

NUNCA | Reseñas

Diagnóstico y Manejo de la Cirrosis y sus Complicaciones

Revisar

Elliott B. Tapper, MD; Neehar D. Parikh, MD, MS

 Multimedia

IMPORTANCIA La cirrosis afecta aproximadamente a 2,2 millones de adultos en los EE. UU. De 2010 a 2021, la edad anual

la mortalidad ajustada de la cirrosis aumentó de 14,9 por 100,000 a 21,9 por 100,000 personas.

OBSERVACIONES Las causas más comunes de cirrosis en los EE. UU., que pueden superponerse, incluyen el consumo de alcohol

(aproximadamente el 45 % de todos los casos de cirrosis), enfermedad del hígado graso no alcohólico (26 %) y hepatitis C (41 %). Los pacientes con cirrosis experimentan síntomas que incluyen calambres musculares (aproximadamente 64% de prevalencia), prurito (39 %), mala calidad del sueño (63 %) y disfunción sexual (53 %). La cirrosis se puede diagnosticar por el hígado biopsia, pero también se puede diagnosticar de forma no invasiva. Elastografía, una evaluación no invasiva de la rigidez del hígado medida en kilopascales, normalmente puede confirmar la cirrosis a niveles de 15 kPa o más. Aproximadamente el 40% de las personas con cirrosis se diagnostican cuando presentan complicaciones como encefalopatía hepática o ascitis. El tiempo medio de supervivencia después del inicio de la encefalopatía hepática y la ascitis es de 0,92 y 1,1 años, respectivamente. Entre las personas con ascitis, la incidencia anual de peritonitis bacteriana espontánea es del 11% y del síndrome hepatorenal es del 8%; este último se asocia con una mediana de supervivencia de menos de 2 semanas. Aproximadamente el 1 % y el 4 % de los pacientes con cirrosis desarrollan carcinoma hepatocelular cada año, que se asocia con una evolución de 5 años. Supervivencia de aproximadamente el 20%. En un ensayo clínico aleatorizado de 3 años de duración de 201 pacientes con hipertensión portal, Los bloqueadores beta no selectivos (carvedilol o propranolol) redujeron el riesgo de descompensación o muerte en comparación con placebo (16% frente a 27%).

En comparación con el inicio secuencial, la combinación de antagonistas de aldosterona y diuréticos de asa tuvo más probabilidades de resolver la ascitis (76 % frente a 56 %) con tasas más bajas de hipertotasemía (4 % frente a 18 %). En metanálisis de ensayos aleatorizados, la lactulosa se asocia con una mortalidad reducida en relación con el placebo (8,5 % frente a 14 %) en ensayos aleatorizados con 705 pacientes y un riesgo reducido de encefalopatía hepática manifiesta recurrente (25,5 % frente a 46,8 %) en ensayos aleatorizados con 1415 pacientes. En un ensayo clínico aleatorizado de 300 pacientes, la terlipresina mejoró la tasa de reversión del síndrome hepatorenal del 39 % al 18 %. Los ensayos que abordan los síntomas de la cirrosis han demostrado la eficacia de la hidroxicina para mejorar la disfunción del sueño, la salmuera y la taurina para reducir los calambres musculares y el tadalafilo para mejorar la disfunción sexual.

CONCLUSIONES Y RELEVANCIA Aproximadamente 2,2 millones de adultos estadounidenses tienen cirrosis. Muchos síntomas, como calambres musculares, mala calidad del sueño, prurito y disfunción sexual, son comunes y tratables. Primera línea terapias incluyen carvedilol o propranolol para prevenir el sangrado por varíceas, lactulosa para la encefalopatía hepática, combinación de antagonistas de la aldosterona y diuréticos de asa para la ascitis, y terlipresina para el síndrome hepatorenal.

NUNCA. 2023;329(18):1589-1602. doi:10.1001/jama.2023.5997

Afilaciones de los autores: División de

Gastroenterología y Hepatología,

Universidad de Michigan, Ann Arbor.

Autor para correspondencia: Elliott B.

Tapper, MD, División de

Gastroenterología y Hepatología,

Universidad de Michigan,

3912 Taubman, 1500 E Medical Center

Dr, Ann Arbor, MI

48109 (etapper@umich.edu).

Editora de sección: Mary McGrae

McDermott, MD, editora adjunta.

y se asocia con tasas de mortalidad de 21,9 por 100,000 personas con cirrosis.^{2,3} Afecta aproximadamente a 2,2 millones de adultos. Los casos más frecuentes de cirrosis son causados por el trastorno por consumo de alcohol (aproximadamente el 45 % de todos los casos de cirrosis), la hepatitis C (41 %) y la enfermedad del hígado graso no alcohólico (26 %), y muchos pacientes tienen causas superpuestas.⁴ Sin embargo, la hepatitis C ahora es curable con antivirales de acción directa y la mayoría de las cirrosis recién diagnosticadas se deben a la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD, por sus siglas en inglés) (que representa el 61,8 % de los casos incidentes) y al trastorno por consumo de alcohol (que representa el 20,0 %).

Los resultados de los pacientes con cirrosis se pueden mejorar con terapias basadas en la evidencia dirigidas tanto a la etiología de la cirrosis⁶⁻¹² como a sus complicaciones.¹³⁻²¹ Las innovaciones recientes incluyen la estratificación del riesgo de cirrosis no invasiva^{22,23}, así como intervenciones que mejoran la supervivencia al prevenir o reducir las complicaciones de la cirrosis.²⁴ Tales complicaciones incluyen hemorragia varicosa, ascitis y encefalopatía hepática. Las personas con cirrosis tienen una calidad de vida reducida.²⁵ La mala calidad de vida se asocia con muchos síntomas comunes²⁶, como calambres musculares,^{27,28} mala calidad del sueño,²⁹ prurito,^{30,31} y disfunción sexual.^{32,33} (que representa el 20,0 %).

Caja. Preguntas comunes sobre el manejo y las complicaciones de la cirrosis

¿Mi paciente necesita una biopsia de hígado para diagnosticar cirrosis?

No. La cirrosis se puede diagnosticar con precisión mediante pruebas secuenciales no invasivas, como el índice de fibrosis-4, seguido de una medición de la rigidez del hígado obtenida mediante elastografía (p. ej., elastografía transitoria controlada por vibración o elastografía por resonancia magnética).

Debido a que las mediciones de rigidez hepática también son pronósticas, se pueden usar, por ejemplo, para determinar qué pacientes necesitan una endoscopia para detectar várices esofágicas.

¿Cuál es la causa más común de cirrosis?

Los casos más prevalentes de cirrosis en los EE. UU. son causados por el trastorno por consumo de alcohol, la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) y la infección por hepatitis C. La mayoría de los casos incidentes de cirrosis son causados por NAFLD; sin embargo, también hay un aumento en la cirrosis relacionada con el alcohol, particularmente entre los jóvenes.

¿Qué se puede hacer para mejorar la supervivencia de los pacientes con cirrosis compensada?

La supervivencia de los pacientes con cirrosis mejora con el control de su enfermedad hepática crónica subyacente (p. ej., trastorno por consumo de alcohol, hepatitis viral, NAFLD). Más allá de eso, la detección del cáncer de hígado con ultrasonido semestral y γ -fetoproteína se asocia con tasas más altas de tratamiento curativo cuando se detecta el cáncer.

Cuando los pacientes desarrollan hipertensión portal, los bloqueadores y no selectivos (particularmente carvedilol o propranolol) se asocian con tasas más bajas de descompensación o muerte.

Esta revisión resume la evidencia actual sobre el diagnóstico y tratamiento de la cirrosis y sus complicaciones (Recuadro).

métodos

Se realizaron búsquedas en PubMed (del 1 de enero de 2000 al 10 de marzo de 2023) para revisiones sistemáticas, metanálisis, ensayos clínicos aleatorizados (ECA), y directrices pertinentes. Se priorizaron los ECA recientes de mayor calidad basado en el rigor del diseño del estudio, el tamaño de la muestra y la duración del seguimiento. De 8887 artículos recuperados, se incluyeron 115, consistentes en 9 de práctica directrices, 3 declaraciones de consenso, 25 ECA, 17 metanálisis, 7 revisiones sistemáticas (sin metanálisis) y 54 estudios de cohortes observacionales.

discusión

Epidemiología Las

causas de la cirrosis varían según el contexto y muchas se superponen. En un estudio de 68 673 pacientes de una muestra nacional de pacientes en la Administración de Veteranos (2020-2021), las causas de cirrosis fueron hepatitis C (24,0 %), relacionada con el alcohol (27,9 %), hepatitis C y relacionada con el alcohol (17,4 %),, relacionado con NAFLD (25,9 %) y debido a otras afecciones (3,7 %). Los pacientes diagnosticados con cirrosis generalmente tienen una edad promedio de 59,5 a 62,4 años.^{34,35} Los pacientes con cirrosis por NAFLD a menudo se presentan a una edad promedio de 67 años. años. Sin embargo, la cirrosis ahora es más común entre pacientes más jóvenes. EL ÍNDICE DE LA CIRROSIS A LOS 35 AÑOS FUE 46,9 POR 100 000 PERSONAS ENTRE TODOS NACIDOS DURANTE O DESPUÉS DE 1980 COMPARADO CON 32,6 POR 100 000 NACIDOS AL TOTAL DEL 54% AL 60% DE CASOS DE CIRROSIS CASOS CASOS diabetes o consumo de alcohol, y síntomas, como

hombres.³⁵⁻³⁷ Entre 2010 y 2021, la mortalidad ajustada por edad por la cirrosis aumentó de 14,9 a 21,9 por cada 100.000 personas.^{2,3} Cirrosis La mortalidad aumentó de 1,1 a 3,3 por cada 100.000 personas de 25 a 34 años años de 2010 a 2020 debido a aumentos en el hígado relacionados con el alcohol enfermedad.² La epidemiología de la cirrosis y sus complicaciones se describen con más detalle en la Tabla 1.

Fisiopatología de la cirrosis La lesión

hepática inflamatoria crónica provoca la activación de miofibroblastos y macrófagos hepáticos, que aumentan la acumulación de colágeno (fibrosis) en la matriz extracelular. Este proceso interrumpe la conexión entre los hepatocitos y los sinusoides por donde fluye la sangre, conduce a la formación de nódulos de fibrosis e impide el flujo de entrada del portal, lo que da como resultado

Hipertensión venosa portal. La lesión hepática crónica da como resultado un aumento señalización vasoconstrictora (como la endotelina-1) y disminución producción de vasodilatadores (como el óxido nítrico), restringiendo aún más flujo sinusoidal. La lesión inflamatoria por alcohol o osteatosis también aumenta la resistencia vascular. Tanto en NAFLD como en alcohol

Enfermedad hepática relacionada, los factores hereditarios en el metabolismo de los lípidos han sido asociado con la progresión de la enfermedad hepática.⁵⁷ Además, la enfermedad hepática crónica lesión provoca la pérdida de hepatocitos y reduce la capacidad del hígado para actividad metabólica que induce la síntesis de proteínas, desintoxicación, nutrientes almacenamiento y almacenamiento de bilirrubina. Proteínas sintetizadas por el hígado incluyen albúmina, hormonas (p. ej., trombopoyetina [responsable de la producción]) y factores hemostáticos (procoagulantes y anticoagulantes).⁵⁸

El impacto multisistémico de estos procesos se ilustra en la Figura 1.

Con el tiempo, los pacientes pueden progresar de cirrosis compensada sin manifestaciones clínicas a cirrosis descompensada con hemorragia por várices, ascitis, encefalopatía hepática. La hipertensión portal, definida como un gradiente de presión entre la vena hepática y la porta de 10 mm Hg o más, promueve el desarrollo de várices (vasos colaterales que desvían la sangre del portal a las venas sistémicas y, a menudo, provocan la dilatación de los canales esofagogastricos propensos a la hemorragia). Interrumpido

el flujo portal provoca una disminución del retorno cardíaco y una disminución del flujo central volumen de sangre, lo que conduce a un aumento de la actividad de la renina plasmática, aumento afinidad de los túbulos renales por el sodio, expansión del volumen periférico y vasoconstricción renal, predisponiendo a los pacientes a ascitis, hiponatremia, y lesión renal, particularmente en el contexto de hipovolemia, infección o hemorragia. Los aumentos en la presión portal inducen ascitis de los sinusoides hepáticos. El aumento de la presión sinusoidal provoca aumento de la producción de linfa, que se extravasa al peritoneo cuando se excede la capacidad de drenaje linfático. Toxinas derivadas del intestino, como el amoniaco y los productos bacterianos que inducen inflamación sistémica, causan encefalopatía hepática. La encefalopatía hepática puede desarrollarse a niveles bajos de amoniaco en el contexto de una infección.

La fibrosis y el daño hepático por inflamación contribuyen a las aberraciones genéticas y epigenéticas que conducen al desarrollo de hepatocelulares. carcinoma

Diagnóstico de cirrosis

La historia clínica y el examen físico pueden identificar a los pacientes con riesgo de cirrosis. Los pacientes con cirrosis frecuentemente experimentan múnus calambres (64% de prevalencia) y prurito (39%).²⁶ mala calidad del sueño (63%),⁶⁰ y disfunción sexual (53%).⁶¹ Factores de riesgo, como ENTRE 1945 Y 1960.³⁶

Tabla 1. Epidemiología de la cirrosis y sus complicaciones en los EE. UU.

condición	Prevalencia/incidencia	Mortalidad	Tasas de hospitalización
Cirrosis	Prevalencia, 840-1058/100 000 ^{34,36}	56 989 en 2020 ^a	56,4-125,7 de cada 100.000 hospitalizaciones implican cirrosis ^{38,39} 25,8 % tasa de reingreso a los 30 días ⁴⁰
Encefalopatía hepática (EL)	40% de riesgo a 5 años en general entre pacientes con cirrosis 10 % de riesgo a 1 año si Child A con hipertensión portal 25% de riesgo a 1 año si Child B con hipertensión portal ⁴¹ 25%-80% Desarrollar cobertura HEc dependiendo de Clase infantil ^{42,43a}	Supervivencia mediana, 0,95 años y 2,5 años para personas mayores de 65 años o <65 años, respectivamente ⁴⁴	La EH se presenta en el 10,1% de las hospitalizaciones por cirrosis ⁴⁵
ascitis	40% Riesgo de por vida entre pacientes con cirrosis 5,1% a 1 año ⁴⁶ 20% a los 3 años ²⁴	Supervivencia mediana, 1,08 y 46	Ascitis presente en el 47,7% de las hospitalizaciones por cirrosis ⁴⁵
Sangrado por várices	Las várices se forman a una tasa de 9%/año en pacientes con cirrosis ⁴⁷ El sangrado por várices ocurre a una tasa de 1,2%-5% dentro de los 3 años entre pacientes con cirrosis ⁴⁸	17,7 % de mortalidad a las 6 semanas después del sangrado por várices ⁴⁹	El sangrado por várices ocurre en hasta 70,6 de cada 100 000 hospitalizaciones en los EE. UU. ⁵⁰ y 10,5 % de las hospitalizaciones por cirrosis ⁴⁵
Carcinoma hepatocelular	Incidencia anual en hepatitis viral B- y hepatitis C- cirrosis relacionada con C fue aproximadamente del 3,2 % al 4,8 %; y 1,4%-2,1% en EHGNA51	<20 % de supervivencia a los 5 años, según el estadio de detección; 11,000 muertes anuales a nivel nacional ⁵²	N / A
Peritonitis bacteriana espontánea	11% de riesgo anual en pacientes con ascitis ⁵³	Supervivencia mediana después del diagnóstico de peritonitis bacteriana espontánea, 11 semanas ⁵⁴	La peritonitis bacteriana espontánea ocurre en el 3,1% de las hospitalizaciones por cirrosis ⁵⁵
Síndrome hepatorenal	8% Riesgo anual en pacientes con ascitis ⁵⁶	La mediana de supervivencia es de 2 semanas después del diagnóstico de síndrome hepatorenal ⁵⁶	El síndrome hepatorenal ocurre en el 1,2% de las hospitalizaciones por cirrosis ⁴⁵

Abreviaturas: NA, no disponible; NAFLD, enfermedad del hígado graso no alcohólico,

a Esta estimación se deriva de la causa principal de muerte que figura en los certificados de defunción recopilados en la base de datos WONDER de los CDC.

b Child A y B se refieren a la clasificación de Child; la clase A se refiere a pacientes sin

ascitis y albúmina, bilirrubina y cociente internacional normalizado normales; la clase B se refiere a

pacientes con ascitis y/o anomalías leves en los índices de laboratorio.

c La HE encubierta es una etapa temprana de la HE caracterizada por déficits en la función ejecutiva, mala

calidad del sueño y falta de equilibrio.

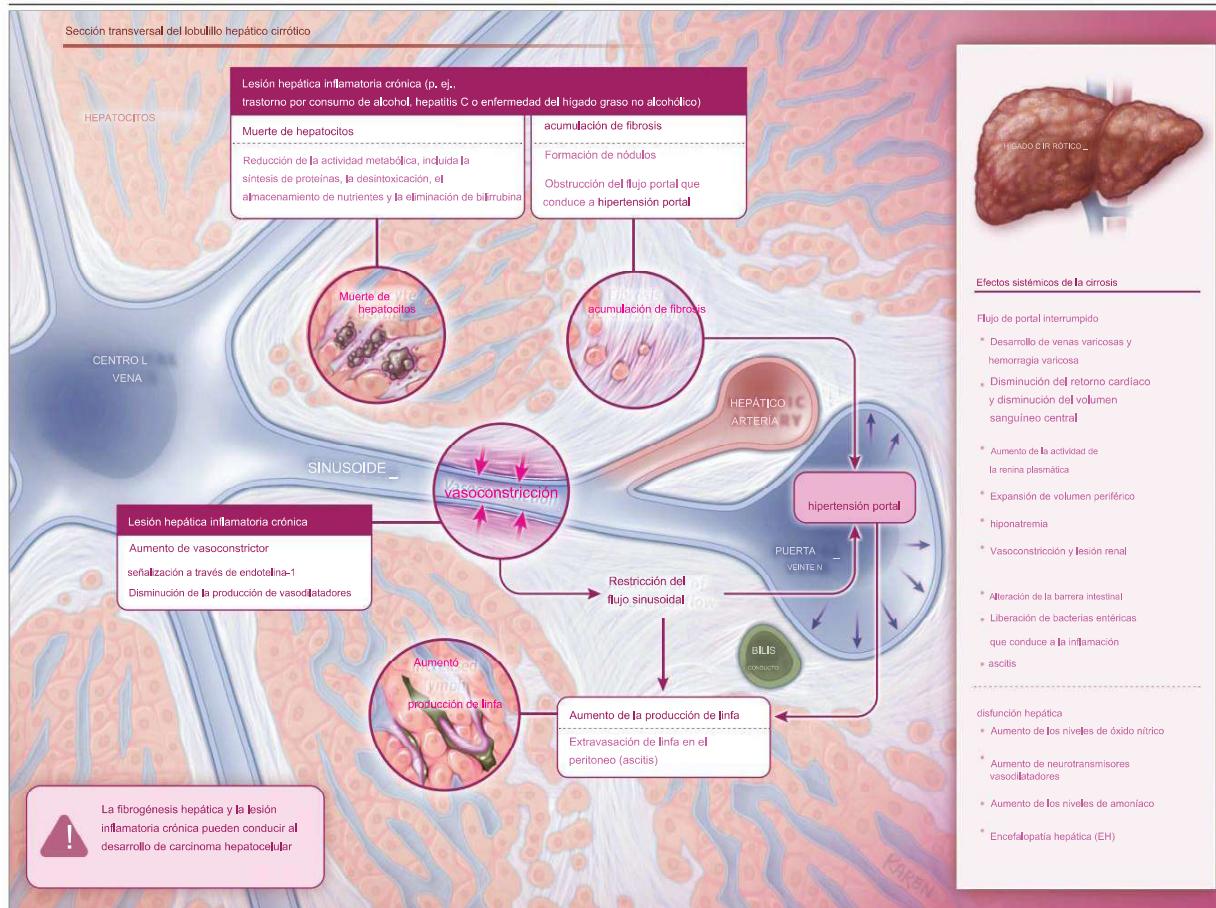
calambres, prurito, trastornos del sueño y disfunción sexual, no son sensibles ni específicos para el diagnóstico de cirrosis.⁶² La mayoría de los hallazgos del examen físico no son sensibles para la cirrosis, pero algunos ofrecen una especificidad superior al 90%: estos incluyen uñas de Terry (coloración blanca, ausencia de lunula, rosa oscuro en la punta), ginecomastia, caputme dusa, telangiectasia facial, eritema palmar, disminución del vello corporal, atrofia testicular y ictericia.⁶² Actualmente no se recomienda la detección de cirrosis en la población general.⁶³ Sin embargo, los pacientes con enfermedad hepática crónica establecida con enzimas hepáticas anormales, esteatosis hepática en las imágenes o hepatitis viral deben ser evaluados para detectar cirrosis. La biopsia hepática se considera el criterio estándar para el diagnóstico de cirrosis, aunque está siendo reemplazada cada vez más por métodos no invasivos para la evaluación de la fibrosis. La biopsia se reserva para pacientes con pruebas no invasivas que no son concluyentes o técnicamente inadecuadas o cuando la enfermedad hepática crónica subyacente no está clara.

Las medidas serológicas y los índices basados en imágenes se utilizan para diagnosticar la cirrosis nasal. En comparación con la biopsia, estas medidas son menos costosas, más seguras y más sencillas de seguir longitudinalmente (Figura 2). Las pruebas serológicas más comunes capturan signos indirectos de fibrosis y disfunción hepática (p. ej., trombocitopenia, que refleja una producción reducida de plaquetas y secuestro esplénico y una proporción más alta de aspartato aminotransferasa a alanina aminotransferasa), <1,30, intermedio (1,30-2,67) y alto (>2,67). La edad aumenta la FIB-4; Para pacientes mayores de 65 años, el umbral de riesgo más bajo es 2,0.

o menos (mientras que los umbrales de alto riesgo siguen siendo los mismos).⁶⁴ Se han desarrollado puntos de corte como menos de 1,45 y más de 3,25 para la hepatitis C. FIB-4 tiene un valor predictivo negativo alto (96 %) pero un valor predictivo positivo bajo (63 %) para la cirrosis.⁶⁵ La estratificación del riesgo utilizando FIB-4, para la cual los valores inferiores a 1,3 ofrecen un cociente de probabilidad negativo de 0,4 para la fibrosis avanzada,⁶⁶ se recomienda según las pautas de la sociedad en pacientes con EHGNA conocida (o factores de riesgo como

diabetes u obesidad).⁶³ Se necesitan pruebas adicionales en el configuración de una puntuación FIB-4 elevada (p. ej., 1,3 para pacientes con NAFLD, 2,0 para pacientes >65 años).⁶³ Las pruebas secuenciales de pacientes con factores de riesgo de enfermedad hepática mediante FIB-4 seguido de elastografía pueden proporcionar una probabilidad posterior de cirrosis de 89% o más.⁶⁶ La elastografía proporciona una medición de la rigidez del hígado (LSM; medida en kilopascles [kPa]) que se correlaciona con la abundancia de fibrosis.⁶⁶ LSM de 15 kPa o más mediante transielastografía controlada por vibración (VCTE), un método basado en ultrasonido que utiliza una sonda portátil para evaluaciones en el punto de atención, identificó cirrosis con una especificidad del 95,5 % (valor predictivo positivo del 62 %) en una cohorte de 5648 pacientes con TEVC y biopsia hepática. Por el contrario, LSM de 10 kPa o más tuvo una sensibilidad del 74,9 % (88 % de valor predictivo negativo). kilogramos dividido por la altura en metros al cuadrado). Sin embargo, el costo y el acceso limitan el uso generalizado de la elastografía por resonancia magnética. La inflamación del hígado (es decir, alanina aminotransferasa >120 UI/L⁶⁸) y la congestión de la vena central por insuficiencia cardíaca también pueden aumentar la rigidez del hígado, generando fallas.

Figura 1. Impacto de la hipertensión portal y la insuficiencia hepática en la fisiopatología de la cirrosis



La cirrosis conduce a una resistencia intrahepática, que provoca hipertensión portal y, en etapas posteriores, insuficiencia hepática, lo que altera las funciones metabólicas normales del hígado. Juntas, estas características causan la interrupción de la barrera intestinal y

Derivación portosistémica, que da lugar a las complicaciones multisistémicas de la cirrosis, por ejemplo, encefalopatía hepática, sarcopenia, ascitis y lesión renal.

Diagnóstico de hipertensión portal Las presiones portales se pueden estimar utilizando un catéter transjugular para determinar el gradiente de presión venoso hepático, una medida del gradiente de presión a través del hígado. La hipertensión portal clínicamente significativa (CSPH, por sus siglas en inglés) se define como un gradiente de 10 mm Hg o mayor (normal <5 mm Hg).²² En un estudio de 213 pacientes con gradientes de presión menores de 10 mm Hg, aproximadamente el 90 % permaneció libre de descompensación durante al menos 4 años.⁶⁹ Las mediciones de presión, aunque seguras, son costosas; solo se puede obtener en unidades especializadas; y tienen una variación intraindividual alta (26%).⁷⁰ La alternativa no invasiva óptima para identificar a los pacientes con CSPH implica una combinación de rigidez hepática de VCTE y

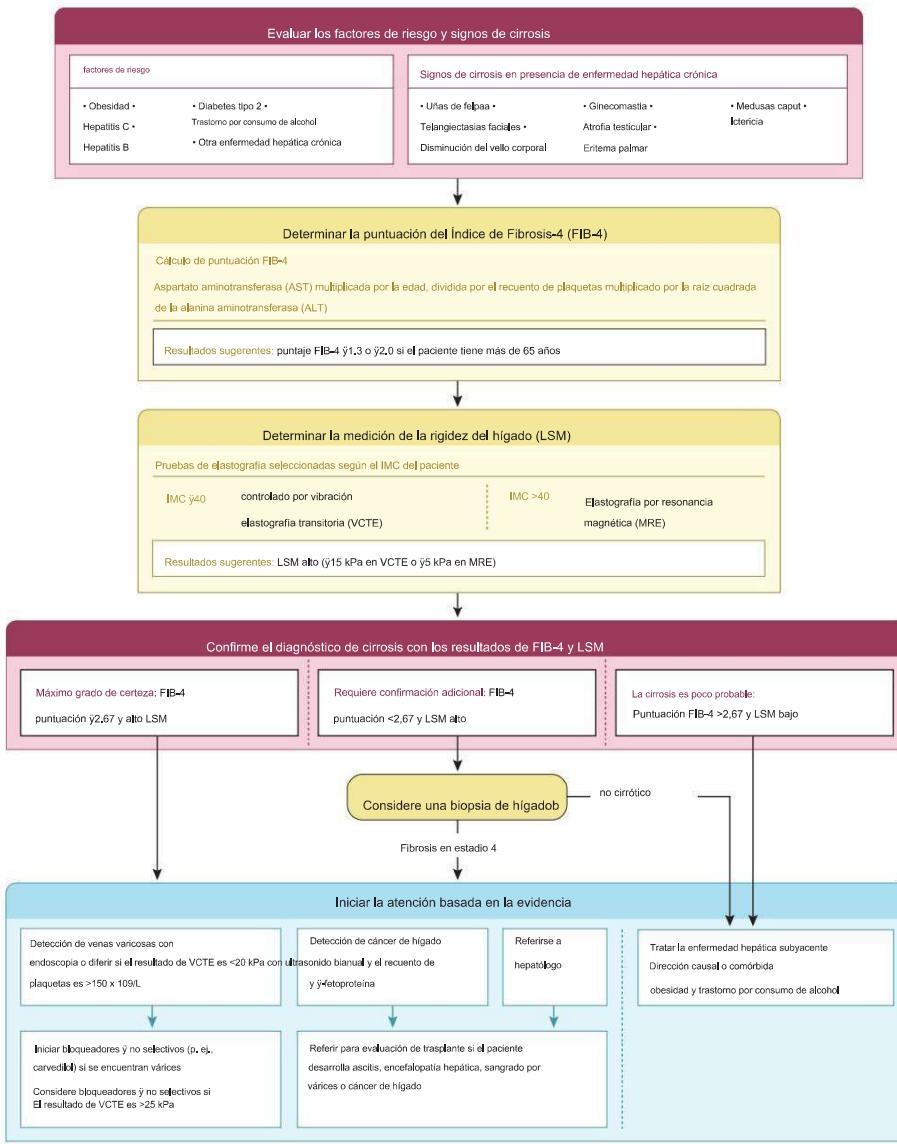
recuentos de plaquetas.⁷¹ La trombocitopenia (es decir, recuento de plaquetas <110 × 10⁹ / L) en pacientes con enfermedad hepática es altamente sugestiva de cirrosis⁶² y está asociada con el riesgo de ascitis y sangrado por várices del paciente.⁷² Entre 518 personas con cirrosis de Europa y Canadá, se desarrolló un nomograma basado en LSM y recuentos de plaquetas para predecir CSPH.⁷¹ Por ejemplo, los pacientes con un LSM de 25 kPa o más y cualquier recuento de plaquetas tienen una prevalencia de CSPH de al menos 66%, aumentando a 90% o más para pacientes con recuentos de plaquetas de 110 × 10⁹ / L o menos.⁷¹

Todos los pacientes con várices tienen CSPH. Debido a que las presiones portales no se miden de forma rutinaria, se recomienda realizar pruebas de detección de várices en pacientes con cirrosis cada año si está descompensada o cada 2 o 3 años si está compensada (2 años si el paciente está bebiendo alcohol de forma activa o si la enfermedad hepática crónica está controlada, p., hepatitis B o C no tratada o hepatitis autoinmune).²³ Sin embargo, las guías también sugieren que las pruebas no invasivas pueden descartar CSPH.^{22,23} Por lo tanto obviar la necesidad de endoscopia, un cociente de probabilidad negativo de 0,09 para várices de alto riesgo (grandes y/o de paredes delgadas).⁷³ Según estos datos, solo el 2,2 % de las várices de alto riesgo se pasaron por alto si no se realizó una endoscopia.⁷³

Diagnóstico de las complicaciones de la cirrosis

El diagnóstico de ascitis se puede realizar mediante una ecografía abdominal o imágenes transversales. La matidez en el flanco, la matidez cambiante y la onda de fluido provocada por el examen físico ofrecen una sensibilidad del 94 %, 83 % y 50 % y una especificidad del 29 %, 56 % y 82 %, respectivamente.⁷⁴ La peritonitis bacteriana espontánea se diagnostica después de una paracentesis con concentraciones de ascitis de recuento de neutrófilos superior a 250/μL.⁷⁵

Figura 2. Diagnóstico no invasivo y estratificación de riesgo de pacientes con riesgo de cirrosis



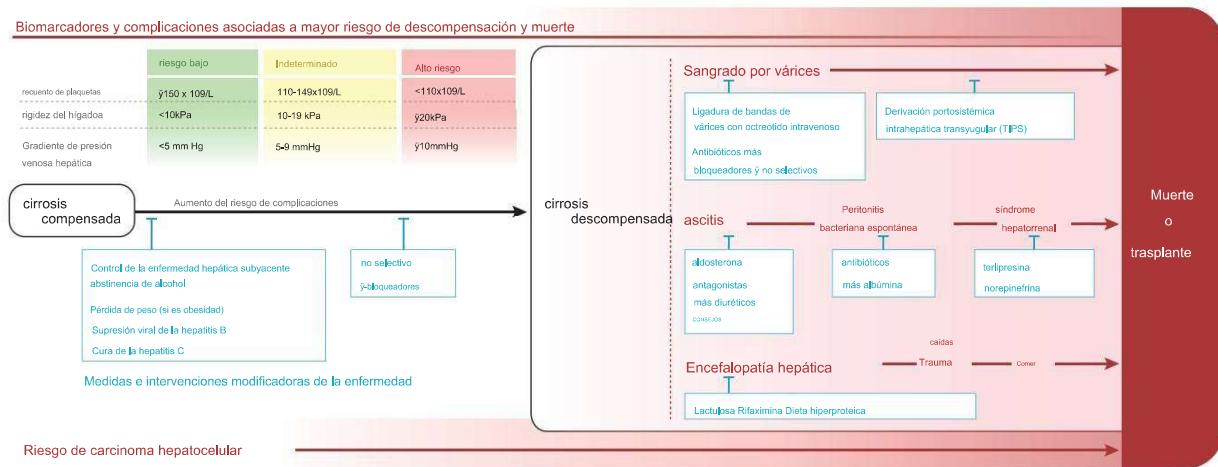
Hasta un tercio de los pacientes con peritonitis bacteriana espontánea no tienen fiebre ni dolor. Por lo tanto, se recomienda la paracentesis diagnóstica para todos los pacientes hospitalizados con cirrosis y ascitis.^{53,76} El síndrome hepatorenal se define como lesión renal en presencia de ascitis de gran volumen si hay un aumento del 50% o 0,3 mg/dl o mayor, en la creatinina sérica dentro de los 7 días desde la última medida que no responde a 2 días de líquidos intravenosos para establecer normalidad

volumen intravascular.53 La encefalopatía hepática es un diagnóstico clínico. Se presenta como un espectro en la escala de criterios de West Haven (escala de 0 a 4, donde 0 indica que no hay déficit y 4 indica coma). La encefalopatía hepática manifiesta (grados 2) se presenta con asterixis, desorientación, argia letal y coma. La encefalopatía hepática encubierta (grados 1) puede presentarse como déficit en la función ejecutiva, trastorno del sueño, comportamiento vegetativo y alteración de la marcha.

El diagnóstico estándar de criterios para la encefalopatía hepática encubierta es mayor ~~de igualdad~~ **de equilibrio**, irritabilidad/impaciencia, anorexia y desinterés en la actividad física autoinformados.

por debajo del desempeño de control saludable en la batería de lápiz y papel de 5 pruebas llamada Puntuación psicométrica de encefalopatía hepática. Esta batería se puede reemplazar por algunas medidas de cabecera⁴², incluida la prueba de denominación de animales (en una cohorte prospectiva de 327 pacientes, <15 y <10 animales por minuto ofrecieron sensibilidades para diagnosticar encefalopatía hepática del 70% y 15%, respectivamente, y especificidades de 63, % y 92%, respectivamente) o la prueba de Stroop de EncephalApp (>198 segundos en una versión computarizada de la prueba de atención de Stroop que ofreció una sensibilidad del 80% y una especificidad del 61% en una cohorte prospectiva de 277 pacientes).⁴² La encefalopatía hepática encubierta también puede presentarse como caídas recientes (40 % en el año anterior para los diagnosticados con encefalopatía hepática encubierta frente al 12,9 % para los que no la tenían)⁷⁷ y sueño de mala calidad (media de 10,3 frente a 7,6 en el índice de calidad del sueño de Pittsburgh donde >5 refleja sueño deficiente).⁷⁸ Un algoritmo basado en la edad, el sexo

Figura 3. Historia natural de la cirrosis, sus complicaciones y factores modificables



Las consecuencias de la cirrosis se representan en una línea de tiempo desde el desarrollo de la cirrosis compensada hasta la muerte o el trasplante. Los biomarcadores asociados con un menor riesgo de descompensación y muerte se muestran en verde, los de significado indeterminado en amarillo y los biomarcadores y eventos asociados con un mayor riesgo de descompensación y muerte en rojo; las medidas e intervenciones que modifican la enfermedad se muestran en azul. Las medidas de rígidez hepática son

se muestran en kilopascales y se derivan de la elastografía transitoria controlada por vibración.

^a De diez a 19 kPa denota riesgo intermedio, 15 kPa es el umbral para suponer cirrosis, 20 kPa es de alto riesgo y 25 kPa es el riesgo más alto y supone hipertensión portal clínica.

puede identificar la encefalopatía hepática encubierta con una sensibilidad del 80 % y una especificidad del 79 %.42

Detección del carcinoma hepatocelular Aunque faltan ensayos aleatorizados de detección del carcinoma hepatocelular (HCC), la Asociación Estadounidense para el Estudio de las Enfermedades del Hígado recomienda la detección con ecografía abdominal bianual y γ -fetoproteína sérica para mejorar la detección temprana del CHC en pacientes con cirrosis, independientemente de la etiología.76,79 En un análisis de 32 estudios observacionales que incluyeron a 13 367 pacientes, la detección de CHC se asoció con la detección en etapa temprana (58,8 % frente a 27,0 %) y mayores tasas de terapias curativas (58,2 % frente a 34,0 %) en comparación con ningún tamizaje.80 Los intervalos de detección más prolongados (es decir, detección anual) no se han comparado prospectivamente con la detección semestral.

Los pacientes con cirrosis y una masa superior a 1,0 cm en la ecografía de detección o con un nivel de γ -fetoproteína elevado o en aumento (límite >20 ng/mL) deben someterse a más estudios de diagnóstico para evaluar HCC. Aunque la biopsia es diagnóstica, se pueden usar imágenes transversales mejoradas con contraste multifásico para hacer el diagnóstico.79 Una lesión sólida que muestra características específicas (p. ej., hiperrealce de la fase arterial y lavado de la fase venosa portal) en un paciente con cirrosis puede diagnosticarse como CHC.79

Pronóstico de la cirrosis

Aunque la supervivencia varía con la edad al momento del diagnóstico y las comorbilidades extrahepáticas,81 los pacientes con cirrosis compensada tienen una mediana de supervivencia de 12 años según un análisis combinado de 806 pacientes seguidos prospectivamente.82 La supervivencia se reduce después de cualquier compensación (Figura 3). Los pacientes con cirrosis compensada y várices pequeñas tienen un riesgo de sangrado a 1 año del 6 %, mientras que los pacientes con mortalidad a término.88 Las fallas orgánicas incluyen várices hepáticas graves y cirrosis descompensada tienen un 42 % a 76 % de 1-encefalopatía (desorientación y/o coma), shock, requerimiento aero riesgo de sangrado.83 Mortalidad intrahospitalaria tras hemorragia varicosa por ventilación mecánica, e insuficiencia renal que requiere diálisis.

es de aproximadamente 14,5 % en general y tan bajo como 0 % para pacientes con cirrosis previamente compensada. La encefalopatía hepática manifiesta incidente fue de 0,92 años en un estudio de 49 164 pacientes con cirrosis inscritos en Medicare.37,44 En comparación con los pacientes con cirrosis sin ninguna encefalopatía hepática, la encefalopatía hepática encubierta también se asoció con peores resultados. Dichos resultados incluyeron un mayor riesgo de accidentes automovilísticos a 1 año (17 % de 97 pacientes con encefalopatía hepática cubierta frente a 3 % de 70 sin encefalopatía hepática)85 y, en una cohorte de 170 pacientes con cirrosis (56 % con encefalopatía hepática cubierta), mayor tasas de hospitalización (47 % frente a 15 %) y muerte (18 % frente a 3 %).43

Sistemas de Pronóstico

Los factores asociados con una supervivencia reducida incluyen niveles séricos más bajos de albúmina, cocientes internacionales normalizados (INR) más altos y niveles elevados de bilirrubina. Estos son 3 componentes de la puntuación Child Turcotte-Pugh (CTP), que también incluye ascitis y encefalopatía hepática. La bilirrubina y el INR se incluyen en el puntaje del Modelo para enfermedad hepática en etapa terminal-sodio (MELD-Na) junto con los niveles de creatinina y sodio. El CTP varía de 5 (75 % de supervivencia a 5 años) a 15 (20 % de supervivencia a 5 años si >12)86; el MELD-Na varía de 6 (1,9 % de mortalidad a los 90 días) a 40 (71,3 % de mortalidad a los 90 días).87 MELD es más adecuado para el pronóstico a corto plazo de pacientes con cirrosis descompensada y se utiliza para priorizar la asignación de órganos en la lista de espera de trasplantes; el CTP se utiliza para pronósticos a largo plazo y complementa MELD al describir el estado de compensación del paciente. Cuando los pacientes con cirrosis requieren hospitalización, los pacientes con insuficiencia hepática aguda sobre crónica tienen una mayor tasa de casi

La supervivencia a los 30 días es del 95 % para los pacientes con cirrosis descompensada y sin órgano falla.⁸⁸ La supervivencia se reduce para los pacientes con fallas orgánicas e infecciones. Para pacientes con insuficiencia de 2 órganos, la supervivencia con o sin infección es del 62 % o del 84 %, respectivamente; para aquellos con fallas de 4 órganos, la supervivencia es 0 % o 24%.⁸⁸

tratamiento

Síntomas de la cirrosis

La cirrosis se asocia con múltiples problemas físicos y psicológicos comunes. Síntomas que pueden mejorar con tratamiento (tabla 2).^{13-21,24,27-33,53,89-94}

En un ECA de 80 pacientes, en comparación con el agua de grifo, 1 sorbo de salmuera en escabeche en el calambre inicio redujo significativamente la severidad de los calambres a los 28 días de seguimiento (2,3 vs 0,4 puntos reducción en una escala analógica visual de 10 puntos).²⁷ En un estudio aleatorizado de 2 semanas, doble ensayo doble cruzado de 30 pacientes, en comparación con placebo, 1000 mg de taurina dos veces al día redujo significativamente los calambres en las piernas (7 calambres menos en comparación con placebo).²⁸ La colesterolamina (4-16 g diarios) se considera terapia de primera línea para prurito dado su perfil de seguridad, pero faltan ensayos aleatorizados en cirrosis.³⁰ En un ECA de 4 semanas de 16 pacientes con cirrosis, la naltrexona mejoró significativamente el prurito en comparación con placebo con una reducción media (DE) del 54 % (10 %) del prurito gravidad en comparación con un 8% (10%) en crear según lo medido por un visual de 100 mm escala analógica.³¹ En un ECA de 10 días de 35 pacientes con trastorno del sueño, en comparación con placebo, hidroxina, 25 mg, todas las noches se asoció con un 40 % significativo mejora desde el inicio en una escala analógica visual de 10 puntos de la calidad del sueño (vs. 0% para placebo).²⁹ Un paciente en el grupo de hidroxina desarrolló síntomas hepáticos encefalopatía (desorientación). El abandono del alcohol puede mejorar la función sexual, con 25% de 60 hombres abstinente durante 6 meses o más logrando auto-reporte función sexual normal.³² En un ensayo aleatorizado de 12 semanas con 140 hombres, se compararon con placebo, tadalafil, 10 mg, función eréctil mejorada según el informe del paciente (63% frente a 30%).³³

Etiología subyacente de la cirrosis

Los pacientes con cirrosis de cualquier causa pueden beneficiarse de la evaluación para trasplante de hígado cuando han desarrollado una descompensación o HCC.⁷⁶ Sin embargo, el control de la etiología subyacente mejora el pronóstico de la cirrosis al retardar su progresión y puede revertir la fibrosis. Por ejemplo, después de 12 meses de seguimiento, el 43% de 37 pacientes con cirrosis y hepatitis C curados con antivirales de acción directa experimentó regresión a una etapa más baja de fibrosis. Entre 96 pacientes con cirrosis por hepatitis B tratada con tenofovir y con seguimiento de 240 semanas, 28% ya no tenía cirrosis en la biopsia.⁹⁶ El consumo de alcohol puede empeorar el pronóstico de cualquier enfermedad hepática crónica; el trastorno por consumo de alcohol debe identificarse y tratarse.⁹⁷ En un estudio observacional longitudinal de 33,682 pacientes con cirrosis y trastorno por consumo de alcohol de la Administración de Veteranos, la terapia conductual o farmacológica (p. ej., naltrexona) para el trastorno por consumo de alcohol se asoció con una reducción significativa Mortalidad a los 180 días (2,6% vs 3,9%) y descompensación de cirrosis (6,5% vs 11,6%).⁹⁸ Las terapias específicas de etiología y sus efectos sobre los resultados de la cirrosis son Pro como se ve en la Tabla 3. 6-12,99-104

Complicaciones de la cirrosis Varices

La hipertensión portal no selectiva Los bloqueadores y (p. ej., carvedilol o propranolol) reducen la presión portal al reducir el flujo sanguíneo esplácnico. Debido a su

y-bloqueantes, el carvedilol también reduce la resistencia intrahepática.²² Los bloqueadores son el estándar de atención para personas con varices grandes o sangrado previo.^{58,76} Si se encuentran varices en la endoscopia, carvedilol (dosis óptima de 12,5 mg diariamente) se prefiere a otros bloqueadores y (grado de evidencia B, recomendación fuerte) según la declaración de consenso de Baveno VII.²² En un ECA de 152 pacientes, en comparación con la ligadura con banda cada 2 semanas hasta la erradicación de las varices, los participantes asignados al azar a carvedilol (sin bandas) tuvieron tasas más bajas (10 % frente a 23 %) de sangrado por varices después de 20 meses de seguimiento. 105 Úlceras esofágicas causadas por la ligadura con banda resultó en sangrado en aproximadamente el 8% de los pacientes en la ligadura con banda group.¹⁰⁵ Los pacientes con hipertensión portal sola también se beneficiaron de los bloqueadores y. En un ECA de 3 años, controlado con placebo, de 201 pacientes con CSPH, propranolol o tallaridol para aquellos que no respondieron al propranolol redujo el riesgo de descompensación o muerte (16% vs 27%).^{24,48} El sangrado por varices debe ser tratados con ligadura con banda durante la endoscopia oportuna (<24 horas después de presentación).¹⁰⁶ Medicamentos vasoactivos (en comparación con placebo, octreotida) fue asociado con mayores tasas de hemostasia a los 5 días (77% vs 58%) en un meta análisis de ensayos aleatorizados.¹⁷ Y antibióticos profilácticos (asociados con redujo la mortalidad a corto plazo al 18,5 % frente al 22,2 % con placebo en un metanálisis de ensayos aleatorizados).¹⁸ En un ensayo aleatorizado de 63 pacientes con varices agudas sangrado que logró la hemostasia inicial, portosistémica intrahepática transyugular derivación (TIPS), un stent colocado en un trato creado para conectar las ramas del hígado y venas porta) realizado dentro de las 72 horas (en comparación con la no colocación de TIPS) mejoró la supervivencia a 1 año (61 % frente a 86%).¹⁹

ascitis

En un ECA de 100 pacientes que comparó la terapia secuencial con la aldosterona antagonistas seguido de la adición de diuréticos de asa a una guía recomendada combinación de ambos diuréticos, la ascitis se resolvió a un ritmo mayor con la combinación tratamiento (76 % frente a 56 %) y se asoció con tasas más bajas de hipertotasemias (4 % vs 18%).^{16,53} Se recomienda la restricción de sodio (<2 g/d) porque una mayor ingesta puede estar asociado con peor ascitis.⁵³ Sin embargo, la restricción de sodio debe ser cuidadosamente monitoreado, idealmente bajo el cuidado de un nutricionista. La restricción de sodio puede no mejorar la eficacia de los diuréticos (como se vio en un ensayo clínico de 115 pacientes hospitalizados asignados al azar a la ingesta diaria de sodio de 2760 mg o 920 mg resultando en tasas de ascitis refractaria de 5,7% vs 4,8%, respectivamente).¹⁰⁷ Además, muchos pacientes que restringen con éxito el sodio no se reúnen claramente objetivos de calorías y proteínas.⁵³ La paracentesis se asocia con un alivio temporal para pacientes con ascitis sintomática. Múltiples paracentesis, a pesar de los intentos de optimizar la dosis de diurético, debe incitar a la derivación para TIPS. En un metanálisis de 305 pacientes en ensayos aleatorizados, en comparación con el tratamiento sin TIPS, TIPS fue asociado con un riesgo reducido de ascitis recurrente (42% vs 89%) y reducción de 2- Mortalidad anual (51 % frente a 65 %), pero más episodios de encefalopatía hepática por año (media [DE], 1,1 [1,9] frente a 0,63 [1,2]).¹⁰⁸ Si bien el riesgo de TIPS aumenta con MELD puntaje y edad, en lugar de usar un límite MELD absoluto para la candidatura TIPS, el consenso de expertos recomienda un enfoque multidisciplinario y una decisión compartida (nivel de evidencia, 2a).¹⁰⁹

Tabla 2. Tratamiento de la cirrosis

Síntomas y diagnóstico		Terapias de primera línea	Eficacia	efectos adversos
Síntomas de la cirrosis				
Calambres musculares Reportado por el paciente		Terapia aguda: sorbos de jugo de pepinillos al inicio de los calambres Terapia preventiva: taurina, 500-1000 mg, dos veces al día	Jugo de pepinillos: reducción de 2,3 puntos en la EVA para la gravedad de los calambres en comparación con 0,4 para un control con agua del grifo entre 80 pacientes en un ensayo aleatorizado27 Taurina: 7 calambres menos en comparación con el placebo durante 2 semanas28 en un ensayo cruzado aleatorizado, doble ciego de 30 pacientes	Jugo de pepinillos: ninguno observado en el ensayo27 Taurina: ninguna observada en el ensayo28
picor	Paciente informado	Hidratantes Colestiramina, 4-16 g diarios Naltrexona, 50 mg al día	Colestiramina: faltan datos de eficacia de ensayos que inscriban a personas con cirrosis, pero se considera una terapia de primera línea debido a la seguridad30 Naltrexona: controlado con placebo ECA de 16 pacientes seguidos durante 4 semanas; la naltrexona mejoró significativamente el prurito medida por una EVA de 100 mm de la gravedad del prurito con una reducción media (DE) de 54 % (10 %) desde el inicio en comparación con un 8 % (10 %) con placebo31	Colestiramina: ninguno observado en los ensayos30 Naltrexona: el 50 % experimentó 3 días de malestar con náuseas (frente al 0 % con placebo); El 62,5 % experimentó calambres abdominales leves (frente al 12,5 % con placebo)31
Desorden del sueño	Paciente informado	Higiene del sueño (mejorar el ambiente, relajación, limitar la cafeína) Hidroxizina, 25 mg, todas las noches	Hidroxizina: en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 10 días de 35 pacientes con HE encubierta, el 40 % mejoró el sueño autoinformado y el 70 % mejoró la eficiencia del sueño mediante actigrafía (método no invasivo para monitorear los ciclos de descanso/actividad,) en comparación con un 0 % y un 18 % de empeoramiento entre los que recibieron placebo, respectivamente29	Hidroxizina: riesgo de mayor confusión después de 10 días (6 % frente a 0 % con placebo)29
sexual disfunción	Paciente informado	Dejar de fumar y consumir alcohol, asesoramiento, PDE-5i (es decir, tadalafil, 10 mg)	Abandono del consumo de alcohol asociado con una tasa del 25 % de lograr una función sexual normal autoinformada entre 60 hombres abstinentes del alcohol durante >6 meses32 Tadalafil: en un ensayo aleatorizado controlado con placebo de 12 semanas de 140 hombres, el 63 % mejoró la función eréctil en comparación con el 30 % que recibió placebo33	Ninguno observado en el ensayo
Complicaciones de la cirrosis				
Encefalopatía hepática (EL)	HE encubierto: déficits en ejecutivo función, trastorno del sueño, comportamiento vegetativo y alteración de la marcha HE manifiesto: asterixis, desorientación, letargo y coma	Lactulosa, 10-20 g, 2-3 veces al día con el objetivo de 2-3 deposiciones blandas Rifaximina, 550 mg, dos veces al día Nutrición, 1,25 g de proteína/kilogramo de peso corporal real/día y merienda nocturna (>250 kcal)	En metanálisis de ensayos aleatorizados, la lactulosa se asoció con una mortalidad reducida en relación con el placebo (8,5 % frente a 14 %) en ensayos aleatorizados con 705 pacientes y un riesgo reducido de EH manifiesta recurrente (25,5 % frente a 46,8 %) en ensayos aleatorizados con 1415 pacientes14 En un ECA doble ciego controlado con placebo de 6 meses de duración, la rifaximina redujo la hospitalización por EH al 13,6 % frente al 22,6 % con placebo entre 299 pacientes con EH previa con lactulosa13 En un ECA de 6 meses de 120 pacientes con EH encubierta, los 60 pacientes que recibieron suplementos proteicos para lograr una ingesta diaria de proteínas de 1 a 1,5 g/kg tuvieron tasas más bajas de EH manifiesta en relación con el placebo (10 % frente a 21,7 %)15	Lactulosa: en relación con el placebo, distensión abdominal (46 % frente a 15 %), diarrea (29 % frente a 37 %) pero mayor si se ingiere en exceso), náuseas (15 % frente a 2 %)14 Rifaximina: alto costo, no se observaron otros eventos adversos en el ensayo13 Dieta hiperproteica: ninguna15

(continuado)

hiponatremia

La hiponatremia (<135 meq/L) es común entre los pacientes con cirrosis descompensada, afectando hasta el 31% de una muestra nacional de

13.940 pacientes sometidos a evaluación de trasplante hepático.⁸⁷ Aunque la evidencia que respalda su manejo es limitada, la hiponatremia se trata abordando la deplección de volumen (si está presente) y optimizando la administración de diuréticos.

Tabla 2. Tratamiento de la cirrosis (continuación)

Síntomas y diagnóstico		Terapias de primera línea	Eficacia	efectos adversos
ascitis	Exploración física (abdomen distendido, matidez cambiante) y líquido libre en las imágenes abdominales	Antagonistas de la aldosterona (espironolactona, 50-400 mg) Diuréticos de asa (furosemida, 40-160 mg)	aldosterona combinada antagonistas y diuréticos del asa resolvieron la ascitis en el 76% de pacientes en comparación con el 56% que recibieron antagonistas de la aldosterona solos en un ensayo autorizado de 100 pacientes ¹⁶ La paracentesis alivia el abdomen síntomas pero la ascitis reaparece	combinación de aldosterona antagonistas y diuréticos del asa: hipertotasemia (4%), lesión renal (12%) Antagonistas de la aldosterona solos: hipertotasemia (18%), lesión renal (16%) No informado en ensayos de pacientes con ascitis pero observado en otros ensayos de espironolactona: ginecomastia (tasa desconocida) ⁵³
Venas varicosas y sangrado de varices	Evaluación endoscópica	Prevención de hemorragias: carvedilol, 12,5 mg, diarios (puede usarse para profilaxis primaria o secundaria); Propranolol, 40 mg, dos veces al día aumentado hasta 160 mg dos veces al día con una frecuencia cardíaca objetivo de 55 latidos/min Sangrado activo: Octreotida/terlipresina ceftriaxona intravenosa (1 g/día durante 5 días) Ligadura con banda o escleroterapia de varices	La profilaxis primaria con carvedilol o propranolol en un ensayo doble ciego controlado con placebo de 201 pacientes con CSPH, carvedilol o propranolol redujo el riesgo de descompensación o muerte (16 % frente a 27 %) en 3 y 24 Tratamiento de la hemorragia: medicamentos vasoactivos (además de la terapia endoscópica) Octreotide: asociado a hemostasia a los 5 d en 77% en comparación con el 58 % con placebo en un metanálisis de ensayos autorizados ¹⁷ Telpresina: asociado con hemostasia a los 5 días en el 65 % en comparación con el 46 % con placebo en un metanálisis de ensayos autorizados ⁸⁹ Antibióticos profilácticos (además de la terapia endoscópica): asociados con una mortalidad reducida al 18,5 % frente al 22,2 % con placebo en un metanálisis de ensayos autorizados ¹⁸	Carvedilol o propranolol: debilidad (23% vs 17%) ²⁴ Octreotide: hiperglucemia (23% vs 13% con placebo) ¹⁷ Telpresina: no hay diferencia en comparación con el placebo en el metanálisis de los ensayos, puede asociarse con isquemia digital y calambres abdominales ⁹⁰ CONSEJOS: ninguno observado en el ensayo ¹⁹
Peritonitis bacteriana espontánea (PAS)	Ascitis concentraciones de los neutrófilos >250/μL pueden presentarse sin fiebre o dolor hasta en un tercio de los casos	Cefalosporina de tercera generación por 5 d Albúmina, 1,5 g/kg, el día 1 y 1 g/kg el día 2 Meropenem y daptomicina para la PBE nosocomial	Albúmina: en comparación con los antibióticos solos, reduce la mortalidad a los 3 meses en un ECA de 126 pacientes del 41 % al 22%; se produjo lesión renal en el 33 % frente al 6 % Si PAS nosocomial: en un ensayo autorizado de 32 pacientes, en comparación con ceftazidima, meropenem y daptomicina aumentó la resolución de la PAS (87 % frente a 25 %) pero no la supervivencia a los 90 días ⁹¹	No informado en el juicio. Sin embargo, las infusiones de albúmina pueden aumentar el riesgo de edema pulmonar (4 % frente al 1 % del placebo en un ensayo de albúmina para pacientes hospitalizados con cirrosis) ⁹²
Síndrome hepatorenal (SHR)	50% o >0,3 mg/dL de aumento en la creatinina sérica dentro de los 7 días desde la última medición y no responde a 2 días de expansión de volumen	Terlipresina, 0,85 mg, IV cada 6 h Noradrenalina, 0,5-3 mg/h, IV	En un ensayo autorizado controlado con placebo (proporción 1:2), la terlipresina mejoró la recuperación renal (39 % frente a 18 %) en 300 pacientes con HRS ²¹ En un ensayo aleatorio de 46 pacientes que compararon terlipresina versus norepinefrina, la tasa de lograr una creatinina <1,5 mg/dL fue del 39,1 % frente al 43,4 % ⁹³	Terlipresina: muerte por insuficiencia respiratoria (11 % frente a 2 % del placebo) ²¹ Noradrenalina: ninguna informada en el ensayo ⁹³ ; sin embargo, el 25 % experimentó taquicardia en un estudio de cohorte, el 10 % requirió la interrupción del tratamiento ⁹⁴

Abreviaturas: CSPH, hipertensión portal clínicamente significativa; IV, intravenoso; PDE-5i, inhibidor de la fosfodiesterasa-5; ECA, ensayo clínico autorizado; CONSEJOS, derivación portosistémica intrahepática transyugular; EVA, escala analógica visual.

Factor de conversión SI: para convertir creatinina a $\mu\text{mol/L}$, multiplique por 88,4.

dos; la restricción de líquidos se reserva para pacientes con niveles inferiores a 125 mmol/L a pesar de la optimización.⁵³

refractarios a diuréticos e hipoalbuminemia investigaron el papel de infusiones semanales de 40 g de solución de albúmina humana al 25% sin infusiones¹¹⁰; La supervivencia a los 18 meses fue mayor en el grupo de albúmina (77%) en comparación con el grupo sin infusión (66%).¹¹⁰ Sin embargo, la infusión de albúmina aún no se recomienda para la atención clínica.⁵³ En un ensayo aleatorio abierto que inscribió a 777

Hipoalbuminemia

Debido a que la hipoalbuminemia (<3,5 g/dL) es común entre los pacientes con ascitis, un ECA abierto que incluyó a 431 pacientes con ascitis

Tabla 3. Terapias para la cirrosis y sus complicaciones, según etiología

	factores de riesgo	Terapias de primera línea	Eficacia	efectos adversos
Enfermedad hepática relacionada con el alcohol	Trastorno por consumo de alcohol, obesidad	Abstinencia de alcohol, Asesoramiento y medicamentos como la naltrexona	En un metanálisis de estudios observacionales, la abstinencia se asocia con una reducción del riesgo de mortalidad después de 1,5 años (HR, 0,51 [IC 95 %, 0,33-0,81]) ¹²	N/A
Enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD)	Resistencia a la insulina, obesidad, síndrome metabólico	Pérdida de peso, Referencia de nutricionista, terapias médicas de pérdida de peso y cirugía bariátrica en pacientes muy seleccionados (es decir, sin hipertensión portal)	Entre 1158 pacientes con NAFLD y fibrosis, la cirugía bariátrica se asoció con un 2,3 % de riesgo de cirrosis o descompensación a los 10 años en comparación con el 9,6 % de 508 pacientes emparejados que no se sometieron a cirugía ⁶	Se desconocen las tasas de eventos adversos. La restricción inadvertida de proteínas durante la dieta podría empeorar la sarcopenia y aumentar el riesgo de enfermedad hepática. La cirugía bariátrica se asocia con un 4,7 % de riesgo de descompensación en pacientes con cirrosis compensada ¹³
Hepatitis C	Transfusiones de sangre antes de 1990, compartir agujas o instrumentos de drogas, rara vez transmisión sexual	Antivirales de acción directa (p. ej., sofosbuvir/velpatasvir o glecaprevir/pibrentasvir)	Fuentes de datos observacionales: la RVS, en comparación con no lograr la RVS, se asocia con una mortalidad por todas las causas más baja a los 10 años (8,9 % frente a 26,0 %) ⁷ La RVS, en comparación con no alcanzar la RVS, se asocia con un menor riesgo de CHC (3,3 frente a 13,2/1000 años-persona) ¹⁰	Dolor de cabeza: 25%
Hepatitis B	Transmisión vertical, transmisión sexual, agujas compartidas o implementos de drogas	Control virológico con terapia antiviral (p. ej., tenofovir, adefenamida, tenofovir disoproxil fumarato, entecavir)	Ensayo aleatorizado (2:1), controlado con placebo de lamivudina en 651 pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis: en comparación con el placebo, el tratamiento redujo el riesgo de CHC (3,9 % frente a 7,4 %) ⁸ Estudio observacional de tenofovir disoproxil fumarato: en comparación con ningún tratamiento (291 pacientes), la terapia antiviral (797 pacientes) se asoció con un menor riesgo de CHC (9,8 % frente a 14,9 %), descompensación (1,1 % frente a 13,1 %) y muerte (1,1 % y 13,1 %) en personas con cirrosis de Hong Kong, Corea del Sur y California ¹⁰	Lamivudina asociada con tos en relación con el placebo (14 % frente a 7 %) ⁸ El fumarato de disoproxilo de tenofovir se asocia con una disminución de la densidad ósea (1,72 % en la cadera, 2,29 % en la columna vertebral) después de 48 semanas de tratamiento ^{10,2} Entre los pacientes con coinfección por hepatitis B y VIH, el 0 % que recibió tenofovir adefenamida interrumpió el tratamiento por complicaciones renales dentro de las 144 semanas en comparación con el 3,6 % que recibió tenofovir disoproxil fumarato ^{10,3}
Hemocromatosis autosómica recesiva	herencia; 2 ejemplos de la variante C282Y del gen HFE	Depleción de hierro (flebotomía) con una meta de 50-100 µg/L de ferratina	En un estudio observacional a nivel nacional de pacientes daneses, la supervivencia general a los 10 años fue del 70 % entre los 66 pacientes que recibieron flebotomía y del 20 % de los 62 pacientes no tratados ⁹	Sangrado e infección en el sitio de venopunción, anemia y síncope (tasas desconocidas)
Colangitis biliar primaria (CBP)	Más común entre mujeres y familiares de primer grado de pacientes con CBP	Ácido ursodesoxicólico (AUDC) a 13-15 mg/kg/día	En un análisis combinado de 548 pacientes en 3 ensayos aleatorizados, el AUDC mejoró la supervivencia de 4 años sin trasplante en comparación con el placebo (17 % frente a 24 %) ¹⁰	No observado en ensayos ¹⁰ Los eventos adversos raros pueden incluir aumento de peso (<5 libras), 104 heces blandas y adelgazamiento del cabello
Colangitis esclerosante primaria (CEP)	Colitis ulcerosa	Sin terapia probada	N/A	N/A
autoinmune hepatitis	desconocido	Combinación de prednisona (20 a 40 mg/día) y azatioprina (50 a 150 mg/día)	En un metanálisis de ensayos aleatorizados de 3 a 4 años de duración, las tasas de remisión y mortalidad general asociadas con el tratamiento combinado (recibido por 44 pacientes) fueron del 43 % y del 0 %, mientras que el placebo (recibido por 33 pacientes) se asoció con 39 % mortalidad y 0 % remisión ¹¹	No informado en el metanálisis La prednisona se asocia con efectos adversos como aumento de peso, sarpullido, cataratas, riesgo de infección y osteoporosis La azatioprina se asocia con leucopenia, pancreatitis, cáncer de piel y melanoma, linfoma y mayor riesgo de infección

Abreviaturas: HCC, carcinoma hepatocelular; HR, razón de riesgo; NA, no aplicable; RVS, respuesta virológica sostenida (cura de la hepatitis C).

^a El trasplante hepático es la terapia definitiva para la cirrosis descompensada de cualquier causa. La enfermedad hepática crónica subyacente puede reaparecer y requerir tratamiento.

pacientes hospitalizados con cirrosis y nivel de albúmina inferior a 3,0 g/dL, las infusiones de albúmina (dosis media, 200 g) dirigidas a aumentar el nivel de albúmina a más de 3,0 g/dL no mejoraron la tasa de un resultado compuesto (nueva infección, insuficiencia renal, disfunción o muerte) hasta por 14 días (29,7 % frente a 30,2 % para el grupo de atención estándar). La tasa de edema pulmonar (4% vs 1%) fue mayor para el grupo de albúmina.⁹²

nititis, los pacientes deben recibir profilaxis secundaria con antibióticos orales supresores (p. ej., trimetoprima/sulfametoaxazol o ciprofloxacina).⁵³ La profilaxis primaria puede no ser eficaz dada la prevalencia de organismos resistentes en la comunidad. El uso de antibióticos se asocia con eventos adversos (p. ej., hipertotasemia relacionada con trimetoprima, diarrea relacionada con antibióticos o infección por Clostridioides difficile).⁵³

Peritonitis bacteriana espontánea Síndrome hepatorrenal La peritonitis bacteriana espontánea debe tratarse con las pautas La terapia óptima para el síndrome hepatorrenal incluye cefalosporinas de tercera generación cuidadosamente recomendadas, como ceftriaxona, expansión de volumen monitoreada con albúmina intravenosa y una dosis diaria de 2 g de albúmina intravenosa.⁵³ En un ECA de 126 terapia vasoconstrictora para aumentar la presión arterial media y pacientes, en comparación con antibióticos solos, albúmina al 25% (1,5 g/kg riñón por fusión. En un ECA de 300 pacientes, en comparación con el día 1, 1 g/kg el día 2) redujo la mortalidad del 41 % al 22 % con 3 placebos, la terlipresina mejoró la función renal (creatinina 1,5 mg/dl; 39 % frente al 18 %), pero se asoció con un mayor riesgo de muerte debido a un mes de seguimiento.²⁰ Despues de un primer episodio de perito bacteriano espontáneo

insuficiencia respiratoria (11 % frente a 2 % con placebo).²¹ En un metanálisis, la norepinefrina, de 0,5 a 3 mg/h, no fue inferior a la terlipresina con una tasa combinada del 50 % de reversión de la lesión renal.¹¹¹

Coagulopatía A

pesar de los recuentos bajos de plaquetas o el INR prolongado, es raro que haya hemorragia después de procedimientos de bajo riesgo (p. ej., paracentesis, endoscopia). Por ejemplo, la tasa de hemorragia mayor fue del 0,2 % en un análisis combinado de 2113 pacientes con INR superior a 1,5 y/o recuento de plaquetas inferior a $50 \times 10^9/\text{l}$ sometidos a paracentesis.¹¹² En las directrices de la American Association for the Study of Liver Enfermedades y la Sociedad de Radiología Intervencionista, no se recomienda plasma profiláctico, transfusiones de placas, ni suplementos de vitamina K58,112.

Encefalopatía hepática Los

pacientes que presentan encefalopatía hepática clínicamente manifiesta (grado 2) deben ser evaluados para detectar infecciones, sangrado gastrointestinal, deshidratación y recibir medicamentos psicoactivos.⁷⁶ Los pacientes deben recibir hidratación intravenosa y lactulosa, comenzando en un dosis de 60 cc, seguida de 20 cc de lactulosa cada 1 a 2 horas hasta se produce una deposición, seguida de mantenimiento con suficiente lactulosa para lograr de 2 a 3 deposiciones blandas por día.⁴³ Despues de que se resuelve el episodio agudo, la profilaxis secundaria también incluye rifaximina, 550 mg, dos veces al día.¹³ En un metanálisis de 705 pacientes con encefalopatía hepática, en comparación con placebo, la lactulosa se asoció con una mortalidad reducida (8,5% frente al 14%).¹⁴ En comparación con el placebo, la lactulosa se asoció con una reducción de la encefalopatía hepática manifiesta recurrente (25,5 % frente al 46,8 %).

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Aceptado para publicación: 27 de marzo de 2023.

Divulgaciones de conflictos de intereses: el Dr. Tapper informó subvenciones de Salix Pharmaceuticals y honorarios de consultoría de Madrigal Pharmaceuticals y Novo Nordisk, todo pagado a su institución y honorarios de consultoría de Bausch Health, Mallinckrodt Products farmacéuticos, Axcela Health, Novo Nordisk, Amrys Medicines, Lipocine, Kalemco, y Takeda Pharmaceutical Company. El Dr. Parikh informó haber recibido subvenciones de Exact Sciences, Genentech, Glycotech Inc y Target PharmaSolutions y honorarios personales de Eli Lilly, Freezone, Eisai, Gilead Sciences, Bayer, Exelixis y Fujifilm Medical.

Financiamiento: Este estudio fue financiado por una subvención de los Institutos Nacionales de Salud (U01DK130113).

Papel del financiador/patrocinador: el financiador no tuvo ningún papel en el diseño y la realización del estudio; recopilación, gestión, análisis e interpretación de los datos; preparación, revisión o aprobación del manuscrito; y decisión de enviar el manuscrito para su publicación.

Envíos: Agradecemos a los autores a enviar documentos para su consideración como una revisión. Por favor comuníquese con Mary McGrae McDermott, MD, al mdm608@northwestern.edu.

REFERENCIAS

1. Spaniou SG, Safiri S, Bisignano C, et al; GBD 2017 Cirrosis Colaboradores. Lo global, carga regional y nacional de cirrosis por causa en 195 países y territorios, 1990-2017: a análisis sistemático para la Carga Global de Estudio de la enfermedad 2017. Lancet Gastroenterol Hepatol.
2. van der Meer AJ, Veldt BJ, Field JJ, et al. Asociación entre respuesta virológica sostenida y mortalidad por todas las causas entre pacientes con hepatitis C crónica y fibrosis hepática avanzada. JAMA. 2012;308(24):2584-2593. doi:10.1001/jama.2012.144878
3. Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades, Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades MARAVILLA: sobre estadísticas provisionales de mortalidad, 2018 al mes pasado. Consultado el 13 de marzo de 2023, <https://wonder.cdc.gov/mcd4cd10-provisional.html>
4. Serper M, Tapper EB, Kaplan DE, Taddei TH, Mahmud N. Patrones de utilización de la atención y vigilancia del carcinoma hepatocelular. Soy J Gastroenterol. 2023;118(2):294-303. doi:10.14309/ajg.00000000000002011
5. Flemming JA, Djerboua M, Groome PA, Booth CM, Traut JA, NAFLD y hígado asociado al alcohol será responsable de casi todos los nuevos diagnósticos de cirrosis en Canadá para 2040. hepatología. 2021;74(6):3330-3344. doi:10.1002/hep.32032
6. Aminian A, Al-Kurd A, Wilson R, et al. Asociación de la cirugía bariátrica con importantes resultados hepáticos y cardiovasculares adversos en pacientes con estenotipatía no alcohólica comprobada por biopsia. JAMA. 2021;326(20):2031-2042. doi:10.1001/jama.2021.19569
7. van der Meer AJ, Veldt BJ, Field JJ, et al. Asociación entre respuesta virológica sostenida y mortalidad por todas las causas entre pacientes con hepatitis C crónica y fibrosis hepática avanzada. JAMA. 2012;308(24):2584-2593. doi:10.1001/jama.2012.144878
8. Liaw YF, Sung JY, Chow WC, et al; Cirrosis Asian Lamivudine Multicentre Study Group. Lamivudina para pacientes con hepatitis B crónica y enfermedad hepática avanzada. N Engl J Med. 2004;351(15):1521-1531. doi:10.1056/NEJMoa033364
9. Milman N, Pedersen P, Steig T, Byg KE, Graudal N, Fenger K. Hemocromatosis hereditaria clínicamente manifiesta en Dinamarca 1948-1985. Ana hematol. 2001;80(12):737-744. doi:10.1007/s002770100371
10. Poupon RE, Lindor KD, Cauch-Dudek K, Dickson ER, Poupon R, Heathcote EJ. Análisis combinado de ensayos controlados aleatorios de ácido ursodesoxicólico en la cirrosis biliar primaria. Gastroenterología. 1997;113(3):884-890. doi:10.1016/S0016-5085(97)70183-5
11. Lamers MM, van Oijen MG, Pronk M, Drenth JP. Opciones de tratamiento para la hepatitis autoinmune: una revisión sistemática de ensayos controlados aleatorios. J Hepatol. 2010;53(1):191-198. doi:10.1016/j.jhep.2010.01.037
12. Xie YD, Feng B, Gao Y, Wei L. Efecto de la abstención del alcohol sobre la supervivencia de los pacientes con cirrosis alcohólica: una revisión sistemática y metanálisis. Hepatol Res. 2014;44(4):436-449. doi:10.1111/hepr.12131
13. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, et al. Tratamiento con rifaximina en la encefalopatía hepática. N Engl J Med. 2010;362(12):1071-1081. doi:10.1056/NEJMoa0907893
14. Giudice LL, Vilstrup H, Morgan MY. Disacáridos no absorbibles versus placebo/ninguna intervención y lactulosa versus lactitol para el tratamiento de la enfermedad hepática prevención y tratamiento de la enfermedad hepática

- encefalopatía en personas con cirrosis. Base de datos Cochrane de revisiones sistemáticas. 2016;(5). doi:10.1002/14651858.CD003044.pub4
15. Maharshi S, Sharma BC, Sachdeva S, Srivastava S, Sharma P. Eficacia de la terapia nutricional para pacientes con cirrosis y insuficiencia hepática mínima encefalopatía en un ensayo aleatorizado. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(3):454-460.e3. hacer: 10.1016/j.cgh.2015.09.028
16. Angeli P, Fasolato S, Mazza E, et al. Tratamiento diurético combinado versus secuencial de la ascitis en pacientes no azotémicos con cirrosis: resultados de una Ensayo clínico aleatorizado abierto. *Intestino*. 2010;59(1):98-104. doi:10.1136/gut.2008.176495
17. Bañares R, Albillos A, Rincón D, et al. Tratamiento endoscópico versus tratamiento endoscópico más farmacológico para la hemorragia aguda por várices: un metanálisis. *hepatología*. 2002;35(3): 609-615. doi:10.1053/jhep.2002.31354
18. Chavez-Tapia NC, Barrientos-Gutiérrez T, Tellez-Avila F, et al. Metanálisis: profilaxis antibiótica para pacientes cirróticos con hemorragia digestiva alta: una revisión Cochrane actualizada. *Alimento Pharmacol Ther*. 2011;34(5):509-518. doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04746.x
19. García-Pagán JC, Caca K, Bureau C, et al; Early Trends Pharmacol Sci (derivación portosistémica intrahepática transyugular) Grupo de estudio cooperativo. Uso temprano de TIPS en pacientes con cirrosis y sangrado variceal. *N Engl J Med*. 2010;362(25): 2370-2379. doi:10.1056/NEJMoa0910102
20. Ordenar P, Navasa M, Arroyo V, et al. Efecto de la albúmina intravenosa sobre la insuficiencia renal y la mortalidad en pacientes con cirrosis y peritonitis bacteriana espontánea. *N Engl J Med*. 1999;341(6):403-409. doi:10.1056/NEJM199908053410603
21. Wong R, Pappas SC, Curry MP, et al; CONFIRMAR. Investigadores del estudio. Terlipresina más albúmina para el tratamiento del síndrome hepatorenal tipo 1. *N Engl J Med*. 2021;384(9):818-828. doi:10.1056/NEJMoa2008290
22. de Franchis R, Bosch J, García-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C; Facultad Baveno VII. Baveno VII: consenso renovador en hipertensión portal. *J Hepatol*. 2022; 76(4):959-974. doi:10.1016/j.jhep.2021.12.022
23. García-Tsao G, Abrañales JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hemorragia hipertensiva en cirrosis: estratificación de riesgo, diagnóstico y manejo. Orientación práctica de 2016 de la Asociación Estadounidense para el Estudio de Enfermedades del Hígado. *hepatología*. 2017;65(1):310-335. doi:10.1002/hep.28906
24. Villanueva C, Albillos A, Genescà J, et al. ß-Bloqueadores para prevenir la descompensación de la cirrosis en pacientes con hipertensión portal clínicamente significativa (PREDESCI): un estudio aleatorizado, Ensayo multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo. *Lancet*. 2019;393(10181):1597-1608. doi:10.1016/S0140-6736(18)31875-0
25. Tapper E, Kanwal F, Asrani S, et al. Resultados informados por los pacientes en la cirrosis: una revisión del alcance de la literatura. *hepatología*. 2018;67(6):2375-2383. doi:10.1002/hep.29756
26. Foster C, Baki J, Nikirk S, Williams S, Parikh ND, Tapper EB. Utilidades integrales del estado de salud en pacientes contemporáneos con cirrosis. *Hepatol Comun*. 2020;4(6):852-858. doi:10.1002/hep4.1512
27. Tapper EB, Salim N, Baki J, et al. Jugo de pepinillo Intervención para la reducción de los calambres cirróticos: el ensayo controlado aleatorio PICCLES. *soy j Gastroenterol*. 2022;117(6):895-901. doi:10.14309/ajg.0000000000001781 28
- Vidot H, Cvejic E, Carey S, et al. Ensayo clínico aleatorizado: la suplementación con taurina oral versus placebo reduce los calambres musculares en pacientes con enfermedad hepática crónica. *Alimento Pharmacol Ther*. 2018;48(7):704-712. doi:10.1111/apt.14950
29. Spahr L, Coeytaux A, Giostra E, Hadengue A, Annunzi JM. El bloqueador de histamina H1 hidroxizina mejora el sueño en pacientes con cirrosis y encefalopatía hepática mínima: un ensayo piloto controlado aleatorio. *Soy J Gastroenterol*. 2007;102(4):744-753. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.01028.x
30. Linder KD, Bowles CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Colangitis biliar primaria: guía práctica de 2018 de la Asociación Estadounidense para el Estudio de Enfermedades del Hígado. *hepatología*. 2019;69(1): 394-419. doi:10.1002/hep.30145
31. Wolfhagen FH, Sternier E, Hop WC, Vitale G, Bertolotti M, Van Buuren HR. Tratamiento oral con naltrexona para el prurito colestásico: un estudio doble ciego controlado con placebo. *Gastroenterología*. 1997; 113(4):1264-1269. doi:10.1053/gast.1997.v113. pmid:9322521
32. Van Thiel DH, Gavaler JS, Sanghvi A. Recuperación de la función sexual en hombres alcoholícos en abstinencia. *Gastroenterología*. 1983;84(4):677-682. doi:10.1016/0016-5085(83)90130-0
33. Jagdish RK, Kamaal A, Shastri SM, et al. Tadalafil mejora la disfunción eréctil y la calidad de vida en hombres con cirrosis: estudio doble ciego aleatorizado ensayo controlado con placebo. *Hepatol Int*. Publicado en línea el 14 de noviembre de 2021. doi:10.1007/s12072-021-10264-w
34. Beste LA, Leipertz SL, Green PK, Dominitz JA, Ross D, Ioannou GN. Tendencias en la carga de cirrosis y carcinoma hepatocelular por enfermedad hepática subyacente en veteranos estadounidenses, 2001-2013. *Gastroenterología*. 2015;149(6):1471-1482.e5. doi:10.1053/j.gastro.2015.07.056
35. Asrani SK, Hall L, Reddy V, Ogola G, Izzy M. Enfermedades crónicas comórbidas y supervivencia en cirrosis compensada y descompensada: un estudio de base poblacional. *Soy J Gastroenterol*. 2022;117(12):2009-2016. doi:10.14309/ajg.0000000000001909
36. Flemming JA, Dewit Y, Mah JM, Saperia J, Groome PA, Booth CM. Incidencia de cirrosis en Cohortes de nacimientos jóvenes en Canadá de 1997 a 2016: un estudio retrospectivo basado en la población. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4(3):217-226. doi:10.1016/S2468-1253(18)30339-X
37. Tapper EB, Henderson JB, Parikh ND, Ioannou GN, Lok AS. Incidencia y factores de riesgo de encefalopatía hepática en una cohorte poblacional de estadounidenses con cirrosis. *Hepatol Comun*. 2019;3(11):1510-1519. doi:10.1002/hep4.1425
38. Hirode G, Saab S, Wong RJ. Tendencias en la carga de enfermedad hepática crónica entre adultos estadounidenses hospitalizados. Abierto de la Red JAMA. 2020;3(4):e201997-e201997. doi:10.1001/jamametworkopen.2020.1997
39. Asrani SK, Hall L, Hagan M, et al. Tendencias en las hospitalizaciones relacionadas con la enfermedad hepática crónica: un estudio basado en la población. *Soy J Gastroenterol*. 2019;114(1):98-106. doi:10.1038/s41395-018-0365-4
40. Tapper EB. Construyendo calidad efectiva programas de mejora para la enfermedad hepática: una revisión sistemática de las iniciativas de mejora de la calidad. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(9):1256-1265.e3. doi:10.1016/j.cgh.2016.04.020
41. Tapper EB, Zhao L, Nikirk S, et al. Incidencia y predictores de cabecera del primer episodio de encefalopatía hepática manifiesta en pacientes con cirrosis. *Soy J Gastroenterol*. 2020;115(12):2017-2025. hacer: 10.14309/ajg.00000000000000762
42. Tapper EB, Parikh ND, Waljee AK, Volk M, Carozzi NE, Lok AS. Diagnóstico de la encefalopatía hepática mínima: una revisión sistemática de las pruebas de diagnóstico en el punto de atención. *Soy J Gastroenterol*. 2018;113(4):529-538. doi:10.1038/ajg.2018.6
43. Bajaj JS, Lauridsen M, Tapper EB, et al. Cuestiones importantes sin resolver en el manejo de la encefalopatía hepática: un consenso ISHEN. *Soy J Gastroenterol*. 2020;115(7):989-1002. doi:10.14309/ajg.00000000000000603
44. Tapper EB, Aberasturi D, Zhao Z, Hsu CY, Parikh ND. Resultados después de la encefalopatía hepática en cohortes basadas en la población de pacientes con cirrosis. *Alimento Pharmacol Ther*. 2020;51(12):1397-1405. doi:10.1111/apt.15749
45. Tapper EB, Halbert B, Mellinger J. Tasas y motivos de los reingresos hospitalarios en pacientes con cirrosis: un estudio de cohorte basado en la población de varios estados. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(8):1181-1188.e2. doi:10.1016/j.cgh.2016.04.009
46. Tapper EB, Zhao Z, Mazumder N, Parikh ND. Incidencia, factores de riesgo y resultados después de la ascitis en una cohorte basada en la población de estadounidenses mayores. *Dig Dis Sci*. 2022;67(11):5327-5335. doi:10.1007/s10620-022-07454-3
47. Merli M, Nicolini G, Angeloni S, et al. Incidencia e historia natural de pequeñas várices esofágicas en pacientes cirróticos. *J Hepatol*. 2003;38(3):266-272. doi:10.1016/S0168-8278(02)00420-8
48. Serper M, Kaplan DE, Taddei TH, Tapper EB, Cohen JB, Mahmud N. Bloqueadores beta no selectivos, descompensación hepática y mortalidad en cirrosis: un estudio de cohorte nacional. *hepatología*. 2023;77(2):489-500. doi:10.1002/hep.32737 49. Tapper EB, Beste L, Curry M, Bonder A, Waljee A, Saini S. Implementación subóptima de la terapia basada en la evidencia para la hemorragia varicosa aguda: una revisión sistemática de estudios observacionales. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(9):1373-1381. doi:10.1016/j.cgh.2017.02.018 50. Lim N, Desarno MJ, Lidorfsky SD, Ganguly E. Hospitalización por hemorragia variceal en una época con cirrosis más prevalente. *Mundial J Gastroenterol*. 2014;20(32):11326-11332. doi:10.3748/wjg.v20.i32. 11326
51. Tarao K, Nozaki A, Ikeda T, et al. Impacto real de la cirrosis hepática en el desarrollo de carcinoma hepatocelular en diversas enfermedades hepáticas: evaluación metaanalítica. *Cáncer Med*. 2019;8(3):1054-1065. doi:10.1002/cam4.1998
52. Lang K, Danchenko N, Gondev K, Shah S, Thompson D. La carga de enfermedad asociada con el carcinoma hepatocelular en los Estados Unidos. *J Hepatol*. 2009;50(1):89-99. doi:10.1016/j.jhep.2008.07.029
53. Biggins SW, Angeli P, García-Tsao G, et al. Diagnóstico, evaluación y manejo de ascitis, peritonitis bacteriana espontánea y síndrome hepatorenal: guía práctica 2021 de la American

- Asociación para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas. *hepatología*. 2021;74(2):1014-1048. doi:10.1002/hep. 31884
54. Oey RC, de Man RA, Erler NS, Verbon A, van Buuren HR. Microbiología y patrones de susceptibilidad a los antibióticos en bacterias espontáneas, peritonitis, United European Gastroenterol J. 2018;6 (4):614-621. doi:10.1177/2050640617744456
55. Devani K, Charilaou P, Jaiswal P, et al. Tendencias en hospitalización, lesión renal aguda y mortalidad en pacientes con peritonitis bacteriana espontánea. *J Clin Gastroenterol*. 2019;53(2):e68-e74. doi:10.1097/MCG.0000000000000973
56. Ginès A, Escorsell A, Ginès P, et al. Incidencia, factores predictivos y pronóstico del síndrome hepatorenal en la cirrosis con ascitis. *Gastroenterología*. 1993;105(1):229-236. doi:10.1016/0016-5085(93)90031-7
57. Whitfield JB, Schwantes-An TH, Darby R, et al; Consorcio GenomALC. Una puntuación de riesgo genético y la diabetes predicen el desarrollo de cirrosis relacionada con el alcohol en los bebedores. *J Hepatol*. 2022;76(2):275-282. doi:10.1016/j.jhep.2021.10.005
58. Northup PG, García-Pagan JC, García-Tsao G, et al. Trastornos hepáticos vasculares, trombosis de la vena porta y sangrado de procedimiento en pacientes con enfermedad hepática: guía práctica 2020 de la Asociación Estadounidense para el Estudio de Enfermedades Hepáticas. *hepatología*. 2021;73(1):366-413. doi:10.1002/hep.31646
59. Hay MRD. Los niveles de amoniaco no guían el manejo clínico de pacientes con encefalopatía hepática causada por cirrosis. *Soy J Gastroenterol*. 2020;115(5):723-728. doi:10.14309/ajg.0000000000000343
60. Tapper EB, Baki J, Parikh ND, Lok AS. La fragilidad, los medicamentos psicoactivos y la disfunción cognitiva se asocian con malos resultados informados por los pacientes en la cirrosis. *hepatología*. 2019;69(4):1676-1685. doi:10.1002/hep.30336 61.
- Peng JK, Hepgu N, Higginson IJ, Gao W. Prevalencia de síntomas y calidad de vida de pacientes con enfermedad hepática en etapa terminal: una revisión sistemática y metanálisis. *Paliat Med*. 2019;33(1):24-36. doi:10.1177/0269216318807051
62. Uddell JA, Wang CS, Timmorth J, et al. ¿Este paciente con enfermedad hepática tiene cirrosis? NUNCA. 2012;307(8):832-842. doi:10.1001/jama.2012.186
63. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, et al. Guía de práctica de la AASLD sobre la evaluación clínica y el manejo de grasas no alcohólicas enfermedad del hígado. *hepatología*. Publicado en línea el 17 de marzo de 2023. doi:10.1097/HEP.0000000000000323
64. Rasmussen DN, Thiele M, Johansen S, et al; GALAXIA; Consorcios de microbios hepáticos. Pronóstico rendimiento de 7 biomarcadores en comparación con la biopsia hepática en la enfermedad hepática temprana relacionada con el alcohol. *J Hepatol*. 2021;75(5):1017-1025. doi:10.1016/j.jhep.2021.05.037
65. Graupera I, Thiele M, Serra-Burriel M, et al; Investigadores del Consorcio LiverScreen, Bajo precisión de las puntuaciones de fibrosis FIB-4 y NAFLD para la detección de fibrosis hepática en la población. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(11):2567-2576.e6. doi:10.1016/j.cgh.2021.12.034
66. Tapper EB, Lok AS-F. Uso de imágenes hepáticas y biopsia en la práctica clínica. *N Engl J Med*. 2017;377(8):756-768. doi:10.1056/NEJMra1610570
67. Papathodoridi M, Hirant JB, Lupson-Platon M, et al. Refinación de los criterios de elastografía de Baveno VI para la definición de enfermedad hepática crónica avanzada compensada. *J Hepatol*. 2021;74(5):1109-1116. doi:10.1016/j.jhep.2020.11.050
68. Tapper EB, Cohen EB, Patel K, et al. Niveles de alanina aminotransferasa confundidos por el uso de elastografía transitoria para el diagnóstico de fibrosis en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(9):932-937.e1. doi:10.1016/j.cgh.2012.01.015
69. Ripoll C, Groszmann R, García-Tsao G, et al; Portal Grupo Colaborativo de Hipertensión. El gradiente de presión venoso hepático predice la descompensación clínica en pacientes con cirrosis compensada. *Gastroenterología*. 2007;133(2):481-488. doi:10.1053/j.gastro.2007.05.024
70. Bai W, Al-Karaghoubi M, Stach J, Sung S, Matheson GJ, Abraldes JG. Test-retest fiabilidad y consistencia de HVPG e impacto en el diseño del ensayo: un estudio en 298 pacientes de 20 ensayos controlados aleatorios. *hepatología*. 2021;74(6):3301-3315. doi:10.1002/hep.32033
71. Abraldes JG, Bureau C, Stefanescu H, et al; Anticipate a los investigadores. Herramientas no invasivas y riesgo de hipertensión portal clínicamente significativa y varices en cirrosis compensada: el "Anticipate" Estudiar. *hepatología*. 2016;64(6):2173-2184. doi:10.1002/hep.28824
72. Ghany MG, Lok ASF, Everhart JE, et al; Grupo de ensayo HALT-C. Predicción de resultados clínicos e histológicos basados en pruebas de laboratorio estándar en hepatitis C crónica avanzada. *Gastroenterología*. 2010;138(1):136-146. doi:10.1053/j.gastro.2009.09.007
73. Stafylidou M, Paschos P, Katsoulis A, et al. Rendimiento de Baveno VI y criterios ampliados de Baveno VI para excluir varices de alto riesgo en pacientes con enfermedades hepáticas crónicas: una revisión sistemática y metanálisis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17 (9):1744-1755.e11. doi:10.1016/j.cgh.2019.04.062
74. Cattau EL Jr, Benjamin SB, Knuff TE, Castell DO. La precisión del examen físico en el diagnóstico de sospecha de ascitis. *JAMA*. 1982;247(8):1164-1166. doi:10.1001/jama.1982.03320300600275. Wong CL, Holroyd-Leduc J, Thorpe KE, Straus SE. ¿Tiene este paciente peritonitis bacteriana o no? Wells M, paracentesis y analizó los resultados? Chande N, Adams P, et al. ¿Hipertensión portal? ¿Cómo realizar una metanálisis: medicamentos vasoactivos para el tratamiento de las hemorragias varicosas agudas. *Alimento Pharmacol Ther*. 2012;35(11):1267-1278. doi:10.1111/j.1365-2036.2012.05088.x
75. Kanwal F, Tapper EB, Ho C, et al. Desarrollo de medidas de calidad en cirrosis por el comité de métricas de práctica de la Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades Hepáticas. *hepatología*. 2019;69(4):1787-1797. doi:10.1002/hep.30489
77. Román E, Córdoba J, Torrens M, et al. Mínimo la encefalopatía hepática se asocia con caídas. *Soy J Gastroenterol*. 2011;106(3):476-482. doi:10.1038/ajg.2010.413
78. Labenz C, Baron JS, Toenges G, et al. Evaluación prospectiva del impacto de la encefalopatía hepática encubierta en la calidad de vida y el sueño en pacientes cirróticos. *Alimento Pharmacol Ther*. 2018;48(3):313-321. doi:10.1111/apt.14824
79. Marrero JA, Kulik LM, Sirfin CB, et al. Diagnóstico, estadificación y manejo del carcinoma hepatocelular: guía práctica de 2018 de la Asociación Estadounidense para el Estudio de Enfermedades del Hígado.
80. Singh AG, Zhang E, Narasimman M, et al. La vigilancia de HCC mejora la detección temprana, curativa y recepción de tratamiento y supervivencia en pacientes con cirrosis: un metanálisis. *J Hepatol*. 2022;77(1):128-139. doi:10.1016/j.jhep.2022.01.023
81. Jepsen P, Vilstrup H, Andersen PK, Lash TL, Sørensen HT. Comorbilidad y supervivencia de pacientes con cirrosis danesa: un estudio de cohorte basado en la población a nivel nacional. *hepatología*. 2008;48(1):214-220. doi:10.1002/hep.22341
82. D'Amico G, García-Tsao G, Pagliaro L. Historia natural e indicadores pronósticos de supervivencia en cirrosis: una revisión sistemática de 118 estudios. *J Hepatol*. 2006;44(1):217-231. doi:10.1016/j.jhep.2005.10.013
83. Club endoscópico del norte de Italia para el estudio y tratamiento de varices esofágicas. Predicción de la primera hemorragia varicosa en pacientes con cirrosis hepática y varices esofágicas: un estudio multicéntrico prospectivo. *N Engl J Med*. 1988;319(15):983-989. doi:10.1056/NEJM198810133191505
84. Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, Fournier O, Lévy VG, Poupon R. Mejora de la supervivencia después del sangrado por varices en pacientes con cirrosis durante las últimas dos décadas. *hepatología*. 2004;40(3):652-659. doi:10.1002/hep.20339
85. Bajaj JS, Saeian K, Schubert CM, et al. La encefalopatía hepática mínima se asocia con accidentes automovilísticos. *hepatología*. 2009;50(4):1175-1183. doi:10.1002/hep.23128
86. Kaplan DE, Dai F, Skanderson M, et al. Grupo de Estudio VOCAL. Recalibración de la puntuación de Child-Turcotte-Pugh para mejorar la predicción de la supervivencia sin trasplante en pacientes con cirrosis. *Dig Dis Sci*. 2016;61(11):3309-3320. doi:10.1007/s10620-016-4239-6
87. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, et al. Hiponatremia y mortalidad en pacientes en lista de espera para trasplante hepático. *N Engl J Med*. 2008;359(10):1018-1026. doi:10.1056/NEJMoa0801209
88. Bajaj JS, O'Leary JG, Reddy KR, et al; Consorcio norteamericano para el estudio de la enfermedad hepática en etapa terminal (NACSELD). La supervivencia en la insuficiencia hepática aguda sobre crónica relacionada con la infección es definida por fallas de órganos extrahepáticos. *hepatología*. 2014;60(1):250-256. doi:10.1002/hep.27077
89. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, et al. Hiponatremia y mortalidad: medicamentos vasoactivos para el tratamiento de las hemorragias varicosas agudas. *Alimento Pharmacol Ther*. 2012;35(11):1267-1278. doi:10.1111/j.1365-2036.2012.05088.x
90. Ioannou GN, Doust J, Rockey DC. Revisión sistemática: terlipresina en la hemorragia aguda por varices esofágicas. *Alimento Pharmacol Ther*. 2003;17(1): 53-64. doi:10.1046/j.1365-2036.2003.01356.x
91. Piano S, Fasolato S, Salinas F, et al. El tratamiento antibiótico empírico de la peritonitis bacteriana espontánea nosocomial: resultados de un ensayo clínico aleatorizado y controlado. *hepatología*. 2016;63(4):1299-1309. doi:10.1002/hep.27941
92. China L, Freeman N, Forrest E, et al; ATUENDO. Investigadores de juicio. Un ensayo aleatorizado de infusiones de albúmina en pacientes hospitalizados con cirrosis. *N Engl J Med*. 2021;384(9):808-817. doi:10.1056/NEJMoa2202166
93. Singh V, Ghosh S, Singh B, et al. Noradrenalin vs terlipresina en el tratamiento de la hepatorenal.

- síndrome: un estudio aleatorizado. *J Hepatol.* 2012;56(6):1293-1298. doi:10.1016/j.jhep.2012.01.012
94. Kwong A, Kim WR, Kwo PY, Wang U, Cheng X, doble ciego 3, ensayo. *Gastroenterol Hepatol.* 2016;1(3):185-195. doi:10.1002/it.26065
- fuerá del entorno de cuidados intensivos para el tratamiento de síndrome hepatorenal. *Trasplante de hígado.* 2021;27(8):1095-1105. doi:10.1002/it.26065
95. Mauro E, Crespo G, Montironi C, et al. Mediciones de presión portal y rigidez hepática en la predicción de regresión de fibrosis después de respuesta virológica en la hepatitis C recurrente. *hepatología.* 2018;67(5):1683-1694. doi:10.1002/hep.29557
96. Marcellin P, Gane E, Buti M, et al. Regresión de la cirrosis durante el tratamiento con tenofovir disoproxil fumarato para la hepatitis B crónica: un estudio de seguimiento abierto de 5 años. *Lanceta.* 2013;381(9865):468-475. doi:10.1016/S0140-6736(12)61425-1
97. Singal AK, Mathurin P. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad hepática asociada al alcohol: una revisión. *JAMA.* 2021;326(2):165-176. doi:10.1001/jama.2021.7683
98. Rogal S, Youk A, Zhang H, et al. Impacto del tratamiento del trastorno por consumo de alcohol en los resultados clínicos entre los pacientes con cirrosis. *hepatología.* 2020; 71(6):2080-2092. doi:10.1002/hep.31042
99. Ahmed S, Pouwels S, Parmar C, et al; Colaboración global de investigación bariátrica. resultados de cirugía bariátrica en pacientes con cirrosis hepática: una revisión sistemática. *Cirugía Obes.* 2021;31(5):2255-2267. doi:10.1007/s11695-021-05289-x
100. El-Serag HB, Kanwal F, Richardson P, Kramer J. Riesgo de carcinoma hepatocelular después de una respuesta virológica sostenida en veteranos con infección por el virus de la hepatitis C. *hepatología.* 2016;64(1):130-137. doi:10.1002/hep.28535
101. Liu K, Choi J, Le A, et al. El fumarato de disoproxilo de tenofovir reduce el carcinoma hepatocelular, la descompensación y la muerte en pacientes con hepatitis B crónica y cirrosis. *Alimento Pharmacol Ther.* 2019;50(9):1037-1048. doi:10.1111/apt.15499
102. Chan HL, Fung S, Seto WK, et al; GS-US-320-0110 Investigadores. tenofovir
103. Arribas JR, Thompson M, Sax PE, et al. Informe breve: comparación aleatorizada y doble ciego de tenofovir alafenamida (TAF) frente a tenofovir disoproxil fumarato (TDF), cada uno coformulado con elvitegravir, cobicistat y emtricitabina (E/C/F) para el tratamiento inicial contra el VIH-1: resultados de la semana 144. *J Adquir Immune Defici Syndr.* 2017;75(2):211-218. doi:10.1097/QAI.0000000000001350
104. Siegel JL, Jorgensen R, Angulo P, Lindor KD. El tratamiento con ácido ursodesoxícolico se asocia con aumento de peso en pacientes con cirrosis biliar primaria. *J Clin Gastroenterol.* 2003;37(2):183-185. doi:10.1007/00004836-200308000-00018
105. Tripathi D, Ferguson JW, Kochan N, et al. Ensayo controlado aleatorio de carvedilol versus Ligadura de la banda de varices para la prevención del primer sangrado de varices. *hepatología.* 2009;50(3):825-833. doi:10.1002/hep.23045
106. Lau JYW, Yu Y, Tang RSY, et al. Momento de la endoscopia para la hemorragia digestiva alta aguda. *N Engl J Med.* 2020;382(14):1299-1308. doi:10.1056/NEJMoa1912484
107. Bernardi M, Laffi G, Salvagnini M, et al. Eficacia y seguridad del tratamiento médico escalonado de la ascitis en la cirrosis hepática: estudio aleatorizado ensayo clínico controlado comparando dos dietas con diferente contenido de sodio. *Hígado.* 1993;13(3):156-162. doi:10.1111/j.1600-0676.1993.tb00624.x
108. Salerno F, Cammà C, Enea M, Rössle M, Wong F. Derivación portosistémica intrahepática transjugular para la ascitis refractaria: un metanálisis de datos de pacientes individuales. *Gastroenterología.* 2007;133(3):825-834. doi:10.1053/j.gastro.2007.04.017
109. JR, Thromburg Hepatología. 2021;74(3):1611-1644. doi:10.1002/hep.20409
110. Asrani SK, et al; Avances en los enfoques terapéuticos del hígado (ALTA) 32049 Consorcio. Recomendaciones basadas en la práctica norteamericana para la cirugía intrahepática transjugular
111. Caraceni P, Riggio O, Angeli P, et al; RESPUESTA Investigadores del estudio. A largo plazo administración de albúmina en la cirrosis descompensada (RESPUESTA): un ensayo aleatorizado de etiqueta abierta. *Lanceta.* 2018;391(10138):2417-2429. doi:10.1016/S0140-6736(18)30840-7
112. Thomson MJ, Taylor A, Sharma P, Lok AS, Tapper EB. Progreso limitado en Reversión y supervivencia del síndrome hepatorenal (HRS) 2002-2018: una revisión sistemática y metanálisis. *Dig Dis Sci.* 2020;65(5):1539-1548. doi:10.1007/s10620-019-05858-2
113. Patel IJ, Rahim S, Davidson JC, et al. Pautas de consenso de la Sociedad de Radiología Intervencionista para el manejo periprocedimiento del riesgo trombótico y hemorrágico en pacientes sometidos a intervenciones percutáneas guiadas por imágenes, parte II: recomendaciones: respaldadas por la Asociación Canadiense de Radiología Intervencionista y la Sociedad Cardiovascular y de Radiología Intervencionista de Europa. *J Vasc Interv Radiol.* 2019;30(8): 1168-1184.e1. doi:10.1016/j.jvir.2019.04.017
114. Moon AM, Kim HP, Jiang Y, et al. Revisión sistemática y metanálisis sobre los efectos de la lactulosa y la rifaxima en los resultados informados por los pacientes en la encefalopatía hepática. *Soy J Gastroenterol.* 2023; 118(2):284-293. doi:10.14309/ajg.00000000000002008
115. Plank LD, Earn EJ, Peng S, et al. La suplementación nutricional nocturna mejora el estado proteico corporal total de pacientes con cirrosis hepática: un ensayo aleatorizado de 12 meses. *hepatología.* 2008;48(2):557-566. doi:10.1002/hep.22367
116. Lai JC, Tandon P, Bernal W, et al. Desnutrición, fragilidad y sarcopenia en pacientes con cirrosis: guía práctica 2021 de la Asociación Estadounidense para el Estudio de Enfermedades Hepáticas. *J.gastro.* 2007;06.020 109, Boike
117. 1602 JAMA 9 de mayo de 2023 Volumen 329, Número 18
118. jama.com