C. K., A. K. Burroughs (2007): Prevention of the development of varices and first portal hypertensive bleeding episode. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*; 21:31-42.
- Valla, D. C. (2009). Primary Budd-Chiari síndrome. *J Hepatol*; 50:295-203
- Wong, F., P. Gines, H. Watson; Y. Horsmans, P. Angeli, P. Gow *et al.* (2010): Effect of a selective vasopressin V2 receptor antagonist,

- satavaptan, on ascites recurrence after paracentesis in patients with cirrhosis. *J Hepatol*;53:283:290.
- Yen, Y. H., C. S. Changchien, J. H. Wang *et al.* (2009): A modified TNM-based Japan Integrated Score combined with AFP level may serve as a better staging system for early-stage predominant hepatocellular carcinoma patients. *Dig. Liver Dis*;41: 431-41.
- Yuen, M. F., K. H. Han, S. H. Um *et al.* (2010): Antiviral activity and safety of LB80380 in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B patients with lamivudine-resistant disease. *Hepatology*; 51:767-76.
- Zacca, E. (2010): Anuario estadístico de salud 2015 [Libro en Internet]. Ciudad de La Habana: Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud; [acceso 2 de diciembre de 2016]