



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



HÍGADO

Complicaciones de la cirrosis hepática: Ascitis, encefalopatía y estado nutricional

A. Torre

Departamento de Gastroenterología. División de Hepatología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Recibido el 8 de junio de 2016; aceptado el 30 de junio de 2016

Introducción

La cirrosis hepática se ha convertido en un problema de salud serio. En el 2000 era la quinta causa de muerte y, en ese momento, pasa a ser la cuarta causa de muerte en la población mexicana. Se estima que para el 2020 habrá 1,496,000 pacientes cirróticos y hacia el 2050 la cifra alcanzará los 1,866,000,¹ por lo que el manejo adecuado y la prevención de sus complicaciones será prioritario en esta población. En la siguiente revisión abarcaremos los trabajos presentados tanto en el Congreso Americano de Hepatología del 2015 (AASLD) como en el Congreso Europeo de Hígado 2016 (EASLD) y la Semana Americana de Gastroenterología 2016 (AGA).

Encefalopatía

Fisiopatología

El mejor entendimiento de la fisiopatología de la encefalopatía hepática (EH) ha llevado a importantes avances en su tratamiento y, en este año, valiosas aportaciones se presentaron en los diversos congresos.

Es conocida la presencia del gen de la glutaminasa como condicionante del desarrollo de EH a través de los estudios

del Dr. Romero Gómez en la población española. Ante esto, Goh y cols. evaluaron las variaciones microsatélites en el gen promotor de glutaminasa y la incidencia de EH en población inglesa e irlandesa. Se analizó el gen de la glutaminasa en 110 pacientes cirróticos sin episodio previo de EH manifiesta, siendo el punto primario del estudio la presencia de EH manifiesta en el tiempo. Las variaciones microsatelitales fueron divididas en tres grupos: 52 (30.1%) tenían alelo corto-corto, 94 (54.3%) alelo corto-largo y 27 (15.6%) alelo largo-largo. Durante un seguimiento de 3.1 años, 30 pacientes desarrollaron EH (17.3%), con una incidencia acumulativa del 24.4%. No hubo diferencia en las características basales entre grupos de acuerdo con la longitud del brazo del microsatélite. Cuando se someten a un análisis multivariado, la presencia del microsatélite no se correlaciona con la presencia de EH, con lo cual concluyen los autores que el gen de la glutaminasa no se relaciona con el desarrollo de EH en población inglesa-irlandesa, siendo necesario identificar otros factores genéticos asociados con la actividad de dicho gen, o bien, otros genes involucrados, lo cual abre la necesidad de reproducir dichos hallazgos en nuestra población.²

Otro avance importante es la relación de la neuroinflamación secundaria a endotoxemia y su fisiopatología en la EH.

Sharifi y cols. buscaron la relación sinérgica del amonio con la inflamación bajo la hipótesis de que los antibióticos reducen la recurrencia de la EH en el paciente cirrótico por modificaciones en la translocación bacteriana y endotoxemia. Llevaron a cabo dos estudios: El primero un modelo de cirrosis en ratón por ligadura de ducto biliar con y sin administración de antibióticos (norfloxacino). Se indujo coma y se midieron los niveles de agua cerebral, amonio y citocinas inflamatorias. El estudio 2 tuvo por objeto medir los efectos de la hiperamonemia usando acetato de amonio por 5 días en un modelo knock out de TLR4 y otro salvaje: 6 ratas control, 6 con hiperamonemia, 6 con TLR4 -/-, y 6 con TLR4 ./. + amonio. Se obtuvieron muestras plasmáticas y de tejido cerebral para la medición de citocinas y análisis astrogliar con espectroscopia.

Los resultados mostraron en el primer estudio que las ratas cirróticas con hiperamonemia, a las cuales se les administró LPS rápidamente, desarrollaron incremento en el contenido de agua cerebral, lo cual se correlacionó con un aumento en los niveles de IL-6 y factor de necrosis tumoral α ($p < 0.001$); por el contrario, el contenido de agua cerebral y los niveles de IL6 y factor de necrosis tumoral α se mostraron reducidos con $p < 0.05$ en el modelo bajo tratamiento con norfloxacino.

En el estudio 2, el grupo TLR4 -/- tuvo, significativamente, menores niveles de amonio cuando se comparó con el grupo hiperamonémico, con menores niveles de factor de necrosis tumoral e IL-6 a través de la expresión de RNAm y un aumento consecuente en glutamato y N acetil aspartato, así como disminución en los niveles de lactato. Finalmente, se evidenció un incremento en la inmunorreactividad astrogliar en las ratas hiperamonémicas a nivel del hipocampo. Por el contrario, hubo un descenso significativo en la densidad astrogliar a nivel estriado y del hipocampo del modelo TLR4 -/- con hiperamonemia.

Los autores concluyen que la interacción entre el amonio y la endotoxemia es sinérgica en la fisiopatología de la EH, y quizá sea modulada a través de la vía de TLR4, lo cual abre una nueva herramienta terapéutica en el tratamiento de la EH.³

Tratamiento

Dentro del tratamiento, un estudio interesante es el mostrado por el Dr. Hernández Rabaza y su grupo, a través del uso del sildenafil en las formas de encefalopatía hepática mínima. Se indujo cirrosis en un modelo de ratón a través de un corto circuito porto cava. Los autores establecieron mecanismos de neuroinflamación a nivel del hipocampo confirmado con mediadores inflamatorios de MAP quinasa p38, expresión de GABA membranal y receptores de glutamato. Los ratones con corto circuito mostraron incremento en la IL-1b y en el factor de necrosis tumoral α (FNT- α), así como en la fosforilación de p38 en el hipocampo. La expresión de subunidades $\alpha 1$ a nivel membranal del receptor GABA A y GluR2 del receptor ácido amino 3 hidroxil 5 metil 4 isoxazolpropiónico (receptor AMPA) se incrementó en las ratas con cortocircuito, mientras que la subunidades de GluR1 de los receptores de AMPA, y los NR1 y NR2 del receptor N-metil D-aspartato (NMDA) se encontró disminuida. Las ratas con corto circuito mostraron una reducción en el aprendizaje

espacial. El tratamiento con sildenafil normalizó los niveles de IL1b, FNT- α , fosforilación de p38 y expresión de membrana de receptores GABA A, AMPA y NMDA. Se concluye que el incremento en IL-1 altera la neurotransmisión GABA-érgica y glutamérgica en el hipocampo, mejorando el aprendizaje espacial en las ratas con EH mínima, comprobando que el sildenafil reduce la neuroinflamación y restaura el aprendizaje.⁴

Otra opción de tratamiento es la L-carnitina a través de la disminución de la citotoxicidad a nivel del astrocito generada por el amonio. Suzuki y cols. confirmaron el efecto de la L-carnitina sobre la citotoxicidad inducida en astrocitos mediante amonio. Astrocitos humanos fueron tratados con 10 mM de NH₄Cl con y sin 25 mg/mL de L-carnitina. Las células fueron lisadas y la expresión de los metabolitos del astrocito se determinó con análisis metabolómico. Se determinaron especies reactivas de oxígeno y DHL en diferentes fases del tratamiento. Los resultados mostraron diferencias en la expresión en los niveles de metabolitos entre las células tratadas con NH₄ y células control después de 4 h de tratamiento comparado con 24 h de tratamiento. En comparación con las células control, las células tratadas con NH₄ mostraron elevación en aminoácidos esenciales (leucina, isoleucina, valina), y niveles elevados de 4-3metil-2 oxovalérico, el cual tiene un papel establecido en el daño neurológico. Además, los niveles de metabolitos que se ven involucrados en el metabolismo de ácidos grasos y carbohidratos (tiamina y L-acetilcarnitina) se encuentran disminuidos. Al evaluar la citotoxicidad, los niveles intracelulares de especies reactivas de oxígeno (ROS) y DHL se incrementaron después del tratamiento con NH₄ por 2 y 4 h, con viabilidad celular disminuida a las 24 h de exposición al NH₄. En contraste, las células bajo tratamiento con L-carnitina inhibieron los efectos citotóxicos del amonio e incrementaron la viabilidad celular. Los autores concluyen que la L-carnitina puede tener un efecto protector contra los efectos tóxicos del amonio en los astrocitos, esto a través de la regulación negativa de aminoácidos esenciales específicamente ramificados aunado al efecto antioxidante.⁵

Ascitis

El papel del beta bloqueo (BB) sigue siendo controversial en el tratamiento de pacientes con ascitis refractaria (AR) y hepatopatía avanzada. Giannelli y cols. evaluaron el efecto de éstos en referencia con la disfunción miocárdica. Se estudiaron 583 pacientes con cirrosis, los cuales estaban con protocolo de trasplante hepático entre 1997 y 2013. De ellos, el 74% eran hombres, edad promedio de 52 años, con causa principal de la cirrosis: Alcohol (43%), virus C (24%) y virus B (11%). El 29% de los pacientes tenían hepatocarcinoma (HCC), 196 (34%) AR, y de éstos, el 51% recibían BB no selectivo. No hubo diferencia en el puntaje MELD de los pacientes con AR vs. no AR (17 vs. 16), así como en el porcentaje de pacientes que recibían BB (51% ambos). En adición, todos los pacientes en protocolo de THO fueron sometidos a hemodinámica esplénica y sistémica, y cateterismo cardíaco derecho para medición de índice cardíaco (IC), fracción de eyección (FE) y resistencias vasculares sistémicas (RVS). Los resultados fueron los siguientes: La mortalidad en la lista de espera fue superior en los pacientes con AR (62 vs. 38%

a 1 año, $p = 0.001$). Los pacientes con AR tenían menor presión arterial media (PAM), menor frecuencia cardíaca (FC) y mayor gradiente venoso portal (HVPG). El IC, así como las RVS, fueron similares en ambos grupos. Por otro lado, la FE ventricular derecha e izquierda fue menor en los pacientes con AR. En ambos grupos, el uso de BB resultó en una disminución significativa de la FC, PAM e IC. En el grupo sin AR, el BB no afectó la FE ventricular (57 ± 15 vs. 60 ± 21 g.m/m², ns). Por otro lado, en el grupo de AR, el BB mostró un decremento significativo en la FE ventricular izquierda (48 ± 15 vs. 56 ± 15 , $p < 0.001$). Los autores concluyen que los pacientes con AR tienen una mortalidad incrementada en la lista de espera de un THO. Los resultados sugieren que el BB deteriora la función cardíaca en los pacientes con AR. La mortalidad en este grupo de pacientes es independiente del puntaje MELD, por lo que la misma se puede atribuir a disfunción miocárdica con incapacidad de adaptación.⁶

Otro avance en el tratamiento de la AR es la aplicación de un sistema implantable que moviliza la ascitis a la vejiga, conocido como ALFapump, vía una bomba subcutánea. Adebayo y cols. compararon la paracentesis evacuadora de gran volumen (LVP) vs. la implantación del ALFapump en pacientes con AR. Se incluyeron 51 pacientes con AR que se mantenían en paracentesis evacuadora y se dividieron en ALFapump o continuar en LVP (24 vs. 25). El punto primario del estudio fue el tiempo de la primera paracentesis, siendo los puntos secundarios complicaciones y sobrevida. Los resultados mostraron una edad promedio de 62 años (43-80 años), el 78% hombres, con MELD promedio de 12.6 (8-20) para ALFapump vs. 11.7 (6-22) en paracentesis. A un mes, la probabilidad de nueva paracentesis fue de 0.13 en el grupo AP comparado con 0.75 en el grupo LVP ($p < 0.0001$). El número promedio de paracentesis por mes fue de 0.2 (0:0.6) vs. 1.4 (0.6:2.6) ($p < 0.0001$). No hubo diferencias entre grupos en cuanto a albúmina, creatinina y sobrevida a 6 meses (AP-0.84 vs. LVP-0.83). El evento adverso más común fue infección (AP 9/9, LVP 12/9), lesión renal aguda (AKI; AP 8/5, LVP 2/2), hemorragia gastrointestinal (AP 4/4, LVP 0/0), alteraciones hidroelectrolíticas (AP 5/5, LVP 1/1) y EH (AP 3/3, LVP 2/2).

Todos los episodios de AKI fueron grado I, excepto uno que fue grado II en el grupo de AP que se resolvió con hidratación IV. Se reportaron seis eventos adversos serios: Tres bloqueos del catéter peritoneal y tres a nivel de la vejiga. En cinco pacientes se requirió reintervención o reposición. Los autores concluyen que el sistema AP es efectivo en la reducción de necesidad de LVP en los pacientes con AR y cirrosis.⁷

El resurgimiento de los acuáréticos parece ser una opción viable a corto plazo en los pacientes con AR. Sigh y col. evaluaron el efecto aditivo de midodrina y tolvaptán sobre la hemodinámica sistémica, función renal y control de la ascitis en pacientes con AR. Un total de 50 pacientes cirróticos con ascitis recurrente o refractaria fueron incluidos en un estudio prospectivo, a los cuales se les administró midodrina 7.5 mg 3 veces al día ($n = 13$), tolvaptán 15 mg dos veces al día ($n = 12$), la combinación más terapia estándar ($n = 13$), o bien, sólo terapia estándar ($n = 12$). Los resultados mostraron un incremento en el volumen urinario (midodrina $1,077 \pm 274$ vs. $1,440 \pm 270$ mL/día, $p = 0.004$; tolvaptán $1,150 \pm 344$ vs. $2,250 \pm 688$ mL/día, $p = 0.001$; combinación $1,130 \pm 233$ vs. $3,110 \pm 1,170$ mL/día, $p = 0.0001$ a 1 y 3 meses, $p < 0.05$),

excreción de sodio urinario (midodrina 70.2 ± 32.7 vs. $1,18.7 \pm 33.8$ mEq/24 h, $p = 0.002$; tolvaptán 70.6 ± 32.9 vs. 112.7 ± 38.2 mEq/24 h, $p = 0.02$; combinación 64.9 ± 41.7 vs. $1,19.0 \pm 40.6$ mEq/24 h, $p = 0.006$ a 1 y 3 meses, $p < 0.05$). Se observó una disminución en la actividad plasmática de renina al mes en todos los grupos, excepto en el de tratamiento estándar ($p < 0.05$).

Asimismo, se observó un incremento en la PAM y en las resistencias vasculares sistémicas en el grupo de midodrina ($p < 0.05$). No empeoró la FG y el estadio MELD, excepto en el grupo de tratamiento estándar. El fármaco midodrina, así como la combinación de midodrina más tolvaptán, más terapia estándar fue superior a la terapia sola y tolvaptán solo en el control de la ascitis ($p < 0.05$).

La combinación fue superior al control de la ascitis a 1 mes cuando se comparó con midodrina sola, manifestado como respuesta completa (0 vs. 46%; $p = 0.014$), y esto se mantenía a los 3 meses (39 vs. 69%; $p = 0.12$). La mortalidad y las complicaciones fueron similares en los grupos, excepto en el de tratamiento estándar, en el cual la insuficiencia renal presentó un porcentaje mayor ($p = 0.028$).

Los autores concluyen que la combinación de midodrina más tolvaptán, más terapia estándar, conlleva un mejor control de la ascitis sin disfunción renal o hepática. La terapia con midodrina mejora la hemodinámica sistémica y la terapia combinada es superior a midodrina y tolvaptán sólo en el control de la ascitis.⁸

Financiamiento

El autor no recibió financiamiento para elaborar este trabajo.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

- Méndez-Sánchez N, Villa AR, Chávez-Tapia N, et al. Trends in liver prevalence in Mexico from 2005 to 2050 through mortality data. *Ann Hepatology* 2005;4:52-5.
- Goh ET, Way MJ, Atkinson SR, et al. Variations in the promoter region of the glutaminase gene and the development of hepatic encephalopathy inpatients with cirrhosis. Trabajo presentado en poster en: EASLD; 2016, abril 13-17; Barcelona, España; Thu-032. *J Hepatol* 2016;64;S:257.
- Sharifi Y, Arias N, Wright G, et al. Role of Tolle-like receptor 4 in modulating the brain-gut axis in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. Trabajo presentado en forma oral en: EASLD; 2016, abril 13-17; Barcelona, España; PS 060. *J Hepatol* 2016;64;S:166
- Hernandez-Rabaza V, Agusti A, Cabrera-Pastor A, et al. Sildenafil reduces neuroinflammation and restores spatial learning in rats with hepatic encephalopathy. Trabajo presentado en cartel en: EASLD; 2016, abril 13-17; Barcelona, España; Fri-361. *J Hepatol* 2016;64;S:333.
- Suzuki K, Wang T, Kakisaka K, et al. L-carnitine prevents ammonia-induced cytotoxicity on human astrocytes: Results of metabolome analysis. Trabajo presentado en poster durante AASLD 2015; November 13-17, Boston, USA; I 528; *Hepatology*;S:955A.
- Giannelli V, Roux O, Rautou PE, et al. Deleterious effect of beta-blockers in cirrhotic patients with refractory ascites: Potential

- role of myocardial dysfunction. Trabajo presentado en forma oral en: EASLD; 2016, abril 13-17, Barcelona, España; PS062. *J Hepatol* 2016;64;S:167.
7. Adebayo D, Bureau C, Rieu MC, et al. Alfapump systemic versus large volumen paracentesis in the treatment of refractory ascites: Results from a multicenter randomised controlled study. Trabajo presentado en forma oral en: EASLD; 2016, abril 13-17; Barcelona, España; GS18. *J Hepatol* 2016;64;S:185.
 8. Singh V, Rai N, Singh B, et al. Midodrine and tolvaptan in patients with cirrhosis and refractory or recurrent ascites: A randomized pilot study. Trabajo presentado presentado en poster en: AASLD; 2015, noviembre 13-17; Boston, USA; I 259. *Hepatology* 2016;64;S:345A.