

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA

Departamento de Medicina

Facultad de Medicina

# CURSO CLÍNICO DE LA CIRROSIS DESCOMPENSADA

Tesis Doctoral que presenta

Marco Antonio Álvarez González

Directores

Dr. Ramon Planas Vila

Dr. Ricard Solà Lamoglia

Servei d'Aparell Digestiu  
Hospital Universitari  
Germans Trias i Pujol

Servei d'Aparell Digestiu  
Hospital del Mar  
Parc de Salut Mar

Barcelona, Octubre de 2013

# Agradecimientos

En primer lugar quiero agradecer su ayuda a mis directores de tesis. A Ramón Planas por ser un buen jefe, por su capacidad de trabajo, su sabiduría, su exigencia, su agilidad, su disponibilidad, capacidad de motivación y por ser un amigo que ha estado en los momentos en que le necesitaba. A Ricard Solà por su dedicación, trabajo en equipo, sabiduría, paciencia y accesibilidad.

A todas las personas de los servicios de Aparato Digestivo del Hospital Germans Trias i Pujol y del Hospital del Mar, por contribuir a mi formación en esta fase tan plástica que es la etapa de residente. Al Dr. Miquel Angel Gassull, jefe del servicio de Aparato Digestivo del Hospital Germans Trias i Pujol durante mi etapa de residencia, por ser brillante inspirado e inspirador. A los Drs. María Villagrasa, Jaume Boix, Eduard Cabré, Rosa María Morillas y en especial al Dr. Eugeni Domènech por ser un ejemplo como especialista, tutor y amigo.

A mis compañeros de residencia, becarios y biólogos del servicio por el aprendizaje inter pares y traslacional: a Manoli Hombrados, Justí Santos, Vicente Moreno, Rosa Durandez, Isabel Bernal, Merce Rosinach, Silvia Montoliu, Mireia Miquel, Jordi Sanchez, Miriam Mañosa, Ana Bargalló, Ramon Bartolí, Josep Mañé y en especial a mis compañeros y amigos Esther García Planella y Vicente Lorenzo-Zúñiga.

A todos mis compañeros coautores de los estudios que se presentan en esta tesis, tanto del Hospital Germans Trias i Pujol como del Hospital del Mar. Le estoy muy agradecido a Raul Benítez por sus conocimientos y ayuda estadística y le agradezco a Pere Millán su ayuda con la edición y

maquetación de la presente tesis.

Agradezco a mis actuales compañeros del Hospital del Mar y a mi jefe de servicio Dr. Felipe Bory por sus buenos consejos y ánimos para acabar esta tesis.

Finalmente quiero agradecer a mi familia y las personas que están cerca de mí.

La maquetación e impresión de esta tesis ha sido posible gracias una ayuda económica para la finalización de tesis doctorales del IMIM.

*Verba volant, scripta manent*

A mis padres Jacinto y Asun.



# Siglas

<b>CHC</b>	Cáncer hepatocelular
<b>EH</b>	Encefalopatía Hepática
<b>HAG</b>	Hepatitis alcohólica grave
<b>HGHP</b>	Hemorragia gastrointestinal por hipertensión portal
<b>MELD</b>	Model for End-Stage Liver Disease
<b>PBE</b>	Peritonitis bacteriana espontánea
<b>PRA</b>	Porcentaje de riesgo atribuido poblacional
<b>VHB</b>	Virus de la hepatitis B
<b>VHC</b>	Virus de la hepatitis C
<b>VIH</b>	Virus de la inmunodeficiencia humana



LAS unidades de Hepatología del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol y del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital del Mar, estudian desde hace tiempo múltiples aspectos de las enfermedades hepáticas. Una de las principales áreas de interés es el curso clínico y las complicaciones de la cirrosis. En las últimas dos décadas se han producido avances importantes en el manejo y tratamiento de las complicaciones de la cirrosis.

La presente Tesis Doctoral consta de dos estudios publicados en dos revistas de prestigio de la especialidad: ambos estudios son el resultado de la estrecha colaboración entre las unidades de hepatología de dos centros hospitalarios: Hospital Germans Trias i Pujol y Hospital del Mar de Barcelona, sin la cual no hubiera sido posible su realización.

Esta tesis trata sobre el curso clínico de las dos causas más frecuentes de la cirrosis en occidente, el consumo inadecuado de alcohol y la infección crónica por el virus de la hepatitis C. En primer lugar se revisan los conceptos fundamentales sobre la patogénesis y la patofisiología de la cirrosis, se establece la importancia epidemiológica de la enfermedad y describen las etiologías predominantes en nuestro entorno. A continuación se realiza una revisión crítica exhaustiva de los estudios publicados sobre el curso clínico de la cirrosis, centrándonos en la fase descompensada de la enfermedad y el cáncer hepático primario.

Tras esta revisión se presenta un resumen de los resultados y a continuación se elabora una discusión con los últimos estudios publicados sobre el tema. Por último se establecen unas conclusiones finales.





# Índice general

<b>1. Introducción</b>	<b>1</b>
1.1. Patogénesis y patofisiología de la cirrosis . . . . .	1
1.2. Epidemiología de la cirrosis . . . . .	2
1.3. Etiología de la cirrosis . . . . .	3
1.4. Curso clínico de la cirrosis . . . . .	5
1.4.1. Cirrosis compensada . . . . .	5
1.4.2. Cirrosis descompensada . . . . .	6
1.5. Cáncer hepático . . . . .	15
<b>2. Justificación y objetivos</b>	<b>17</b>
2.1. Primer estudio . . . . .	18
2.2. Segundo estudio . . . . .	19
<b>3. Resultados</b>	<b>21</b>
3.1. Primer estudio . . . . .	21
3.1.1. Población del estudio . . . . .	21
3.1.2. Seguimiento . . . . .	22
3.1.3. Factores pronósticos . . . . .	22
3.1.4. Características de los pacientes . . . . .	23
3.1.5. Incidencia de CHC . . . . .	24
3.1.6. Supervivencia . . . . .	24
3.2. Segundo estudio . . . . .	25
3.2.1. Población del estudio . . . . .	25

3.2.2.	Seguimiento . . . . .	26
3.2.3.	Factores pronósticos . . . . .	26
3.2.4.	Características de los pacientes . . . . .	26
3.2.5.	Morbilidad . . . . .	27
3.2.6.	Supervivencia . . . . .	27
<b>4.</b>	<b>Discusión</b>	<b>29</b>
4.1.	Primer estudio . . . . .	29
4.2.	Segundo estudio . . . . .	32
<b>5.</b>	<b>Conclusiones</b>	<b>37</b>
<b>6.</b>	<b>Publicaciones</b>	<b>39</b>
6.1.	Probability of liver cancer and survival in HCV-related or alcoholic decompensated cirrhosis. A study of 377 patients .	39
6.2.	Long-term clinical course of decompensated alcoholic cirrhosis: a prospective study of 165 patients. . . . .	39
<b>7.</b>	<b>Bibliografía</b>	<b>59</b>
	<b>Apéndices</b>	<b>73</b>
	<b>Apéndice A. Estudios relevantes sobre el curso clínico de la cirrosis descompensada</b>	<b>75</b>

# Capítulo 1

## Introducción

La cirrosis se define histológicamente como un proceso difuso en el que la estructura normal de los lóbulos hepáticos se sustituye por nódulos de regeneración separados por tejido fibroso.<sup>1</sup> Este proceso produce un incremento de la presión del sistema venoso portal y la pérdida progresiva de la función hepática, que son los responsables de las complicaciones de la cirrosis: encefalopatía hepática (EH), ascitis y hemorragia gastrointestinal por hipertensión portal (HGHP). La cirrosis sin estas complicaciones se llama cirrosis compensada. La cirrosis con una o varias de estas complicaciones se denomina cirrosis descompensada.<sup>2</sup>

### 1.1. Patogénesis y patofisiología de la cirrosis

La fibrosis hepática es resultado de la encapsulación o sustitución de tejido dañado por una cicatriz de colágeno. La inflamación crónica perpetúa la respuesta fisiológica normal de reparación y produce un incremento de la producción de tejido conectivo. La fibrosis progresa de forma variable dependiendo de la causa de enfermedad hepática, determinados factores ambientales y del huésped.<sup>3</sup> La cirrosis es un estadio avanzado de fibrosis hepática en el que se produce una alteración de la vascularización hepática, que tiene como consecuencia la derivación del suministro de sangre arterial

y portal directamente en la circulación venosa sistémica, disminuyendo el intercambio entre los sinusoides hepáticos y el parénquima hepático adyacente. Los sinusoides hepáticos se componen de endotelio funestado, que descansa en una lámina de tejido conectivo permeable (espacio de Disse), que contiene células estrelladas y algunas células mononucleares. El otro lado del espacio de Disse está formado por hepatocitos, que se encargan de la mayor parte de las funciones hepáticas. En la cirrosis el espacio de Disse se rellena de tejido cicatricial y las fenestraciones del endotelio se pierden, un proceso que se conoce como capilarización sinusoidal. Histológicamente la cirrosis se caracteriza por septos fibrosos vascularizados que conectan espacios portales entre ellos y con las venas centrales, dejando islas de parénquima hepático rodeadas de septos fibrosos sin venas centrales. Las consecuencias clínicas de la cirrosis son la alteración de la función de los hepatocitos (insuficiencia hepática), el aumento de la resistencia intrahepática (hipertensión portal) y la posibilidad de desarrollo de cáncer hepatocelular (CHC). Las anomalías de la circulación sistémica en la cirrosis (vasodilatación esplácnica, vasoconstricción e hipoperfusión de los riñones, retención de sodio y agua y aumento del gasto cardiaco) están relacionadas estrechamente con las alteraciones vasculares y la hipertensión portal resultante. La cirrosis y las alteraciones vasculares se han considerado tradicionalmente irreversibles, pero datos recientes sugieren que la regresión de la cirrosis es posible en algunos casos.<sup>4,5</sup>

## 1.2. Epidemiología de la cirrosis

La cirrosis es una enfermedad frecuente. Un estudio poblacional en los EE.UU. calculó una incidencia de 12 casos cada 100.000 habitantes año.<sup>6</sup> En Dinamarca las tasas de incidencia por 1000.000 habitantes y año fueron de 19 en hombres y 8,5 en mujeres para cirrosis alcohólica y de 11 en hombres y 8,5 en mujeres para cirrosis no alcohólica.<sup>7</sup> Un estudio epidemiológico en el Reino Unido mostró una incidencia de 14,5 casos de cirrosis por 100.000 habitantes y año desde 1992 a 2001. La prevalencia de la cirrosis en ese trabajo se calculó en 76 por 100.000 habitantes mayores de 25

años.<sup>8</sup>

La cirrosis es una de las causas principales de mortalidad y ocasiona unas 800.000 muertes al año en el mundo.<sup>9</sup> En los EE.UU. la cirrosis se situó en décimo lugar como causa de mortalidad en 1998 y ha permanecido en esa posición (25.0000 muertos al año) durante las últimas dos décadas. Si se añaden las muertes por CHC se eleva la mortalidad hepática, situándose en la octava posición en EE.UU..<sup>10</sup> La mortalidad de la cirrosis varía entre los diferentes países. Se ha publicado un estudio basado en los certificados de defunción oficiales extraídos de la base de datos de la Organización Mundial de la Salud en 41 países.<sup>11</sup> La mortalidad por cirrosis muestra una tendencia favorable en la mayoría de países. En Europa, durante el periodo 2000–02, la mortalidad masculina por cirrosis se situó entre 4,4/100.000 en los Países Bajos y 68/100.000 en Hungría. La tasa de mortalidad en mujeres es más baja y oscila entre 1,5/100.000 en Grecia y 22,5/100.000 en Rumanía. En España la mortalidad por cirrosis en ese periodo fue de 12/100.000 en hombres y 3,6/100.000 en mujeres. La disminución de la mortalidad por cirrosis en la mayoría de países se atribuye a la reducción en el consumo de alcohol, la vacunación de la hepatitis B y posiblemente a un mejor manejo de las complicaciones de la cirrosis. A pesar de esta tendencia favorable publicada, está bien documentado un incremento en la tasa de mortalidad de algunas complicaciones de la cirrosis como el CHC.<sup>12</sup> Además en las próximas décadas las consecuencias a largo plazo de las pandemias de hepatitis crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC), pueden incrementar la mortalidad y morbilidad hepáticas.<sup>13–17</sup>

### 1.3. Etiología de la cirrosis

La etiología de la cirrosis depende de la prevalencia de los factores de riesgo de la población estudiada que son diferentes a lo largo del mundo. En Asia y África la hepatitis crónica B es probablemente la causa más frecuente de cirrosis, mientras que en Europa las dos causas principales de cirrosis son la hepatitis crónica C y la enfermedad hepática alcohólica.

La epidemiología de la hepatitis C en Europa no es del todo conocida, pero según los datos disponibles se calcula que el 1,2 % de la población europea, que corresponde a 5 millones de infectados, padecen hepatitis crónica C. En un estudio europeo se atribuyó al VHC el 40 % de las causas de cirrosis y el 60 % de hepatocarcinoma.<sup>18,19</sup> Otro estudio epidemiológico sobre pacientes con cirrosis en 21 hospitales de referencia italianos concluyó que las tres causas principales de cirrosis en Italia fueron la hepatitis crónica C, el consumo excesivo de alcohol y la hepatitis crónica B. El 70 % de los pacientes con cirrosis presentaban serología positiva para el VHC y era el único factor en el 51 %; el consumo excesivo de alcohol era la segunda causa: 32 % de los pacientes y en el 12 % era la única etiología; en tercer lugar el antígeno de superficie del VHB estaba presente en el 13 % de los casos y era el único factor etiológico en el 7 %.<sup>20</sup> En un trabajo español se calculó que el VHC era el responsable del 40–50 % de la mortalidad por cirrosis en el año 2000.<sup>21</sup>

Un estudio epidemiológico que utilizó la gran base de datos de atención primaria en el Reino Unido entre los años 1991 y 2001, informó que las causas de cirrosis fueron: el alcohol en el 38 %, las hepatitis víricas en el 5 %, las enfermedades autoinmunes en el 7 % y la enfermedad metabólica en el 1 %, aunque en este trabajo la enfermedad hepática no específica representó el 51 %.<sup>8</sup> El estudio Dionisio evaluó de forma exhaustiva la prevalencia y las causas de enfermedad hepática en dos ciudades del norte de Italia. Se calculó la importancia de las diferentes etiologías mediante el porcentaje de riesgo atribuido poblacional (PRA).<sup>22</sup> El PRA valora la reducción en la incidencia de la enfermedad de estudio que se observaría si la población no estuviera expuesta al riesgo, en comparación con el patrón de exposición actual. En esta cohorte el consumo excesivo de alcohol (¿30 g/día) presentó un PRA de 65 %, la infección por VHC aislada un 38 %, pero la combinación de ambos un PRA de 92 %.<sup>23</sup>

## 1.4. Curso clínico de la cirrosis

El curso clínico de la cirrosis comienza con una fase asintomática llamada cirrosis compensada. Cuando ocurren determinados episodios clínicos: ascitis, HGHP, EH o peritonitis bacteriana espontánea (PBE), se llama cirrosis descompensada.

### 1.4.1. Cirrosis compensada

La supervivencia mediana de los pacientes con cirrosis compensada es de 10–12 años. La muerte ocurre generalmente por causas hepáticas al entrar en fase descompensada.<sup>24</sup> La cirrosis compensada no produce manifestaciones clínicas pero en esta fase la presión portal puede ser normal o elevada. La presión portal está determinada por el flujo y la resistencia del sistema portal. El gradiente de presión portal se calcula como la diferencia entre la presión de la vena porta y las venas hepáticas. La hipertensión portal se define como una presión hidrostática superior a 5 mm Hg. En la cirrosis la presión portal elevada es consecuencia de un aumento del flujo portal y de un incremento de la resistencia. El flujo a través de la vena portal está aumentado como resultado de la vasodilatación esplácnica y del incremento del gasto cardiaco. Al mismo tiempo hay un incremento de la resistencia que es por una parte estructural, producida por la distorsión de la arquitectura vascular hepática por la fibrosis y los nódulos de regeneración y por otra parte dinámica, secundaria a un aumento del tono vascular debido a una disfunción endotelial y a la disminución de la biodisponibilidad del óxido nítrico.<sup>25</sup> La hipertensión portal produce la formación de vasos colaterales en los sitios de comunicación entre la circulación portal y la sistémica. Las varices se desarrollan para descomprimir la presión venosa portal y devolver la sangre a la circulación sistémica. Las varices esofagogástricas son los vasos colaterales más importantes porque al aumentar la presión y el flujo a su través, crecen y finalmente se pueden romper.<sup>26</sup> Durante la cirrosis compensada la presión portal aumenta. Se ha demostrado que existe una correlación entre el gradiente de presión portal, medido por el gradiente de presión venosa hepática y el desarrollo de varices y ascitis.



Por debajo del umbral de 10 mm Hg no se desarrollan varices, por encima de este umbral el tiempo medio para el desarrollo de varices es alrededor de 4 años.<sup>27</sup> Las varices pequeñas pasan a ser grandes a una tasa acumulada de 5–7 % anual.<sup>28</sup> Se ha de realizar el cribado de varices esofágicas en los pacientes con cirrosis compensada para valorar el riesgo de hemorragia digestiva. La prevalencia de varices en esta fase es del 44 %. Los pacientes con varices esófago-gástricas tienen mayor mortalidad y un riesgo aumentado de descompensación, que los pacientes sin varices.<sup>24</sup> Los pacientes en fase de cirrosis compensada entran en fase descompensada a una tasa de aproximadamente del 5–7 % anual.<sup>29–31</sup>

#### 1.4.2. Cirrosis descompensada

El curso clínico de la cirrosis descompensada es muy variable y depende de varios factores: la capacidad de síntesis hepática, también llamada reserva hepática, la causa de la cirrosis, la posibilidad de detener o enlentecer el proceso de daño hepático y el desarrollo de CHC. Al progresar la enfermedad la presión portal aumenta y la función hepática disminuye, desarrollándose la ascitis, la HGHP, la EH y las infecciones graves. La ascitis es la acumulación de líquido en la cavidad peritoneal. Se trata de la descompensación más frecuente y se acompaña de un mal pronóstico. La presencia de ascitis se debe a profundos cambios hemodinámicos, una disfunción circulatoria y una hipertensión portal grave que favorecen la aparición de otras complicaciones. La HGHP es otra complicación grave, la causa más común es la ruptura de varices esofágicas o gástricas y, menos frecuentemente, el sangrado difuso por gastropatía de la hipertensión portal. La EH es otra descompensación que se asocia con un mal pronóstico. Se trata de un conjunto de alteraciones neuropsiquiátricas producidas por la insuficiencia hepática y la derivación porto-sistémica de sangre. Por último, las infecciones bacterianas son frecuentes en los pacientes con cirrosis y son una de las causas principales de muerte en estos pacientes. Las más frecuentes son la PBE y la infección urinaria seguidas de la neumonía y la celulitis.<sup>32</sup> El desarrollo de una de estas complicaciones marca el paso de la fase compensada a descompensada. Además, la progresión de la cirrosis descompensada se puede acelerar por

el desarrollo de nuevas complicaciones como insuficiencia renal, síndrome hepatopulmonar o el CHC. Una vez que los pacientes desarrollan una primera descompensación la mortalidad aumenta. En la mayoría de pacientes la primera descompensación consiste en una sola complicación pero otros pacientes debutan con varias descompensaciones al mismo tiempo. Una vez que se ha iniciado la fase descompensada algunos pacientes presentan nuevos episodios de la misma complicación mientras que otros inician nuevas descompensaciones diferentes de la inicial.

La información sobre el curso clínico de la cirrosis descompensada proviene de estudios realizados con cohortes de pacientes con cirrosis. El trabajo más antiguo sobre el curso clínico de la cirrosis se publicó en 1942. Se trata de un análisis retrospectivo del registro clínico de 386 pacientes admitidos en 5 hospitales de Nueva York entre 1916 y 1938. Aproximadamente la mitad de los pacientes presentaban una descompensación en el momento de la inclusión. Sólo hay datos de seguimiento en 70% de los pacientes. La supervivencia a los 5 años de los pacientes con cirrosis descompensada fue del 18% para hematemesis y del 7% para ascitis.<sup>33</sup> Entre 1951 y 1968 Powell identificó 283 casos de cirrosis con diagnóstico histológico. La causa de la cirrosis se consideró principalmente alcohólica porque el 95% de los pacientes consumían más de 30 g/día de alcohol y en el 5% no se pudo determinar la etiología. La gran mayoría de pacientes (84%) presentaron ascitis, ictericia o sangrado por varices esofágicas, es decir se incluyeron en fase descompensada. Durante el seguimiento se constató que un tercio de los pacientes fueron abstinentes estrictos. La supervivencia fue mucho mejor en los abstinentes que en los que consumieron alcohol. De hecho, los datos de supervivencia son mucho mejores en este estudio que en la mayoría de estudios de la segunda mitad del siglo XX. La supervivencia a los 5 años tras el desarrollo de ascitis fue 52% para abstinentes y 33% para bebedores, y tras el desarrollo de hematemesis 35% para abstinentes comparado con el 21% para bebedores.<sup>34</sup> Sólo se identificó la abstinencia como variable asociada a un mejor pronóstico. Se trata de un estudio retrospectivo y los autores no encontraron explicaciones convincentes a la mejoría de la supervivencia respecto del trabajo de Ratnoff publicado 25 años antes.<sup>33</sup> La sorprendente buena supervivencia de estos pacientes puede ser debida

a un sesgo de inclusión. Al basar el criterio de inclusión en el diagnóstico histológico, es posible que se excluyeran algunos pacientes alcohólicos con cirrosis avanzada con pérdidas de seguimiento y también a pacientes muy graves que fallecieron en un primer episodio sin autopsia, mientras que por otro lado se incluyeron pacientes menos graves a los que sí se llegó a hacer una biopsia hepática.

En el periodo 1959-76, Saunders identificó una cohorte de 512 pacientes con cirrosis en Birmingham. Las causas más frecuentes fueron cirrosis alcohólica (52%), cirrosis criptogénica (35%) y hepatitis crónica activa (5%). La proporción de pacientes con cirrosis descompensada al inicio fue el 65%. La supervivencia a los 5 años en general fue del 36%. En los pacientes con cirrosis alcohólica descompensada en el momento de la inclusión, la supervivencia a los cinco años fue del 20% para los que debutaron con ascitis y del 0% en el caso de sangrado por varices o encefalopatía. No se demostró una mejoría en la supervivencia a lo largo de los 18 años del estudio. La abstinencia mejoró el pronóstico de los pacientes con cirrosis alcohólica compensada o descompensada y no se identificaron otras variables asociadas a mejor pronóstico.<sup>35</sup>

En los años 70 y 80 se realizaron estudios de cohortes con mejor metodología que empezaron a analizar otras variables predictoras de supervivencia. Todos tienen la limitación de no poder determinar el VHC, que se está convirtiendo en una causa de cirrosis cada vez más frecuente, aunque todavía no se había descubierto. Un trabajo italiano con metodología retrospectiva y prospectiva valoró la supervivencia de 1.155 pacientes con cirrosis, incluidos de manera consecutiva en el periodo 1974-1980. De este trabajo consideramos a los 720 pacientes (63%) que fueron incluidos en fase de cirrosis descompensada. Al 25% se diagnosticó etiología alcohólica, 18% hepatitis crónica B y 4% la combinación de ambas, en los demás (53%) la causa de la cirrosis fue desconocida. La supervivencia a los 5 años fue un 24%. Las variables asociadas con mayor mortalidad en ese grupo fueron consumo alcohólico, CHC, encefalopatía, varices esofágicas, HGHP, GOT, gammaglobulina, tiempo de protrombina, serología VHB y GGT.<sup>30</sup> Ginés publicó un estudio en el que se incluyeron a 293 pacientes con cirrosis compensada entre 1968 y 1980. La causa fue cirrosis alcohólica en el 42%,

criptogénica en el 50 % y asociada al HBsAg en 8 %. Durante el seguimiento 121 pacientes desarrollaron una descompensación, la más frecuente fue la ascitis en 102 pacientes (84 %). La supervivencia mediana de los pacientes con cirrosis descompensada fue sólo de 1,6 años, que se corresponde con un 16 % a los 5 años. Se demostraron siete variables predictoras de supervivencia en el momento del diagnóstico de cirrosis compensada: bilirrubina, gammaglobulina, tiempo de protrombina, fosfatasa alcalina, estigmas de hepatopatía, edad y sexo. Este trabajo tiene dos ventajas: todos los pacientes descompensados fueron seguidos desde el momento en que presentaron la primera descompensación y se trató de una cohorte homogénea seguida de forma prospectiva. Pero este estudio no analizó las variables asociadas con la supervivencia en los pacientes que iniciaron la fase descompensada.<sup>29</sup> Christensen publicó en 1989 un trabajo sobre pacientes con cirrosis descompensada tras un episodio de hemorragia gastrointestinal o coma hepático. La supervivencia al año fue sólo un 15 % para los pacientes con ambas complicaciones. En el análisis multivariado la combinación del sangrado y la encefalopatía grave, la ascitis, el tiempo de protrombina y la creatinina sérica fueron los factores independientes de mortalidad.<sup>36</sup> Un trabajo italiano incluyó 134 pacientes con ascitis entre 1983 y 1989. Un 63 % presentaban cirrosis alcohólica, un 15 % criptogénica, un 15 % etiología vírica sin especificar (VHB o VBC) y los demás casos fueron de etiología mixta. Tiene las limitaciones de que no se determinó el VHC a todos los pacientes y que la gran mayoría de pacientes no fueron incluidos en la primera descompensación ascítica sino que ya habían presentado ascitis u otras descompensaciones previamente y por tanto la cohorte no es homogénea. En este trabajo además se consideró el desarrollo de CHC. Seis pacientes presentaron CHC en el ingreso y 20 lo desarrollaron durante el seguimiento. En esta cohorte se consideró el trasplante hepático y sorprende que sólo un paciente fue trasplantado. La supervivencia a los 5 años fue del 38 %. Las variables predictores de mortalidad fueron ascitis refractaria, albúmina, bilirrubina, encefalopatía, índice de Child, GGT y edad avanzada.<sup>37</sup> Otro estudio italiano incluyó 494 pacientes con cirrosis descompensada durante el periodo 1983–1989 que fueron seguidos hasta 1993. La causa de la cirrosis fue alcohólica en algo más de la mitad de

los pacientes y el 10% presentaban una serología HBsAg positiva, no hay información sobre la serología de la hepatitis C. Tiene la ventaja de ser una cohorte homogénea de pacientes al considerar como criterio de inclusión el momento del desarrollo de la primera descompensación y el inconveniente de ser un estudio retrospectivo. La supervivencia mediana fue de 1,8 años que se corresponde con una supervivencia del 25% a los 5 años.<sup>38</sup> Se construyeron tres modelos predictivos de supervivencia. El primer modelo fue el índice de Child-Pugh. El segundo modelo se calculó con los componentes del Child que mostraron un valor predictivo independiente, que fueron la albumina y la encefalopatía al inicio. El tercer modelo se calculó con las variables con valor significativo independiente en el análisis multivariado: la hemorragia por varices esofágicas, la bilirrubina, la pseudocolinesterasa y la urea sérica. No se obtuvieron diferencias significativas en la capacidad predictiva de cada modelo y se concluyó que el mejor modelo predictivo es el índice de Child-Pugh porque es el más sencillo de calcular.

A partir del año 1991 se empezó a determinar de forma sistemática en los pacientes con cirrosis la serología de los anticuerpos frente al VHC. Se consiguió averiguar la causa de la cirrosis en muchos pacientes sin factor etiológico conocido y se comenzó a establecer la relación sinérgica del daño hepático por alcohol y el virus de la hepatitis C.<sup>39,40</sup> Fattovich incluyó 384 pacientes con cirrosis compensada por hepatitis C entre 1982 y 1992 que se siguieron de forma prospectiva. Sesenta y cinco pacientes desarrollaron alguna descompensación y la probabilidad de supervivencia fue del 50% a los 5 años. No se realizó un análisis específico de las variables relacionadas con la supervivencia en este grupo de pacientes. Seis pacientes fueron trasplantados y 51 murieron.<sup>31</sup> Un estudio retrospectivo español valoró los factores predictivos de supervivencia en pacientes con cirrosis y ascitis. Se incluyeron 216 pacientes consecutivos ingresados por un episodio de ascitis entre 1980 y 1990. La edad media fue 55 años, la cirrosis fue en un 68% de etiología alcohólica. El seguimiento mediano fue sólo de 17 meses, pero en la fecha del análisis la mayoría de los pacientes habían muerto (80%). La probabilidad de supervivencia a los 5 años fue un 27% y el tiempo mediano de supervivencia 20 meses. El mal pronóstico se explica porque los pacientes incluidos presentaban cirrosis descompensada avanzada: un 66% habían

presentado algún episodio de ascitis previo, un 27 % encefalopatía hepática y un 24 % un episodio de hemorragia digestiva. El 68 % presentaban un Child-Pugh B y el 32 % un Child-Pugh C. Cuatro variables tuvieron valor pronóstico independiente: la diuresis tras carga hídrica, la presión arterial media, la creatinina sérica y el índice de Child-Pugh.<sup>41</sup>

El descubrimiento del VHC también hizo posible realizar trabajos con cohortes homogéneas de pacientes con cirrosis exclusivamente alcohólica. Un estudio francés evaluó la indicación de trasplante hepático en pacientes con cirrosis alcohólica descompensada. El criterio de inclusión fue requerir ingreso por una descompensación con un índice de Child-Pugh C. Se incluyeron 74 pacientes. La supervivencia a los 3 años fue del 24 %. El factor predictor de supervivencia más potente fue la abstinencia durante el seguimiento. Hay que destacar que sólo un paciente se trasplantó. La mayoría de los pacientes no fueron aptos por persistencia del hábito alcohólico y por otro lado muchos pacientes que se mantuvieron abstinentes mejoraron, haciendo el trasplante innecesario. Los autores concluyeron que se ha considerar el trasplante hepático en los pacientes con cirrosis alcohólica avanzada que manteniéndose abstinentes no mejoran en 3 meses.<sup>42</sup> Aunque este trabajo tiene la ventaja de incluir pacientes con cirrosis de etiología exclusivamente alcohólica, sólo estudió la fase final de la cirrosis descompensada. Un estudio escandinavo publicó los resultados de una cohorte de pacientes con cirrosis alcohólica descompensada. Se incluyeron 100 pacientes con cirrosis alcohólica en el periodo 1984–89 y se les siguió hasta el año 2000. Todos los pacientes presentaron un consumo alcohólico excesivo, pero este trabajo tiene la limitación que sólo se determinó la serología antiVHC a 62 pacientes. La mayoría de los pacientes incluidos presentaron una cirrosis descompensada en fase avanzada, el 60 % eran Child-Pugh C. La mitad de los pacientes murieron el primer año y la supervivencia actuarial a los 5 años fue del 29 %. Esta elevada mortalidad se puede explicar porque se incluyeron pacientes con cirrosis avanzada, que habían sido remitidos a un centro de referencia. Los factores pronósticos de supervivencia fueron la abstinencia durante el seguimiento, la edad y la fosfatasa alcalina. El estudio presenta varias limitaciones: la población no fue homogénea porque los pacientes no fueron incluidos al inicio de la fase descompensada,

no se determinó sistemáticamente la hepatitis crónica C y por tanto no se puede decir que la cirrosis fuera exclusivamente alcohólica; por último, a pesar del largo periodo de seguimiento de hasta 15 años, la mitad de los pacientes fallecieron antes del primer año y los supervivientes pueden tener un sesgo de selección.<sup>43</sup>

Nuestro grupo de trabajo presentó un estudio sobre el curso clínico de la cirrosis descompensada por VHC. Se incluyeron a 200 pacientes consecutivos que ingresaron por una primera descompensación y fueron seguidos durante una media de 34 meses. El 31 % los pacientes habían presentado una descompensación previa, los datos de las descompensaciones anteriores se obtuvieron retrospectivamente y a partir de la inclusión se siguieron prospectivamente. El 69 % de los pacientes fueron incluidos en la primera descompensación y el seguimiento fue totalmente prospectivo. La edad media fue 66 años. La causa más frecuente de primera descompensación fue la ascitis (48 %), seguida del sangrado por hipertensión portal (32 %), una infección bacteriana grave (14,5 %) y la encefalopatía (5 %). Un 17 % de los pacientes presentaron más de una descompensación en el primer ingreso. Durante el seguimiento hubo 2,6 nuevas hospitalizaciones por paciente. A pesar de que sólo 10 pacientes presentaron encefalopatía como primera descompensación, esta fue la que motivó más reingresos. Durante el seguimiento 33 pacientes (16,5 %) desarrollaron CHC y 85 (42,5 %) murieron. La muerte fue por insuficiencia hepática en 45 casos, infección bacteriana en 24, sangrado digestivo por hipertensión portal en 6, CHC en 3 y en 7 pacientes la muerte fue por causas no hepáticas. La probabilidad de supervivencia a los 5 años del diagnóstico de cirrosis descompensada fue del 51 %. Los pacientes que presentaron encefalopatía al principio tuvieron una supervivencia significativamente peor, de sólo el 35 % a los 5 años. No hubo diferencias de supervivencia en los pacientes que presentaron varias descompensaciones en el primer ingreso, pero la supervivencia fue peor en los pacientes que tuvieron más de una descompensación a lo largo del seguimiento. Se valoró el trasplante hepático en 42 pacientes, pero en la mayoría de casos no estaba indicado por consumo de alcohol, CHC avanzado, comorbilidad o problemas sociales. Se trasplantaron cinco pacientes (2,5 %) y ocho fallecieron mientras estaban en la lista de espera. Las variables que

se correlacionaron con la supervivencia en el análisis multivariado fueron la ascitis y la encefalopatía en la primera descompensación, la edad, el índice de Child-Pugh inicial y la presencia de más de una descompensación durante el seguimiento.<sup>44</sup> Al año siguiente se publicó un estudio español que comparó la supervivencia de los pacientes con cirrosis descompensada por VHC frente a los que además presentaban coinfección por VIH. Los pacientes fueron incluidos en el momento de la primera descompensación. Aunque es un estudio retrospectivo se trata de una cohorte homogénea. La supervivencia del grupo de pacientes mono infectados fue similar a nuestra serie, del 44 % a los 5 años.<sup>45</sup>

En 2006 se publicó una revisión sistemática de los estudios de la historia natural de la cirrosis hasta la fecha de la publicación. En ella se proponían cuatro estadios clínicos. Estadio 1 definido por cirrosis compensada con ausencia de varices, estadio 2 presencia de varices esofágicas pero sin ascitis ni hemorragia digestiva, estadio 3 pacientes con ascitis con o sin varices esofágicas pero que nunca habían sangrado y estadio 4 que se caracteriza por hemorragia gastrointestinal con o sin ascitis. Los estadios 1 y 2 se corresponden con la cirrosis compensada y la mortalidad por año es baja 1 % y 3 %, respectivamente. Los estadios 3 y 4 se corresponden con la cirrosis descompensada y la mortalidad anual es superior, 20 % y 57 %, respectivamente. Se seleccionaron 118 estudios que cumplieran unos criterios de calidad mínimos. En 23 estudios se incluyeron sólo pacientes con cirrosis descompensada. Las variables pronósticas que demostraron ser significativas en este grupo fueron el índice Child-Pugh en nueve de 16 estudios en que se analizaba, la encefalopatía en seis de 12 y el CHC en cuatro de seis, seguidas del sangrado digestivo, la insuficiencia renal, los componentes del índice de Child-Pugh y la edad. La calidad de estos estudios fue dispar: la mitad de los trabajos fueron retrospectivos y de estos sólo la mitad incluyó a pacientes consecutivos. Sólo una minoría de estudios presentaban otros criterios de calidad como informar de los datos perdidos (14 %), inclusión al inicio de una cohorte homogénea de pacientes en la misma fase de la enfermedad (14 %) o validación interna o externa (15 %). En particular la inclusión de pacientes en diferentes estadios de la enfermedad produce sesgos no medibles y hace que los resultados no sean aplicables a la práctica



clínica. Además de estos déficits metodológicos clínicos, también destacaban déficits metodológicos estadísticos: la mayoría de estudios analizaban demasiadas variables, concretamente el 63 % presentaban sobreajuste, es decir menos de 10 muertes por cada variable pronóstica analizada. El sobreajuste de los datos produce un riesgo alto de falsos positivos y esto puede ser una explicación de la baja reproducibilidad de los resultados de la mayoría de trabajos. De todas formas este análisis permitió dos cosas. En primer lugar se confirmó que los marcadores pronósticos dependen del estadio de la enfermedad y son diferentes para la fase compensada y para la descompensada. En segundo lugar se pudieron identificar factores predictivos robustos de mortalidad en la cirrosis, calculando la razón entre el número de estudios en que una variable resulta significativa y el número de trabajos que la analizan. Una variable con una razón alta es una medida indirecta de su validez, ya que muchos estudios confirman que es una variable pronóstica significativa, y esta robustez es independiente de la calidad de los trabajos individuales. La variable predictiva de mortalidad más robusta en la cirrosis descompensada fue el índice de Child-Pugh y sus componentes. Otras variables incluidas en un menor número de estudios pero que fueron significativas en un porcentaje alto fueron el MELD y el desarrollo de CHC. Por otro lado algunos parámetros como el ALT no demostraron valor predictivo en ninguno de los trabajos, y se recomienda no considerarlos en futuros modelos pronósticos.<sup>24</sup>

Un trabajo italiano evaluó los factores pronósticos de supervivencia en la cirrosis descompensada. Se trata de un estudio retrospectivo que incluyó 255 pacientes entre 1990 y 2000 que habían desarrollado alguna descompensación. La causa de la cirrosis fue vírica en el 59 % de los pacientes y por alcohol en el 41 % restante. Los pacientes con cirrosis por VHB y por VHC fueron agrupados juntos. La supervivencia a los 5 años fue un 22 % para la cirrosis vírica y el 40 % para la cirrosis alcohólica. Se apreció una mayor supervivencia en pacientes con cirrosis alcohólica, aunque en el análisis multivariado sólo la edad, la combinación de ascitis con otras complicaciones, el síndrome hepatorenal y el índice de Child-Pugh fueron factores predictivos independientes de mortalidad.<sup>46</sup> Otro estudio italiano incluyó 352 pacientes consecutivos, menores de 70 años, con cirrosis com-

pensada por VHC a principios de la década de los noventa y fueron seguidos durante una mediana de 14 años. Un total de 131 pacientes desarrollaron una descompensación y 109 pacientes CHC. La presencia de varices al inicio y un MELD superior a 10 puntos fueron predictivos de mortalidad. El desarrollo de CHC aumentó cinco veces el desarrollo de una descompensación y esta fue la principal causa de mortalidad. La mortalidad de los pacientes descompensados sin CHC fue el 10% anual y se incrementó a 32% si desarrollaban CHC tras la descompensación. Sólo nueve pacientes fueron trasplantados de 158 fallecidos y eso a pesar de que inicialmente se excluyeron a los pacientes de menos de 70 años, que nunca hubieran sido candidatos a trasplante.<sup>47</sup>

En el apéndice A se resumen los artículos publicados sobre cirrosis descompensada más relevantes.

## 1.5. Cáncer hepático

El cáncer hepático primario es el quinto cáncer más frecuente en hombres y el séptimo en mujeres. El CHC representa más del 90% de los cánceres hepáticos primarios y es uno de los problemas de salud más importantes a nivel global. En el mundo se diagnostican 750.000 nuevos CHC al año. La mayoría de los casos (85%) ocurren en África subsahariana y en extremo oriente, con una incidencia superior a 20 casos por 100.000 individuos al año; los países del sur de Europa como España e Italia tienen unos niveles de incidencia medios, 10–20 casos por 100.000 individuos al año mientras que Norteamérica, Suramérica, Europa del Norte y Oceanía tienen unos niveles bajos, inferiores a 5 casos por 100.000 habitantes al año.<sup>12</sup> En la población occidental la incidencia de CHC aumenta progresivamente con la edad, alcanzando el máximo a los 70 años<sup>48</sup>; sin embargo, en poblaciones chinas y en la raza negra la edad de aparición suele ser más joven. El CHC es 2,4 veces más frecuente en varones que en mujeres. Aproximadamente el 90% del CHC está asociado con un factor de riesgo conocido: la hepatitis crónica C, la enfermedad hepática alcohólica, la esteatohepatitis alcohólica y en general cualquier causa de enfermedad hepática alcohólica pueden

producir CHC, aunque sólo ocurre en pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis. La hepatitis crónica por VHB es una excepción, porque puede causar CHC en ausencia de cirrosis hasta en el 20 % de los casos. La causa principal de CHC en África y extremo oriente es la hepatitis crónica B (60 %), mientras que en los países desarrollados el principal factor de riesgo es la hepatitis crónica C.<sup>49</sup> El consumo excesivo y prolongado de alcohol es otro factor de riesgo claramente establecido, tanto de forma independiente como asociado a la infección por VHC y en menor medida a la infección por VHB.<sup>50</sup> Estudios de seguimiento a largo plazo han demostrado que los pacientes con cirrosis compensada en general desarrollan CHC entre 1 a 6 % al año. La cirrosis por hepatitis C crónica se asocia con una incidencia de CHC de 3–5 % anual y la causada por la hepatitis B crónica un 3–8 % anual, mientras que es la incidencia es menor en la cirrosis alcohólica, 1,6 % anual.<sup>51–54</sup> Conforme aumenta la gravedad de la cirrosis aumenta la incidencia de desarrollo de CHC,<sup>55</sup> pero faltan estudios de calidad que describan la incidencia de CHC en la cirrosis descompensada.

## Capítulo 2

# Justificación y objetivos

El pronóstico es fundamental para valorar una enfermedad. Es crucial para proporcionar información al paciente y también para la toma de decisiones clínicas. Sin embargo, la aplicabilidad de la información pronóstica disponible al paciente individual es en ocasiones poco satisfactoria porque los pacientes individuales son diferentes de la población de la que se ha extraído la estimación pronóstica. Muchos de los estudios previos sobre el pronóstico de la cirrosis descompensada presentan ciertas limitaciones. En primer lugar, la mayoría no incluyeron a los pacientes en el mismo estadio de la enfermedad, en ocasiones se incluyeron pacientes con cirrosis compensada y descompensada, pero incluso cuando sólo se consideraron pacientes con cirrosis descompensada, muchos trabajos incluyeron a los pacientes en diferentes momentos a lo largo de la fase descompensada (p ej. pacientes que debutan con ascitis y pacientes que ya han presentado ascitis 3 años antes). Por esta razón en un estudio de cirrosis en fase descompensada es importante incluir cohortes de pacientes al inicio de esta fase, en la primera descompensación. En segundo lugar la información se ha de recoger de forma prospectiva. Los estudios retrospectivos tienen varias limitaciones, no se recoge de forma sistemática toda la información que planeamos, hay cierta heterogeneidad en el manejo clínico y en la recogida de información, no se hace el mismo esfuerzo en minimizar las pérdidas de seguimiento y

pueden presentar sesgos de selección porque en un periodo determinado es fácil identificar retrospectivamente pacientes con supervivencias largas y recuperar toda la información pasada, mientras que es más difícil identificar pacientes con supervivencias cortas o con pérdidas de seguimiento. En tercer lugar, la mayoría de estos trabajos fueron realizados antes del diagnóstico sistemático de la hepatitis C, un porcentaje significativo de pacientes fueron catalogados como cirrosis criptogenética y en otros como en los pacientes considerados como cirrosis alcohólica no se reconoce el impacto negativo de la asociación sinérgica entre la hepatitis crónica C y la hepatopatía alcohólica que es frecuente y afecta negativamente al pronóstico.<sup>39,40</sup> En cuarto lugar, el manejo del paciente con cirrosis ha mejorado en las últimas décadas,<sup>56,57</sup> sobre todo el tratamiento y la prevención de la hemorragia digestiva por hipertensión portal y las infecciones bacterianas. Por otro lado hay pocos datos actualizados sobre el curso clínico de la cirrosis alcohólica descompensada. Mientras que en la mayoría de los pacientes la primera descompensación consiste en una sólo complicación (p ej. ascitis), otros debutan con más de una complicación. Una vez que la cirrosis descompensada se ha establecido, los pacientes pueden presentar diferentes cursos clínicos: recurrencia de la descompensación inicial, nuevas descompensaciones, desarrollo de CHC y trasplante hepático. Por último, la incidencia del cáncer hepático primario está aumentando y hay pocas publicaciones que comparen el curso clínico de la cirrosis descompensada y la incidencia del CHC en ambas etiologías.

## 2.1. Primer estudio

**Probabilidad de cáncer hepático y supervivencia en la cirrosis por VHC o por alcohol. Estudio de 377 pacientes.** Los objetivos del estudio fueron:

- Estudiar la incidencia de cáncer hepático en pacientes con cirrosis descompensada de causa alcohólica y por hepatitis C crónica.
- Analizar las variables relacionadas con el desarrollo de CHC.

- Estudiar la supervivencia de los pacientes con cirrosis descompensada por hepatitis crónica C y por cirrosis alcohólica.
- Analizar las variables relacionadas con la supervivencia en la cirrosis de ambas etiologías.
- Comparar la incidencia de CHC y la supervivencia en la cirrosis descompensada de ambas etiologías.

## 2.2. Segundo estudio

**Curso clínico a largo plazo de la cirrosis alcohólica descompensada. Estudio prospectivo de 165 pacientes.** Los objetivos del estudio fueron:

- Estudiar la supervivencia de una cohorte de pacientes con cirrosis descompensada incluidos al inicio de la primera descompensación y seguidos prospectivamente durante un periodo de 8 a 12 años.
- Analizar las variables relacionadas con la supervivencia en la cirrosis alcohólica descompensada.
- Analizar las causas de muerte, CHC, nuevas descompensaciones, re-ingresos y trasplante hepático en esta cohorte.



# Capítulo 3

## Resultados

### 3.1. Primer estudio

**Probabilidad de cáncer hepático y supervivencia en la cirrosis por VHC o por alcohol. Estudio de 377 pacientes.**

#### 3.1.1. Población del estudio

Se incluyeron a todos los pacientes consecutivos con cirrosis descompensada por VHC o por alcohol, ingresados en dos hospitales universitarios del área de Barcelona durante el periodo comprendido entre agosto de 1997 y diciembre de 2001. Los criterios de inclusión fueron: un seguimiento a partir de la primera descompensación en el mismo hospital de referencia durante al menos 6 meses, descartar la presencia de CHC en el momento de la primera descompensación y tener una edad entre 18 y 80 años. La cirrosis se consideró alcohólica en pacientes con serología VHC negativa y un consumo excesivo prolongado de alcohol (superior a 80 gr./día en hombres y 60 gr./día en mujeres). La cirrosis fue considerada por VHC en los pacientes con serología positiva. Se excluyeron a los pacientes con otras etiologías de cirrosis y a los pacientes con infección por el VIH o el VHB. Las descompensaciones evaluadas fueron la ascitis, la EH, la HGHP y las infecciones bacterianas graves. Se excluyeron a los pacientes con hepatitis



alcohólica grave.

### 3.1.2. Seguimiento

Se definió como día uno la fecha del ingreso por la primera descompensación. En 128 pacientes (33,9%) se realizó un enfoque retrospectivo-prospectivo: la primera descompensación se produjo antes del periodo de inclusión, pero el seguimiento se había realizado en el mismo centro por los mismos investigadores y todas las variables del estudio se habían recogido adecuadamente. En los demás casos el seguimiento fue estrictamente prospectivo. El seguimiento se mantuvo hasta la muerte, el trasplante hepático o el fin del periodo de observación (31 de octubre de 2002).

Se definió como día uno, la fecha del ingreso por la primera descompensación. En 128 pacientes (33,9%) se realizó un enfoque retrospectivo-prospectivo: la primera descompensación se produjo antes del periodo de inclusión, pero el seguimiento se había realizado en el mismo centro por los mismos investigadores y todas las variables del estudio se habían recogido adecuadamente. En los demás casos el seguimiento fue estrictamente prospectivo. El seguimiento se mantuvo hasta la muerte, el trasplante hepático o el fin del periodo de observación (31 de octubre de 2002).

Se consideró muerte por enfermedad hepática si hubo un deterioro progresivo de la función hepática o si ocurrió en las siguientes 6 semanas tras una HGHP.

### 3.1.3. Factores pronósticos

Se registraron y analizaron 18 variables clínicas o analíticas: edad, sexo, etiología de la cirrosis, consumo de alcohol al inicio o durante el seguimiento, bilirrubina, albúmina, tiempo de protrombina, AST, ALT, GGT, fosfatasa alcalina, leucocitos, plaquetas, hemoglobina, índice de Child-Pugh-Turcotte, tipo de primera descompensación y desarrollo de CHC.

### 3.1.4. Características de los pacientes

Se evaluaron 478 pacientes consecutivos con cirrosis descompensada. Se excluyeron 101 pacientes: en 30 casos porque el seguimiento se realizó en otro hospital, 42 casos porque presentaban un CHC en el momento de la primera descompensación, 9 casos porque su edad fue superior a 80 años y 20 casos porque tras la primera descompensación hubo un seguimiento inferior a 6 meses. Finalmente se incluyeron 377 pacientes que fueron seguidos durante una media de  $39\pm 2$  meses.

En 177 pacientes la etiología fue alcohólica y en 200 por VHC, pero de estos últimos 46 presentaron un consumo excesivo de alcohol, mientras que 154 negaron un consumo regular inapropiado de alcohol. El porcentaje de pacientes que fueron abstinentes durante el seguimiento fue del 63 % en el grupo de cirrosis alcohólica y del 41 % en el grupo de los 46 pacientes con cirrosis por VHC y consumo excesivo de alcohol. Hubo 255 hombres y 122 mujeres con una edad media de  $61\pm 1$  años. La mayoría de pacientes, 265 (70 %), presentaron un índice de Child B, mientras que 70 pacientes (19 %) fueron Child A y 42 (11 %) Child C.

En 249 (66 %) pacientes el diagnóstico de cirrosis se realizó en el ingreso por la primera descompensación, mientras que 128 pacientes fueron diagnosticados en fase de cirrosis compensada  $54\pm 4$  meses antes de la primera descompensación. La ascitis fue la primera descompensación más frecuente (53 %), seguida de HGHP (30 %), infección bacteriana grave (12 %) y EH (5 %). No hubo diferencias significativas entre ambas etiologías.

En el momento de la primera descompensación los pacientes con cirrosis por alcohol fueron significativamente más jóvenes que los pacientes con cirrosis por VHC ( $56\pm 0,7$  años frente a  $65\pm 0,8$  años), presentaron un índice de Child superior ( $8,3\pm 0,1$  frente a  $7,6\pm 0,1$ ) y hubo un claro predominio masculino (81 % frente al 56 %). Los pacientes del subgrupo de cirrosis por VHC y consumo excesivo de alcohol fueron significativamente más jóvenes que los pacientes con cirrosis VHC sin consumo significativo de alcohol ( $57\pm 2$  años, frente a  $68\pm 0,7$  años), también los bebedores tuvieron un claro predominio masculino 85 %, frente a 47 % en los VHC sin consumo excesivo de alcohol.

### 3.1.5. Incidencia de CHC

Durante el periodo de observación se diagnosticaron 42 CHC (11%), que fueron más frecuentes en los pacientes con cirrosis por VHC que en los pacientes con cirrosis alcohólica (33 pacientes, 16,5%; frente a 9 pacientes, 5,1% respectivamente). La probabilidad actuarial de desarrollo de CHC a los 5 años fue significativamente superior en los pacientes con cirrosis por VHC que por alcohol (29,7% frente a 7,1%). En el análisis multivariado la edad al inicio y la etiología VHC demostraron ser pronósticas para el desarrollo de CHC. Cuando se comparó el subgrupo de pacientes con cirrosis VHC sin consumo excesivo de alcohol con los pacientes con cirrosis alcohólica, hubo diferencias significativas en la probabilidad actuarial de desarrollo de CHC (25,7% frente a 7,1% a los 5 años). En el análisis univariado la edad y la etiología VHC fueron predictivas, pero en el análisis multivariado solo la edad demostró ser un factor pronóstico independiente. Cuando el análisis se repitió comparando el subgrupo de pacientes con cirrosis VHC y consumo excesivo de alcohol con el subgrupo de pacientes con cirrosis por VHC sin consumo excesivo no hubo diferencias significativas en el desarrollo de CHC (42,3% frente a 25,7%;  $p=N.S$ ).

### 3.1.6. Supervivencia

Durante el seguimiento 131 pacientes murieron (84 pacientes, 42% del grupo de cirrosis VHC y 47 pacientes, 27% del grupo de cirrosis alcohólica). La muerte fue por insuficiencia hepática en 67 casos, infección bacteriana en 40, CHC en 3, HGHP en 13 y en los otros 8 casos la muerte fue por causas no hepáticas.

Se valoró la posibilidad de trasplante en 76 pacientes menores de 65 años con un índice de Child superior a 8 puntos. El trasplante se desestimó en 33 casos por consumo de alcohol activo, 18 casos por enfermedades coexistentes graves o insuficiente apoyo social y en 4 pacientes por presencia de un CHC avanzado. Trece pacientes fallecieron mientras se encontraban en la lista de espera y se trasplantaron ocho pacientes.

La probabilidad de supervivencia global fue de 61% a los 5 años, con

diferencias significativas entre el grupo de cirrosis por VHC y el grupo de cirrosis alcohólica (51 % frente a 71 %). Se determinaron 6 factores pronósticos de supervivencia en el análisis univariado: la edad, el índice de Child, la bilirrubina total y el tiempo de protrombina al inicio, la etiología de la cirrosis y el desarrollo de CHC durante el seguimiento. En el análisis multivariado sólo dos variables demostraron valor pronóstico independiente: la edad y el índice de Child al inicio. Cuando el análisis se repitió comparando el grupo de cirrosis VHC sin consumo significativo de alcohol con el grupo de cirrosis alcohólica, hubo diferencias significativas, con una probabilidad de supervivencia actuarial a los 5 años de 52 y 71 % respectivamente. Sin embargo los factores pronósticos independientes volvieron a ser solamente dos: la edad y el índice de Child al inicio. Finalmente no se demostró peor supervivencia entre el grupo de cirrosis por VHC con consumo excesivo de alcohol y el grupo de cirrosis por VHC sin consumo, 49 y 52 % a los 5 años.

## 3.2. Segundo estudio

**Curso clínico a largo plazo de la cirrosis alcohólica descompensada. Estudio prospectivo de 165 pacientes.**

### 3.2.1. Población del estudio

Se incluyeron de forma prospectiva a todos los pacientes consecutivos ingresados por una primera descompensación de cirrosis alcohólica, en dos hospitales universitarios del área de Barcelona, durante el periodo comprendido entre enero de 1998 y diciembre de 2001. Los criterios de inclusión fueron la posibilidad de realizar un seguimiento en el mismo hospital de referencia, descartar la presencia de CHC y una edad entre 18 y 80 años. Se diagnosticó cirrosis alcohólica cuando el consumo de alcohol diario superó los 80 gr./día en varones y 60 gr./día en mujeres, durante al menos 10 años. Se excluyeron todas las otras etiologías conocidas de cirrosis, así como la confección por VIH. Las descompensaciones analizadas fueron: ascitis, EH, HGHP, infección bacteriana grave y hepatitis alcohólica grave.

### 3.2.2. Seguimiento

Se definió como día uno, la fecha de ingreso por la primera descompensación. El seguimiento se mantuvo hasta el fallecimiento, el trasplante hepático o el final del periodo de observación (abril de 2010). Todos los pacientes fueron seguidos mediante visita clínica, análisis hepáticos y ecografía al menos cada 6 meses o con más frecuencia si fue necesario. Se realizó cribado sistemático de CHC, profilaxis secundaria de PBE, valoración y tratamiento preventivo primario y secundario de la HGHP. Se analizó la abstinencia mediante entrevista clínica del paciente y sus familiares, con determinaciones de alcoholemia en caso de sospecha de consumo. Se intentó conseguir la abstinencia en todos los pacientes. Se consideró muerte por enfermedad hepática, si fue debida a una complicación de la cirrosis, insuficiencia hepática progresiva o CHC.

### 3.2.3. Factores pronósticos

Se registraron y analizaron 23 variables clínicas y analíticas: edad, sexo, bilirrubina, albúmina, tiempo de protrombina, AST, ALT, GGT, fosfatasa alcalina, leucocitos, plaquetas, hemoglobina, índice de Child, MELD, tipo de primera descompensación, presencia de más de una descompensación en el primer ingreso, consumo de alcohol al inicio o durante el seguimiento y desarrollo de ascitis, EH, HGHP, infección bacteriana o HAG durante el seguimiento. Las variables que alcanzaron valor estadísticamente significativo en el análisis univariado fueron incluidas en un análisis multivariado.

### 3.2.4. Características de los pacientes

Se evaluaron 200 pacientes consecutivos de los que 35 fueron excluidos: 14 fueron seguidos en otro hospital, 11 presentaban un CHC, 4 fueron mayores de 80 años y en 6 no hubo información de seguimiento. Se incluyeron 165 pacientes y se realizó un seguimiento durante 836 años-paciente, con una mediana de seguimiento de 54 meses. Hubo 5 pacientes con pérdida de seguimiento (seguimiento mediano de 15 meses).

La mediana de edad de los pacientes fue 56 años (IC 95 %: 54–58) y fueron predominantemente varones (82 %). La mayoría de los pacientes, 79 (48 %) presentaron un índice de Child B, mientras que 28 (17 %) fueron Child A y 58 (35 %) Child C. La mediana del MELD fue 13,8 (IC 95 %: 12,5–14,7). En 129 (78 %) pacientes el diagnóstico de cirrosis se realizó en la primera descompensación, mientras que los demás fueron diagnosticados en fase de cirrosis compensada 51 meses antes. Durante el seguimiento se logró la abstinencia en 99 (60 %) de los pacientes.

### 3.2.5. Morbilidad

La ascitis fue la primera descompensación más frecuente (88 pacientes, 51 %), seguida de HGHP (40 pacientes, 24 %), HAG (22 pacientes, 13 %), infección bacteriana (15 pacientes, 9 %) y EH (4 pacientes, 2 %). Durante el seguimiento los pacientes desarrollaron nuevas descompensaciones: al final del estudio 146 pacientes (88 %) habían desarrollado ascitis, 88 (53 %) EH, 83 (50 %) infección bacteriana, 62 (38 %) HGHP y 29 (18 %) HAG. Hubo 478 nuevos ingresos (2,9 por paciente) y contabilizando todo el periodo resultó una mediana de 40 días de ingreso hospitalario por paciente. La probabilidad actuarial de reingreso no fue diferente en relación con la primera descompensación, mientras que fue significativamente menor en los pacientes abstinentes.

Durante el periodo de observación 18 pacientes (11 %) desarrollaron un CHC, con una tasa de incidencia de 2,15 casos por 100 pacientes año.

### 3.2.6. Supervivencia

Durante el seguimiento 116 (70 %) pacientes fallecieron. Las causas principales de muerte fueron: complicaciones de la cirrosis en 50 casos (43 %), insuficiencia hepática progresiva 42 (36 %), CHC 15 (13 %) y causas extra hepáticas en 23 casos (20 %). Nueve pacientes fallecieron por neoplasias fuera del hígado, que fueron la principal causa de mortalidad extrahepática. La supervivencia global fue 61 meses (IC 95 % 48–74). El tipo de primera descompensación no fue un factor pronóstico de supervivencia, probablemente

porque sólo 4 pacientes presentaron EH como descompensación inicial. Pero al analizar la supervivencia tras el inicio de cada descompensación, se demostró que la supervivencia tras el desarrollo de EH fue marcadamente inferior a las demás descompensaciones, sólo 14 meses (IC 95 % 5–23).

Se valoró la posibilidad de trasplante en 34 pacientes con índice de Child superior a 8 puntos y edad inferior a los 65 años. Se excluyeron 16 pacientes por consumo activo de alcohol, 6 por enfermedades graves concomitantes y 3 por escaso apoyo social. Sólo se trasplantaron 5 pacientes, mientras que otros 4 murieron mientras estaban en la lista de espera.

Cinco variables demostraron valor predictivo independiente para supervivencia: edad, MELD y albumina al inicio, consumo de alcohol y desarrollo de EH durante el seguimiento.

# Capítulo 4

## Discusión

### 4.1. Primer estudio

#### **Probabilidad de cáncer hepático y supervivencia en la cirrosis por VHC o por alcohol. Estudio de 377 pacientes.**

La principal ventaja de este estudio es que se analiza una cohorte homogénea de un número grande de pacientes con cirrosis incluidos en el momento de la primera descompensación, además estos pacientes fueron seguidos de forma prospectiva, evitándose los sesgos de los estudios retrospectivos.

Se aprecia que los pacientes con cirrosis descompensada se diagnostican tarde. En nuestra cohorte dos terceras partes de los pacientes con cirrosis descompensada fueron diagnosticados en el ingreso hospitalario por una descompensación. La cirrosis descompensada es una fase avanzada de la enfermedad con opciones terapéuticas limitadas, por el contrario la mortalidad en la fase de cirrosis compensada es muy baja<sup>29,31,47,52,58,59</sup> y ocurre principalmente por CHC o entrar en la fase descompensada. Un diagnóstico precoz de la cirrosis en fase compensada es fundamental para iniciar terapias específicas para enlentecer su evolución, como tratamientos antivirales o lograr la abstinencia y también permite realizar tratamientos preventivos



de hemorragia por hipertensión portal y el cribado sistemático de CHC. Nuestros resultados muestran que es preciso aumentar los esfuerzos para la detección precoz de la cirrosis.

Los pacientes con cirrosis descompensada por VHC fueron 9 años mayores y sin claro predominio masculino respecto a los de etiología alcohólica. Esta diferencia de edad está en concordancia con dos importantes estudios recientes.<sup>59,60</sup> Cuando analizamos el subgrupo de cirrosis VHC con consumo alcohólico excesivo apreciamos que demográficamente fueron más similares a los pacientes con cirrosis alcohólica: 57 y 56 años de media y ambos grupos con claro predominio masculino 85 % y 81 % respectivamente, que a los pacientes con cirrosis por VHC sin consumo alcohólico significativo, que fueron el grupo de pacientes más mayores, con una edad media de 68 años. Por otro lado ambas poblaciones fueron similares en relación al tipo de primera descompensación, reingresos y estancia media en el hospital.

La incidencia de CHC fue de 3,7 % anual para todo el grupo, 5,9 % para la etiología VHC y claramente inferior, 1,4 % para la cirrosis alcohólica. Los factores de riesgo independientes fueron la edad y la etiología VHC. La edad es un factor de riesgo conocido, en concordancia con otros estudios.<sup>54</sup> El segundo factor fue la infección VHC. A pesar de que los pacientes con cirrosis descompensada por VHC fueron 9 años mayores, la etiología VHC se mantuvo como factor de riesgo de forma independiente en el análisis multivariado. Nuestro estudio coincide con otros estudios epidemiológicos que demuestran un riesgo superior de desarrollo de CHC en los pacientes con cirrosis por VHC.<sup>31,51,59-61</sup> La patogénesis del CHC asociado al VHC se debe fundamentalmente a la inflamación crónica mediada por el sistema inmune que produce fibrosis y finalmente cirrosis. No hay evidencia de que el VHC sea directamente oncogénico, pero cada vez hay más información sobre un efecto favorecedor de la carcinogénesis a través de la interacción entre las proteínas virales y las del huésped, que inducirían un aumento de mutaciones, que explicarían la mayor incidencia de CHC en la cirrosis por VHC respecto a otras etiologías.<sup>62-64</sup> Además en nuestro grupo de cirrosis descompensada por VHC la incidencia fue superior a la de pacientes con cirrosis compensada por VHC en poblaciones occidentales, que se describe entre el 1 % y el 4 % anual.<sup>54</sup> Aunque en Japón se han informado inciden-

cias de CHC hasta del 8 % anual en pacientes con cirrosis compensada por VHC,<sup>65</sup> el grupo étnico puede ser un factor de riesgo adicional que favorezca el desarrollo del CHC.<sup>66</sup> Hay escasa información sobre la incidencia de CHC en la cirrosis descompensada, pero se sabe que en la cirrosis compensada la incidencia de CHC aumenta en pacientes con varices esofágicas, aumento de fosfatasa alcalina y plaquetopenia.<sup>55</sup> Recientemente se ha demostrado que el riesgo de CHC aumenta en paralelo al incremento de presión portal<sup>67</sup> La incidencia superior de CHC en la cirrosis descompensada por VHC comparada con los pacientes compensados es debida por tanto a la combinación de una edad superior de los pacientes y una enfermedad más avanzada.

La probabilidad de supervivencia en el análisis univariado fue significativamente peor en los pacientes con cirrosis por VHC que en la cirrosis alcohólica, pero hay que tener en cuenta que son pacientes 9 años mayores y cuando se ajustaron las otras variables en el análisis multivariado, las únicas variables pronósticas fueron la edad y el índice de Child-Pugh. Otros trabajos recientes que han comparado la supervivencia de pacientes con cirrosis alcohólica y VHC tampoco han demostrado diferencias entre ambas etiologías.<sup>59,60</sup> La supervivencia en nuestra cohorte de pacientes es mejor que en las series publicadas previamente. Esta mejora se puede deber a los avances en la prevención y el tratamiento de algunas complicaciones de la cirrosis, principalmente la hemorragia digestiva por varices esofágicas y las infecciones bacterianas.<sup>57</sup>

A pesar del éxito del trasplante hepático en las últimas décadas, se aprecia que no es una opción para la mayoría de pacientes con cirrosis descompensada. En nuestra cohorte sólo ocho pacientes recibieron un trasplante respecto a 131 fallecidos (6,1 %). En las series clínicas sobre el curso de la cirrosis publicadas la proporción de pacientes trasplantados respecto de los fallecidos está entre el 0 y el 12 %.<sup>37,41-44,46,47,59,68-70</sup> Las series con mayor proporción de trasplantes provienen de centros de referencia donde se han derivado pacientes seleccionados. Las razones de esta desalentadora proporción de trasplantes son varias. En primer lugar en nuestra cohorte los pacientes con cirrosis por VHC tenían una media de 65 años que es una edad límite para el trasplante, en segundo lugar la cirrosis predispone a otras comorbilidades<sup>71</sup> que pueden contraindicar el trasplante, por otro

lado una proporción alta de los pacientes con consumo abusivo de alcohol y otras adicciones no consiguen la abstinencia, que es un requisito para el trasplante, en cuarto lugar algunos pacientes tienen escaso apoyo social que limita la asistencia continuada y finalmente algunos pacientes desarrollan CHC avanzado a pesar del cribado y no se pueden trasplantar.

## 4.2. Segundo estudio

### **Curso clínico a largo plazo de la cirrosis alcohólica descompensada. Estudio prospectivo de 165 pacientes.**

Se trata de un estudio de una cohorte clínica que incluye a pacientes de forma totalmente prospectiva al inicio de la fase descompensada. Se eliminaron los sesgos de inclusión de otros estudios y se realizó un esfuerzo por localizar a los pacientes durante el seguimiento para minimizar las pérdidas, que fueron considerablemente bajas (5%), teniendo en cuenta los problemas sociales y psiquiátricos de muchos de estos pacientes. Se decidió considerar la hepatitis alcohólica grave (HAG) como descompensación diferenciada en los pacientes con cirrosis y confirmación histológica de ambas entidades porque es una complicación frecuente de la cirrosis alcohólica, en estudios previos se le ha atribuido un mal pronóstico<sup>72,73</sup> y presenta una evolución diferente de las otras cuatro descompensaciones (ascitis, EH, infección bacteriana y HGHP).

Hubo dos diferencias entre esta cohorte de 165 pacientes y la cohorte de 177 pacientes con cirrosis alcohólica incluidos en nuestro estudio previo<sup>68</sup>: la primera fue que se excluyeron a todos los pacientes que habían presentado descompensaciones previas a la inclusión. En estos pacientes los datos de la primera descompensación se habían obtenido retrospectivamente, al excluirlos se formó una cohorte de pacientes con seguimiento prospectivo desde el inicio y se evitó un sesgo de selección que hubiera favorecido la inclusión de supervivientes de la primera descompensación. La segunda diferencia fue incluir a los pacientes que presentaron HAG como primera descompensación de la cirrosis. Además los pacientes de esta cohorte tu-

vieron un seguimiento mucho más largo, con una mediana de 54 meses y unos límites entre 1 y 120 meses. Este seguimiento largo de una cohorte homogénea permitió evaluar con más precisión la supervivencia y la incidencia de CHC.

Recientemente se ha publicado un trabajo que estudió la incidencia de CHC en la cirrosis alcohólica usando el registro nacional danés. Se incluyeron 8.482 pacientes con cirrosis alcohólica y se les siguió una mediana de 4,1 años. La incidencia acumulada de CHC fue del 1 % a los 5 años (0,2 % anual). La mortalidad fue del 43,7 % a los 5 años tras el diagnóstico de la cirrosis alcohólica y solo en el 1,8 % fue atribuida al CHC. El límite establecido en las guías estadounidenses para que un cribado sea coste-efectivo se sitúa en una incidencia superior a 1,5 % anual<sup>74</sup>). Los autores concluyeron que los pacientes con cirrosis alcohólica tuvieron una baja incidencia de CHC y el cáncer hepático primario contribuyó poco a la mortalidad y en consecuencia no recomiendan el cribado sistemático en estos pacientes porque no es coste-efectivo.<sup>75</sup> La incidencia de CHC en la cirrosis alcohólica varía en los estudios publicados, siendo baja en los estudios poblacionales del norte de Europa con incidencias del 0,07 % anual en Suecia<sup>76</sup> y 0,25 % en Dinamarca,<sup>75</sup> mientras que los estudios basados en series clínicas presentan incidencias superiores, 0,7 % en España<sup>77</sup> y 5,6 % en Francia.<sup>78</sup> En nuestro trabajo la incidencia de CHC fue del 2,15 % anual. Por otro lado en nuestra cohorte el CHC fue la tercera causa más frecuente de mortalidad con un 13 %. Los estudios poblacionales basados en registros pueden presentar un infradiagnóstico porque son estudios retrospectivos y dependen de la calidad del registro, que no es uniforme y además no permite clasificar a los pacientes según la gravedad de la cirrosis. Recientemente se ha publicado un estudio prospectivo español que incluyó 450 pacientes con cirrosis alcohólica (75 % en fase de cirrosis descompensada) con estadio de Child-Pugh A o B, seguidos durante una mediana de 42 meses. La incidencia de CHC fue del 2,6 % anual<sup>79</sup> similar a la observada en nuestro estudio (2,15 %).<sup>69</sup> En este trabajo el 39 % de los tumores detectados fueron candidatos a cirugía o resección, 34 % tratamiento percutáneo, 6 % quimioembolización, 2 % tratamiento con sorafenib y solamente un 23 % recibió tratamiento sintomático. Es decir, el cribado permitió detectar una

gran proporción de CHC con opciones terapéuticas. Las variables independientes relacionadas con la incidencia de CHC fueron la edad superior a 55 años y las plaquetas inferiores a 125.000/mm<sup>3</sup>. La edad y la enfermedad más evolucionada fueron los dos factores relacionados con una incidencia más elevada de CHC, y permitieron establecer tres grupos de riesgo. La incidencia anual de CHC fue del 0,3 % en ausencia de ambos factores, del 2,6 % con uno de los dos y del 4,8 % si ambos factores estaban presentes. En el primer grupo el cribado no sería coste-efectivo mientras que en los otros dos grupos si lo sería. Además para valorar el coste-beneficio de un programa se han de tener en cuenta los costes económicos. En nuestro país se ha estimado el coste del cribado de CHC en pacientes con cirrosis menores de 80 años y sin comorbilidades que limiten las opciones terapéuticas, en 138€ por paciente y año,<sup>80</sup> que es diferente a estudios realizados otros países.<sup>81</sup> El cribado rutinario puede no ser coste efectivo en algunos pacientes con cirrosis alcohólica, pero es necesario realizar estudios controlados para definir con más precisión los grupos de riesgo y por el momento los resultados disponibles no permiten cambiar las recomendaciones actuales.

Las variables pronósticas independientes de supervivencia fueron la edad, la abstinencia, el MELD basal, la albúmina y el desarrollo de EH. La edad, la abstinencia y el MELD han sido validados en múltiples trabajos.<sup>24</sup> La albúmina también ha demostrado ser un factor pronóstico en algunos trabajos.<sup>24,52,59</sup> Al igual que nuestro estudio anterior de cirrosis descompensada por VHC<sup>44</sup> el desarrollo de EH predijo una mala evolución de la enfermedad. La probabilidad media de supervivencia fue sólo de 14 meses tras el desarrollo de EH frente a 53 meses tras el desarrollo de ascitis, 62 meses tras HGHP, 48 meses tras infección bacteriana y 53 meses tras el desarrollo de hepatitis alcohólica grave. En un estudio poblacional retrospectivo basado en los registros daneses los pacientes con cirrosis alcohólica que desarrollaron EH tuvieron una supervivencia media de 2,4 meses frente a los pacientes con ascitis que presentaron una supervivencia media de 37 meses o 48 meses para HGHP.<sup>70</sup> Debido a la mala supervivencia, los pacientes que desarrollan encefalopatía deberían ser considerados para trasplante hepático.

Los pacientes que debutaron con una hepatitis alcohólica no presentaron peor supervivencia. La HAG sobreañadida a una cirrosis se ha relaciona-

do con mayor mortalidad en trabajos previos.<sup>72,82</sup> Sin embargo, en estos estudios no se realizaron análisis multivariados y además los pacientes con HAG no recibieron tratamiento con corticoides de forma sistemática. Los corticoides han demostrado una reducción de la mortalidad en las formas graves de hepatitis alcohólica, definida por un índice de Maddrey superior a 32 o por el desarrollo de EH.<sup>83</sup> En un estudio de cirrosis alcohólica en el que los pacientes con HAG fueron tratados sistemáticamente con corticoides, la presencia de HAG que es potencialmente reversible, se asoció a mejor supervivencia.<sup>84</sup> En nuestra cohorte todos los pacientes recibieron tratamiento con corticoides ajustado a la mejora de la función hepática y nutrición enteral total, como se describe en un estudio previo de nuestro grupo.<sup>85</sup> Los pacientes que debutan con HAG son diferentes a los que debutan con otras descompensaciones, por un lado los pacientes con HAG son significativamente más jóvenes aunque presentan peores índices de función hepática (Child, MELD), pero el aspecto fundamental es que si el paciente sobrevive y se mantiene abstinentes, la lesión aguda se recupera. De todas formas la mortalidad en el episodio agudo es elevada, un porcentaje significativo de pacientes no logra la abstinencia y en algunos casos el deterioro de la función hepática es irreversible y como hemos podido observar la supervivencia de este grupo de pacientes no fue diferente a las demás descompensaciones, excluyendo la EH.

En nuestra cohorte de pacientes con cirrosis alcohólica el desarrollo de ascitis no empeoró significativamente la supervivencia, a diferencia de los pacientes con cirrosis por VHC analizados en nuestro trabajo previo, donde sí que fue un factor predictivo de mortalidad.<sup>44</sup> Un estudio reciente que comparó la cirrosis de etiología alcohólica con otras etiologías, también observó que en los pacientes con cirrosis no alcohólica, la ascitis era un predictor de mala evolución, mientras que no predijo mayor mortalidad en la cirrosis alcohólica.<sup>60</sup> Los pacientes que debutaron con HGHP o infección bacteriana tampoco presentaron diferente supervivencia a las otras descompensaciones excluyendo la EH.

En la conferencia de consenso sobre hipertensión portal de Baveno de 2010 se propuso validar un sistema de estadios clínicos de la cirrosis,<sup>86</sup> basado en una cohorte de pacientes italianos y en una revisión sistemática de

estudios publicados en la literatura.<sup>24</sup> La cirrosis compensada se dividiría en dos: estadio 1, pacientes con varices esofágicas y estadio 2 sin varices; y la cirrosis descompensada en otros dos: estadio 3, pacientes con ascitis con o sin varices y estadio 4, pacientes con HGHP con o sin ascitis. La mortalidad al año se calculó en el 20 % para el estadio 3 y el 57 % para el estadio 4. En nuestra cohorte los pacientes que desarrollaron ascitis tuvieron una mortalidad al año del 16 % y los que debutaron con HGHP del 18 %, sin apreciarse diferencias entre ambos grupos. Otros trabajos recientes tampoco han confirmado estos resultados. Un estudio alemán incluyó una cohorte de 443 pacientes con cirrosis, tratados en un solo centro. En el 80 % la etiología fue alcohólica y 323 estaban en fase descompensada. No se demostraron diferencias entre la mortalidad al año de los pacientes en estadio 3 (ascitis con o sin varices) y en estadio 4 (HGHP con o sin ascitis), 22 % y 18 %, respectivamente.<sup>87</sup> Un estudio inglés, basado en el registro de datos de atención primaria, que incluyó 1.411 pacientes con cirrosis descompensada, el 51 % de etiología alcohólica, tampoco encontró diferencias en la supervivencia entre los pacientes que desarrollaron ascitis y los que presentaron hemorragia digestiva.<sup>88</sup> En el estudio danés sobre cirrosis alcohólica, basado en registros de datos, tampoco se observó diferente mortalidad entre los pacientes que desarrollaron ascitis o HGHP. En este trabajo también se analizó la cronología de las descompensaciones y no se encontró ningún orden, es decir los pacientes una vez que entran en fase descompensada están en riesgo de desarrollar cualquier descompensación sin un orden establecido.<sup>70</sup> Esta discrepancia entre estudios, se debe a que los pacientes de la cohorte italiana se empezaron a incluir en 1974, hace casi 40 años, mientras que los pacientes de los estudios más recientes, al igual que nuestros pacientes, fueron incluidos a finales de los 90 y principios de los 2000 y en este periodo se han implementado medidas para mejorar el tratamiento de la hemorragia por varices y prevenir el desarrollo de infecciones, que han mejorado la supervivencia.<sup>26,56</sup> Por el contrario el tratamiento de la ascitis en las últimas décadas no ha presentado avances significativos que hayan permitido mejorar la supervivencia.<sup>89</sup> Nuestros datos corroboran estas observaciones y en el caso de la cirrosis descompensada no permiten validar el sistema de estadios clínicos propuesto.

## Capítulo 5

# Conclusiones

Las conclusiones de los estudios que componen esta tesis doctoral son:

1. La supervivencia en los pacientes con cirrosis descompensada por alcohol o VHC se relaciona fundamentalmente con la edad y la función hepática al inicio.
2. No hay diferencias en la supervivencia entre las dos etiologías.
3. El riesgo de desarrollo de CHC es superior en los pacientes con cirrosis por VHC respecto a la etiología alcohólica.
4. La supervivencia mediana en los pacientes con cirrosis alcohólica descompensada es superior a las series publicadas previamente, probablemente por el mejor manejo de estos pacientes y se sitúa alrededor de 5 años.
5. Las variables que predicen peor supervivencia en la cirrosis alcohólica descompensada son la edad, el índice de MELD, la albúmina, el consumo de alcohol durante el seguimiento y la encefalopatía hepática.
6. Los pacientes con cirrosis alcohólica descompensada que desarrollan encefalopatía presentan un curso clínico muy desfavorable y se habrían de valorar para trasplante hepático.





## Capítulo 6

# Publicaciones

- 6.1. Probability of liver cancer and survival in HCV-related or alcoholic decompensated cirrhosis. A study of 377 patients
- 6.2. Long-term clinical course of decompensated alcoholic cirrhosis: a prospective study of 165 patients.



## Clinical Studies

# Probability of liver cancer and survival in HCV-related or alcoholic-decompensated cirrhosis. A study of 377 patients

Solà R, Álvarez MA, Ballesté B, Montoliu S, Rivera M, Miquel M, Cirera I, Morillas RM, Coll S, Planas R. Probability of liver cancer and survival in HCV-related or alcoholic decompensated cirrhosis. A study of 377 patients. *Liver International* 2006; 26: 62–72. © Blackwell Munksgaard 2005

**Abstract:** *Background:* Although chronic alcohol intake and chronic hepatitis C may progress to cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC), few data are available about survival and probability of developing HCC in decompensated cirrhosis of both aetiologies. *Methods:* This study identified factors related with probability of developing HCC and survival in a cohort of 377 consecutive patients with decompensated HCV-related cirrhosis (200 cases) or alcoholic cirrhosis (177 cases) without known HCC, hospitalized for their first hepatic decompensation, as well as to evaluate differences between both aetiologies. Patients were followed for a mean period of  $39 \pm 2$  months. *Results:* During follow-up, 42 patients (11.1%) developed HCC (16.5% vs 5.1%) in groups HCV and alcohol, respectively;  $p = 0.0008$ ), and 131 patients (34.7%) died (42% vs 26.6% in groups HCV and alcohol, respectively;  $p = 0.002$ ). Age and HCV-cirrhosis were independently related to HCC development, while baseline age and Child-Turcotte-Pugh score were independently correlated with survival. *Conclusion:* Survival in decompensated HCV-related or alcoholic cirrhosis is influenced by age and baseline Child-Turcotte-Pugh score, without differences in cirrhosis aetiology. The risk of developing HCC is greater in HCV-related cirrhosis than in alcoholic cirrhosis.

Ricard Solà<sup>1,3</sup>, Marco Antonio Álvarez<sup>2,3</sup>, Belén Ballesté<sup>1,3</sup>, Silvia Montoliu<sup>2,3</sup>, Mònica Rivera<sup>1,3</sup>, Mireia Miquel<sup>2,3</sup>, Isabel Cirera<sup>1,3</sup>, Rosa Maria Morillas<sup>2,3</sup>, Susanna Coll<sup>1,3</sup> and Ramon Planas<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Liver Section, Department of Gastroenterology, Hospital del Mar, Barcelona, Spain, <sup>2</sup>Liver Section, Department of Gastroenterology, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain, <sup>3</sup>Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

Key words: alcoholic cirrhosis – HCV-related cirrhosis – liver cancer – natural history – survival

Ricard Solà, M.D., Liver Section, Hospital del Mar, C/Passeig Marítim 25-29 08003 Barcelona, Spain.

Tel: +34 932 483 218

Fax: +34 932 218 644

e-mail: 35783M@imas.imim.es

Received 21 February 2005,

accepted 4 July 2005

Hepatitis C virus (HCV) represents a major public health concern worldwide. Chronic hepatitis C infection is one of the main causes of chronic liver disease and the most common indication for liver transplantation (1, 2). Although the incidence of HCV infection may be decreasing, the prevalence of liver disease caused by HCV is on the rise. This is because there is a significant lag, often 20 years or more, between

the onset of infection and the clinical manifestation of liver disease.

In fact, the healthcare burden of this infection is expected to increase significantly in the next two decades. Recently, in the United States, an increase of 61% in cases of cirrhosis, of 68% in hepatocellular carcinoma (HCC), of 279% in decompensated cirrhosis, of 223% in liver-related deaths, and of 528% in the need for liver transplantation by the year 2008 has been estimated in the absence of effective therapeutic interventions (3). Similarly, another model developed to estimate the future consequences of the HCV infection in France predicted a 150–200% increase in the yearly incidence of HCC mortality related to HCV in the next 20 years (4).

These estimations are based on the knowledge of the natural history of chronic hepatitis C. In this sense, it is well documented that chronic

Preliminary results of this study were presented at 38th Annual Meeting of the European Meeting of the European Association for the Study of the Liver held in Geneva (July 2003).

*Abbreviations:* HCC, hepatocellular carcinoma; HCV, hepatitis C virus; HBV, hepatitis B virus; HE, hepatic encephalopathy; PHGB, portal hypertensive gastrointestinal bleeding; BI, bacterial infection; SBP, spontaneous bacterial peritonitis; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase.

hepatitis C may progress to cirrhosis, and the annual rate of developing cirrhosis has been reported to be between 5% and 8% (5, 6). Once cirrhosis has established, HCC development and decompensated cirrhosis occur at an annual incidence of 1.4% and 3.9%, respectively (7–10). Finally, the prognosis of decompensated HCV-related cirrhosis is poor, with a 5-year survival rate of only 50% (7).

By contrast, few data are available concerning the clinical course of decompensated HCV-related cirrhosis, as well as whether the outcomes of these patients are similar or not to patients with decompensated cirrhosis of other etiologies. For these reasons, the aim of the present study was to identify factors related to the probability of developing HCC and survival in decompensated HCV-related or alcoholic cirrhosis, as well as to evaluate differences between both etiologies.

### Patients and methods

#### Study population

The study included patients with decompensated HCV-related cirrhosis or alcoholic cirrhosis seronegative for anti-HCV hospitalized in two Liver Units of University Hospitals in an area of Barcelona, between the period from August 1997 to December 2001, and who fulfilled the following criteria: (1) possibility of performing complete follow-up from the first hepatic decompensation performed in the same referral hospital; (2) no evidence of HCC at the first hepatic decompensation; (3) age between 18 and 80 years; and (4) prospective follow-up for a minimum period of 6 months. The study protocol was approved by the ethics committees of both hospitals.

An anti-HCV test was performed in all patients included in the study. Cirrhosis was considered of alcoholic etiology when the daily ethanol consumption was higher than 80 g/d in men and higher than 60 g/d in women, and anti-HCV was negative ( $n = 177$ ; 47%). Cirrhosis was considered related to HCV when patients were seropositive for anti-HCV, ( $n = 200$ ; 53%). Among them, 154 patients denied regular alcohol intake while in 46 patients, an excessive consumption of alcohol was found (higher than 80 g/d). Patients with other forms of liver disease, including those with HIV and HBV co-infection or hemochromatosis, were excluded by history, serological parameters, and histology when available. Patients with severe alcoholic hepatitis, defined by the presence of a Maddrey's discriminant function  $> 32$ , and/or alcoholic hepatitis-associated hepatic encephalo-

pathy (HE) (11), which is associated with 50% hospital mortality, were also excluded.

In addition to ascites, HE, portal hypertensive gastrointestinal bleeding (PHGB), and severe bacterial infection (BI) were also considered as hepatic decompensation. HE was considered a hepatic decompensation only when associated severe alcoholic hepatitis was ruled out by Maddrey's score and/or liver biopsy. Four patients with alcoholic hepatitis-associated HE diagnosed by transjugular liver biopsy were not included in the study. PHGB included bleeding from gastro-esophageal varices and portal hypertensive gastropathy. BI included spontaneous bacterial peritonitis (SBP) and sepsis. BI was also considered as a hepatic decompensation because it is a frequent and severe complication in the course of cirrhosis. In fact, in several studies, 30–50% of cirrhotic patients presented BI at admission, and between 15% and 35% developed this type of complication during hospitalization (12, 13). Moreover, between 7 and 25% of the deaths of cirrhotic patients are related to BI (14).

#### Follow-up

The date of the first hepatic decompensation was defined as day 1, and it was retrospectively obtained in the 128 (33.9%) cases identified who had presented a previous hepatic decompensation. The follow-up was maintained until death, liver transplantation, or the end of the observation period (October 31, 2002).

During follow-up, all patients underwent clinical assessment and standard liver biochemical tests at least twice a year or more frequently if indicated. Secondary prophylaxis was established in all patients surviving an episode of both SBP and PHGB. All patients were urged to abstain from alcohol. In analyzing the follow-up data, patients were considered to have given up drinking when they became abstinent of alcohol. Alcohol intake during follow-up was registered in the clinical charts of most patients. Abstinence during follow-up was monitored by means of laboratory test, relative's queries, and, when abuse was suspected, blood alcohol determinations.

In each patient, the following data were registered: age, sex, alcohol intake, serum levels of aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), total bilirubin, alkaline phosphatase,  $\gamma$ -glutamyltransferase ( $\gamma$ -GT), albumin, hemoglobin, leukocyte count, prothrombin index, platelet count, type of first hepatic decompensation, number of hospital re-admissions for any decompensation, the mean time in hospital, HCC development, liver transplantation, and death.

Ascites was diagnosed by clinical features, and always confirmed by ultrasonography or paracentesis. The diagnosis of SBP was based on an ascitic fluid polymorphonuclear count greater than 250 cell/mm<sup>3</sup> and absence of data suggesting secondary peritonitis (15). HE was defined as an episode of mental confusion clearly related by the patient or family member, or detection of disorientation by a physician. Confusion or coma before death from hepatic failure was excluded (16). No special tests for detecting latent encephalopathy were performed. The diagnosis of PHGB was confirmed by endoscopy following the Baveno consensus criteria (17).

HCC was sought at admission in all patients by means of  $\alpha$ -fetoprotein levels and ultrasonography. HCC diagnosis was confirmed by histology/cytology or an early arterial phase contrast-enhanced lesion  $\geq 2$  cm in two abdominal imaging studies or in one imaging study with  $\alpha$ -fetoprotein levels  $> 400$  ng/ml (18). Tumor staging was based on at least two abdominal imaging techniques. The following techniques were used: spiral computed tomography, magnetic resonance imaging, and hepatic angiography.

Death was classified as caused by liver failure if progressive impairment of liver function occurred, or if it occurred within 6 weeks of PHGB (17), regardless of the severity. Patients who died of conditions not related to liver disease and patients who were lost to follow-up were censored at the time of dropout, respectively, in the statistics.

#### Prognostic factors

The following clinical and analytical variables were evaluated as potential prognostic factors for survival: age, gender, etiology of cirrhosis, alcohol consumption before entry into the study and during follow-up, total bilirubin, albumin, prothrombin index, AST, ALT,  $\gamma$ -GT, alkaline phosphatase, leukocyte and platelet count, hemoglobin, Child–Turcotte–Pugh score, type of the first hepatic decompensation, and HCC development.

#### Statistical analysis

Continuous variables are expressed as mean standard error. Categorical variables are presented as numbers (percentage). Student's unpaired *t*-test was used to compare quantitative data, and the  $\chi^2$  test was used to compare qualitative variables.

For actuarial probability analysis, data were censored at the date of HCC diagnosis (incidence of HCC) or death (survival analysis), or when the last information on life status was obtained and

no later than October 31, 2002. For patients who underwent liver transplantation, the date of censoring was that of the surgical procedure. The HCC development time was calculated from the date of the first decompensation to HCC diagnosis or censoring date. The survival time was calculated from the date of the first decompensation to death or censoring date.

The univariate analysis of overall survival was performed using the method of Kaplan–Meier. Curves were compared by the log rank test. A total of 18 clinical and biological variables were included in the univariate statistical analysis. The cut-off level chosen for quantitative variables was the median value. For qualitative variables, patients were grouped according to the presence or absence of each variable. To identify independent predictors of survival during follow-up, variables that achieved a *P* value lower than 0.1 were included in a multivariate analysis using a proportional hazards Cox regression procedure.

All data analysis was conducted using a Statview<sup>®</sup> 5.0 (SAS Institute Inc.) and JMP<sup>®</sup> 5.0 1a statistical software for Mac OS 9 and X (Apple Computer Inc.), respectively.

## Results

### Patient characteristics

In the period of the study, 484 consecutive decompensated cirrhotic patients were evaluated. One hundred and seven patients were not included in the study: in 30 cases because they were followed in another hospital after their initial hepatic decompensation, in 42 cases because they had an HCC already diagnosed at the first decompensation, in nine cases because they were over 80 years, and in the remaining 20 cases because their prospective follow-up was lower than 6 months. A total of 377 patients fulfilling the inclusion criteria were followed for a mean period of  $39 \pm 2$  months (range: 6–224 months). The percentage of patients who became abstinent of alcohol during follow-up was 63.3% in the alcoholic cirrhotic group and 41.3% in the 46 patients with HCV-related cirrhosis associated with an excessive consumption of alcohol.

The clinical and laboratory features of the patients at entry are shown in Table 1. There were 255 men and 122 women, with a mean age of  $61 \pm 1$  year. Seventy patients (18.6%) belong to class A in the classification of Child–Turcotte–Pugh, which is explained because PHGB was the cause of decompensation in 51 (72.8%); corresponding figures for classes B and C were 265 (70.3%) and 42 (11.1%) patients, respectively. In

Table 1. Clinical and laboratory features in patients included in the study

	Total	HCV	Alcohol	<i>P</i> *
Patients ( <i>n</i> )	377	200	177	
Age (years)	61 ± 1	65 ± 0.8	56 ± 0.7	0.0001
Male gender ( <i>n</i> )	255 (67.6)	112 (56)	143 (80.8)	0.0001
Follow-up (months)	39 ± 2	34 ± 2.4	44 ± 3.6	0.01
Re-admissions	2.4 ± 0.2	2.6 ± 0.3	2.2 ± 0.2	NS
Days in hospital	42 ± 2	42 ± 2.3	41 ± 2.7	NS
Alcohol during follow-up	92 (24.4)	27 (13.5)	65 (36.7)	0.0001
Child–Pugh group ( <i>n</i> )				
A	70 (18.6%)	44 (22)	26 (14.7)	
B	265 (70.3%)	131 (65.5)	134 (75.7)	
C	42 (11.1%)	25 (12.5)	17 (9.6)	NS
Child–Pugh score	7.9 ± 0.1 (5–13)	7.6 ± 0.1	8.3 ± 0.1	0.0001
First decompensation ( <i>n</i> )				
Ascites	200 (53.1)	96 (48)	104 (58.8)	
HE	19 (5)	10 (5)	9 (5.1)	
PHGB	112 (29.7)	65 (32.5)	47 (26.6)	
BI	46 (12.2)	29 (14.5)	17 (9.6)	NS
Bilirubin (mg/dl)	2.5 ± 0.1	2.1 ± 0.1	2.9 ± 0.2	0.0003
AST (U/l)	70 ± 2	76 ± 3	63 ± 3	0.002
ALT (U/l)	46 ± 2	57 ± 3	33 ± 2	0.0001
γ-GT (U/l)	113 ± 7	81 ± 7	151 ± 11	0.0001
Alkaline phosphatase (U/l)	239 ± 7	224 ± 8	256 ± 10	0.01
Albumin (g/dl)	3 ± 0.5	3 ± 0.03	2.9 ± 0.04	0.004
Prothrombin (%)	64 ± 1	66 ± 1	65 ± 1	0.002
Hemoglobin (g/dl)	10.8 ± 0.1	11 ± 0.1	10.6 ± 0.2	NS
Leukocytes (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	6076 ± 148	5568 ± 196	6650 ± 217	0.0002
Platelets (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	101 ± 3	91 ± 3	112 ± 4	0.0001

\**P* comparisons between patients with HCV or alcoholic cirrhosis. HE, hepatic encephalopathy; PHGB, portal hypertension gastrointestinal bleeding; BI, bacterial infection; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase.

249 (66%) patients, the diagnosis of HCV-related or alcoholic cirrhosis was established as a consequence of the first hepatic decompensation, while this appeared 54 ± 4 months after the diagnosis of HCV-related or alcoholic cirrhosis in the remaining 128 patients; in 98 of them, the diagnosis of cirrhosis was established by a liver biopsy and by means of biochemical and ultrasonography features in the remaining cases.

Ascites was the most frequent first decompensation, followed by PHGB, BI, and HE, without differences between etiologies. Among BI there were 22 SBP and 24 sepsis (14 urinary, eight respiratory, and two unknown origin). The cause of PHGB was gastro-esophageal varices in 96 cases and portal hypertensive gastropathy in the remaining 16 cases. PHGB treatment consisted in the administration of vasoactive drugs alone (37 cases: 33%) or combined with endoscopy therapy (64: 57.1%), and surgery (11: 9.8%).

As can be seen in Table 1, at first hepatic decompensation the patient's mean age was significantly higher in HCV-related cirrhosis than in alcoholic cirrhosis, whereas in the latter group there were a predominance of male patients, the Child–Turcotte–Pugh score was significantly higher, and the mean follow-up was significantly longer. There were no significant differences between groups in relation to hospital readmissions

and the mean time in hospital. HCV-related cirrhotic patients with excessive alcohol consumption were predominantly male (84.8% vs. 47.4%), significantly younger (57 ± 2 vs. 68 ± 0.7 years; *P* = 0.0001), and had higher gamma-GT levels (147 ± 21 vs. 61 ± 5 IU/l; *P* = 0.0001) than HCV cirrhotic patients without alcohol consumption. (84.8% vs. 47.4%; *P* = 0.0001).

#### Incidence of HCC

During observation, HCC developed in 42 out of the 377 patients (11.1%), being more frequent in patients with HCV-related cirrhosis than in those with alcoholic cirrhosis (33 patients, 16.5% vs. 9 patients, 5.1%). At HCC diagnosis, 23 tumors were uninodular, with a mean size of 3.2 ± 1 cm (range: 1–12); thrombosis portal was present in 10 cases and extra hepatic metastasis in three cases. With respect to treatment, three patients were placed on a waiting list for liver transplantation and two of these underwent transplantation. Eleven patients were treated with percutaneous ethanol injection, six were treated with transarterial embolization on chemoembolization, and the remaining 23 patients received symptomatic treatment (73.9% of these cases belong to Okuda stage III).

Table 2. Factors correlating with actuarial probability of hepatocellular carcinoma (HCC) development in patients with HCV or alcohol-related cirrhosis

		n	Actuarial probability		P* uni	Hazard ratio (95 % CI)	P** multi
			1 year	5 years			
Age (years)	< 62	170	1.8	8.1	0.0001	1.64 (1.16–2.60)	0.01
	> 62	207	8.9	29.2			
Gender (n)	Male	255	6.5	20.5	NS	–	
	Female	122	3.6	14.9			
Etiology of cirrhosis	Alcohol	177	2.3	7.1	0.0001	1.58 (1.08–2.50)	0.02
	HCV	200	8.6	29.7			
Alcohol during follow-up (n)	No	270	6.2	19.4	NS	–	
	Yes	107	3.7	16.8			
Child–Pugh group (n)	A	70	3.2	15.6	NS	–	
	B	265	6.2	17.3			
	C	42	5.5	30.7			
First decompensation (n)	Ascites	200	6	17.8	NS	–	
	HE	19	5.3	5.3			
	PHGB	112	6.3	19.4			
	BI	46	2.2	26.8			
Bilirubin (mg/dl)	< 2	188	7.1	16.9	NS	–	
	> 2	189	3.9	21.6			
AST (U/l)	< 62	187	5.2	18.1	NS	–	
	> 62	190	5.9	19			
ALT (U/l)	< 34	185	5	16.4	NS	–	
	> 34	192	6.1	20.6			
γ-GT (U/l)	< 62	185	6.8	20	NS	–	
	> 62	190	4.5	18			
Alkaline phosphatase (U/l)	< 210	184	4.2	17	NS	–	
	> 210	193	6.9	20.3			
Albumin (g/dl)	< 2.9	157	6.1	18.9	NS	–	
	> 2.9	180	4.9	18.1			
Prothrombin (%)	< 64	188	7.3	21.7	0.1	–	0.06
	> 64	189	4	16.3			
Hemoglobin (g/dl)	< 10.8	187	6.3	19.8	NS	–	
	> 10.8	190	4.9	17.4			
Leukocytes (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	< 5500	187	7	16.5	NS	–	
	> 5500	190	4.2	21.6			
Platelets (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	< 92	188	6.3	18	NS	–	
	> 92	189	4.9	19.4			

Univariate and multivariate analyses. \*P in univariate analysis (log rank test). \*\*P in multivariate analysis (Cox model). HE, hepatic encephalopathy; PHGB, portal hypertension gastrointestinal bleeding; BI, bacterial infection; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; HCV, hepatitis C virus.

Table 2 shows the positive and negative findings of the univariate and multivariate analysis for the different factors with respect to the development of HCC, indicating the cumulative probability of appearance of HCC at 1 and 5 years for each variable. In the multivariate analysis, only two parameters independently correlated with HCC development: baseline age and HCV-related cirrhosis. The actuarial probabilities of HCC development at 1 and 5 years of follow-up were 5.6% and 18.6%, 8.6% and 29.7%, and 2.3% and 7.1% in the overall group of patients, patients with HCV-related cirrhosis, and patients with alcoholic cirrhosis, respectively (Fig. 1). When the analysis was repeated comparing only HCV-related cirrhosis without alcohol consumption and alcoholic cirrhosis, age and HCV-related cirrhosis significantly predicted HCC development (Table 3). The actuarial probabilities of

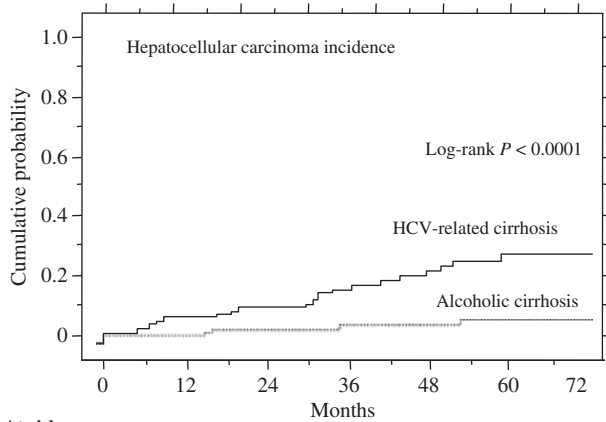
HCC development at 1 and 5 years of follow-up were 10% and 25.7%, and 2.3% and 7.1% in patients with HCV-related cirrhosis without alcohol consumption and patients with alcoholic cirrhosis, respectively ( $P = 0.0003$ ). However, in this multivariate analysis only age independently correlated with HCC development. On the other hand, the probability of HCC development was higher but not significant in the subset of patients with decompensated HCV-related cirrhosis with an excessive consumption of alcohol as compared with those patients with HCV-related cirrhosis but without alcohol consumption (42.3% vs. 25.7% at 5 years of follow-up;  $P = NS$ ) (Fig. 2).

#### Survival

During follow-up, 131 patients (84 patients, 42% from the HCV-cirrhotic group, and 47 patients,



## Liver cancer and survival in decompensated cirrhosis



At risk	0	12	24	36	48	60	72
HCV	200	131	92	66	45	33	21
Alcohol	177	126	96	78	54	41	35

Fig. 1. Cumulative actuarial probability of hepatocellular carcinoma development in patients with hepatitis C virus (HCV)-related cirrhosis and alcoholic without HCV.

26.6% from the alcoholic cirrhotic group) died. Death was attributed to liver failure in 67 cases, BI in 40, HCC in three, and PHGB in 13. In the remaining eight patients, death was unrelated to liver disease. There were no differences between etiologies with respect to the cause of death.

The possibility of hepatic transplantation was assessed in the 76 patients below 65 years with a Child–Turcotte–Pugh score >8. Among them, liver transplantation was not indicated in 33 cases because of active alcohol consumption, in 18 patients because of major medical or social contraindications, and in four patients because of advanced HCC. Finally, only eight patients (2.1%) underwent transplantation during the follow-up, whereas 13 died while they were in the waiting list.

The probability of overall survival among the patients included in the study was 85.8% and

Table 3. Factors correlating with actuarial probability of hepatocellular carcinoma (HCC) development in patients with HCV without alcohol consumption or alcohol-related cirrhosis

		n	Actuarial probability		P* uni	Hazard ratio (95 % CI)	P** multi
			1 year	5 years			
Age (years)	< 63	165	1.8	5.6	0.0001	1.92 (1.20–3.24)	0.0006
	> 63	166	10	27.5			
Gender (n)	Male	216	6.8	14.7	NS	–	–
	Female	115	3.8	15.7			
Etiology of cirrhosis	Alcohol	177	2.3	7.1	0.0003	–	0.14
	HCV	154	10	25.7			
Alcohol during follow-up (n)	No	266	6.4	17.2	NS	–	–
	Yes	65	3.1	7.1			
Child–Pugh group (n)	A	60	3.7	11.8	NS	–	–
	B	238	6.5	14.8			
	C	33	4.2	25.5			
First decompensation (n)	Ascites	176	5.6	14.6	NS	–	–
	HE	18	5.6	5.6			
	PHGB	97	7.4	16.7			
	BI	40	2.5	18.1			
Bilirubin (mg/dl)	< 2	161	8.3	14.3	NS	–	–
	> 2	170	3.2	17.4			
AST (UI/l)	< 58	167	5.8	15.1	NS	–	–
	> 58	174	5.7	15.2			
ALT (UI/l)	< 32	167	3.6	11.5	NS	–	–
	> 32	164	7.1	18.6			
γ-GT (UI/l)	< 61	164	7.1	18.6	NS	–	–
	> 61	167	4.6	12.4			
Alkaline phosphatase (UI/l)	< 210	160	4.8	12	NS	–	–
	> 210	171	6.7	18.3			
Albumin (g/dl)	< 2.9	145	6.7	15.8	NS	–	–
	> 2.9	186	5	14.7			
Prothrombin (%)	< 64	162	7.9	17.4	NS	–	–
	> 64	169	3.8	13.3			
Hemoglobin (g/dl)	< 10.7	163	6.7	15.6	NS	–	–
	> 10.7	168	5	14.7			
Leukocytes (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	< 5500	164	8	15.4	NS	–	–
	> 5500	167	3.6	15.8			
Platelets (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	< 93	167	7.1	13.9	NS	–	–
	> 93	164	4.4	16.8			

Univariate and multivariate analyses. \*P in univariate analysis (log rank test). \*\*P in multivariate analysis (Cox model). HE, hepatic encephalopathy; PHGB, portal hypertension gastrointestinal bleeding; BI, bacterial infection; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; HCV, hepatitis C virus.

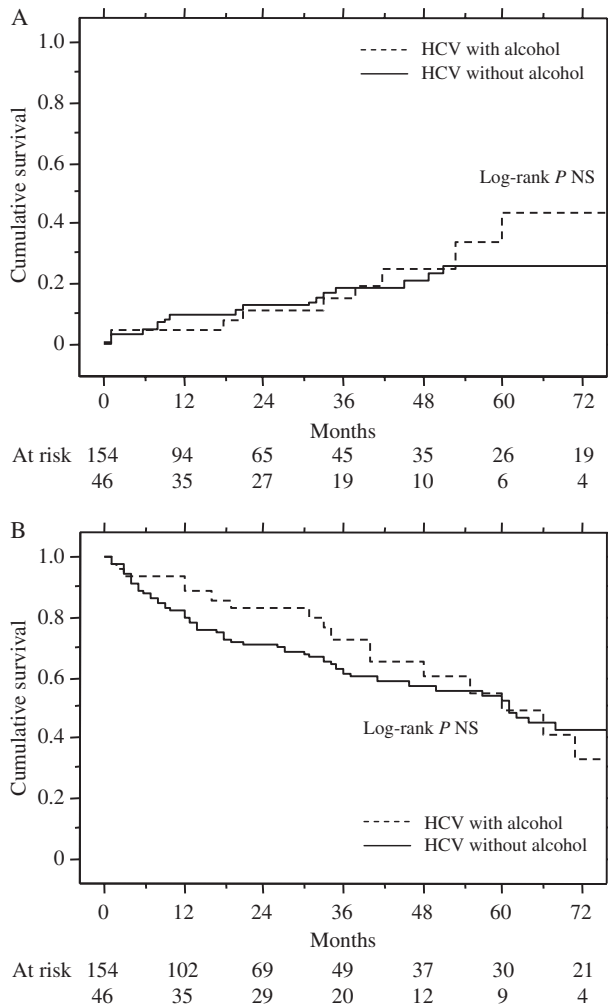


Fig. 2. Cumulative actuarial probability of hepatocellular carcinoma development (A) and overall survival (B) in patients with hepatitis C virus (HCV)-related cirrhosis with ( $n = 46$ ) and without alcohol ( $n = 156$ ).

60.7% at 1 and 5 years, respectively. Corresponding figures in patients with HCV or alcoholic cirrhosis were 81.8% and 51.5%, and 90.4% and 71.3%, respectively;  $P = 0.0001$  (Fig. 3). Among the clinical and biochemical features studied, six variables significantly predicted survival at univariate analysis: age of the patient, etiology of cirrhosis, the baseline Child–Turcotte–Pugh score, total bilirubin, prothrombin index, and HCC development (Table 4). Of these variables, the proportion hazards Cox regression analysis disclosed only 2 that independently correlated with survival: age and baseline Child–Turcotte–Pugh score. When the analysis was repeated comparing only HCV-related cirrhosis without alcohol consumption and alcoholic cirrhosis, three variables significantly predicted survival: age of the patient, etiology of cirrhosis, and baseline Child–Turcotte–Pugh score (Table 5). However, only age and baseline Child–Turcotte–

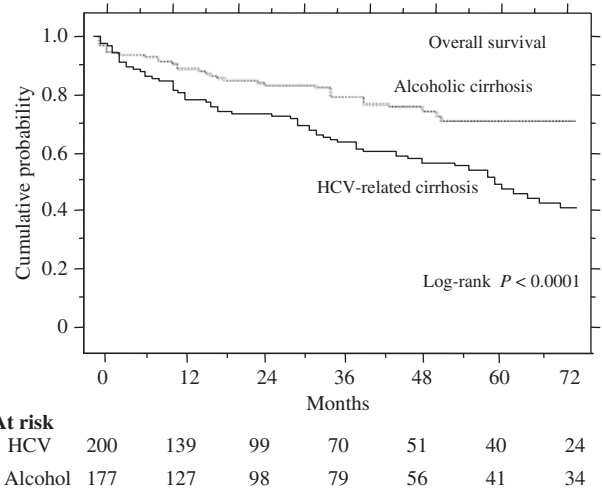


Fig. 3. Cumulative actuarial probability of overall survival in patients with hepatitis C virus (HCV)-related cirrhosis and alcoholic cirrhosis without HCV.

Pugh score were independently correlated with survival in the multivariate analysis. On the other hand, the probability of survival was lower but not significant in the subset of patients with decompensated HCV-related cirrhosis with an excessive consumption of alcohol as compared with those without alcohol consumption (49.5% vs. 52.3% at 5 years of follow-up;  $P = NS$ ) (Fig. 2).

### Discussion

In the present study, we assessed factors related to the probability of developing HCC and survival in patients with decompensated HCV-related or alcoholic cirrhosis, an issue that has been examined previously in smaller studies. Moreover, we evaluated whether there were differences between both etiologies. The present study used a retrospective/prospective approach. This was made possible by the ability to identify retrospectively the first hepatic decompensation in the 33.9% of the cases, and then following them up prospectively. Although it is not a complete prospective investigation, the characteristics of the study make it very unlikely that the results may differ from those that would be obtained in a complete prospective study. This is because the same physicians in the same referral hospital followed patients closely during the entire course of the disease. Consequently, diagnostic and therapeutic criteria were applied uniformly during the observation period.

Age and sex were the major demographic differences found in the present study when decompensated HCV-related and alcoholic cirrhosis were compared. The age of the patients at their first hepatic decompensation was significantly

## Liver cancer and survival in decompensated cirrhosis

Table 4. Factors correlating with survival in patients with HCV or alcohol-related cirrhosis

		<i>n</i>	Actuarial probability		<i>P</i> * uni	Hazard ratio (95 % CI)	<i>P</i> ** multi
			1 year	5 years			
Age (years)	< 62	170	91.2	76.5	0.0001	1.49 (1.20–1.87)	0.0001
	> 62	207	81.3	47.6			
Gender ( <i>n</i> )	Male	255	87.4	64	NS		–
	Female	122	82.7	55			
Etiology of cirrhosis	HCV	200	81.8	51.5	0.0001		0.08
	Alcohol	177	90.4	71.3			
Alcohol during follow-up ( <i>n</i> )	No	270	87.1	66.1	NS		–
	Yes	107	85.4	58.3			
Child–Pugh score	< 8	176	91.9	67.7	0.002	1.35 (1.07–1.66)	0.0001
	> 8	201	80.4	55.7			
First decompensation ( <i>n</i> )	Ascites	200	85.9	56.8	0.1	–	0.5
	HE	19	71.3	57.6			
	PHGB	112	88.5	73			
	BI	46	84.7	42.4			
Bilirubin (mg/dl)	< 2	188	89.4	67	0.009	–	0.6
	> 2	189	82.2	53.9			
AST (UI/l)	< 62	187	86.9	64.1	NS	–	
	> 62	190	84.7	57.7			
ALT (UI/l)	< 34	185	87.2	62.2	NS	–	
	> 34	192	84.5	59.3			
γ-GT (UI/l)	< 62	185	83.7	60.9	NS	–	
	> 62	190	82.7	59.5			
Alkaline phosphatase (UI/l)	< 210	184	84.7	65.3	NS	–	
	> 210	193	86.8	56.4			
Albumin (g/dl)	< 2.9	157	85.6	54.5	NS	–	
	> 2.9	180	86	67.4			
Prothrombin (%)	< 64	188	82.2	56	0.04	–	0.06
	> 64	189	89.3	65			
Hemoglobin (g/dl)	< 10.8	187	84.6	54.2	NS	–	
	> 10.8	190	87	67.2			
Leukocytes (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	< 5500	187	88.5	63	NS	–	
	> 5500	190	83.1	58.4			
Platelets (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	< 92	188	85.2	62.6	NS	–	
	> 92	189	86.5	58.7			

Univariate and multivariate analyses. \**P* in univariate analysis (log rank test). \*\**P* in multivariate analysis (Cox model). HE, hepatic encephalopathy; PHGB, portal hypertension gastrointestinal bleeding; BI, bacterial infection; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; HCV, hepatitis C virus.

higher in HCV-related cirrhosis than in alcoholic cirrhosis, which probably reflects the slow progression of chronic HCV infection, usually over decades and, indeed, manifest liver disease is uncommon during the first two decades of established chronic hepatitis C (19). The relatively high mean age of HCV-related cirrhotic patients at their first hepatic decompensation may negatively influence their prognosis, not only because age is usually found to be a prognostic factor for survival in most of the hepatic decompensations but also by limiting the possibility to be submitted to liver transplantation. The observation that the age of the patients with HCV-related cirrhosis associated with excessive alcohol consumption at their first hepatic decompensation was significantly lower than in HCV-related cirrhosis without alcohol consumption favors the assumption that alcohol consumption accelerates the progression of chronic HCV infection.

On the other hand, male patients were significantly more predominant in decompensated alcoholic cirrhosis than in decompensated HCV-related cirrhosis (80.8% vs. 56%). This observation, which probably reflects the overall predominance of alcohol abuse in male sex, was already described in other series of alcoholic cirrhosis or severe alcoholic hepatitis (20). In fact, the predominance of men was also significantly higher in the subgroup of patients with HCV-related cirrhosis with excessive alcohol consumption (84.8% vs. 47.4%).

In the current study, HCC developed in 11.1% of 377 patients with decompensated HCV-related and/or alcoholic cirrhosis. Multivariate analysis by Cox's model found that the only factors contributing significantly and independently to the HCC development were the age of the patients and HCV-related cirrhosis. The 5-year probability of HCC development was 29.2% in

Table 5. Factors correlating with survival in patients with HCV without alcohol consumption or alcohol-related cirrhosis

		<i>n</i>	Actuarial probability		<i>P</i> * uni	Hazard ratio (95 % CI)	<i>P</i> ** multi
			1 year	5 years			
Age (years)	< 63	165	92.4	80.8	0.0001	1.73 (1.42–2.14)	0.0001
	> 63	166	78.7	43.7			
Gender ( <i>n</i> )	Male	216	86.7	66.9	NS		–
	Female	115	83.5	56			
Etiology of cirrhosis	HCV	154	79.9	52.3	0.0001		0.13
	Alcohol	177	90.4	71.3			
Alcohol during follow-up ( <i>n</i> )	No	266	84.8	60.5	NS		–
	Yes	65	88.7	69			
Child–Pugh score	< 8	158	91.7	67.9	0.005	1.39 (1.14–1.69)	0.0001
	> 8	173	79.7	57.5			
First decompensation ( <i>n</i> )	Ascites	176	86.4	59.8	NS		
	HE	18	76.4	61.7			
	PHGB	97	86.7	73.2			
	BI	40	82.5	41.3			
Bilirubin (mg/dl)	< 2	161	98.8	70.7	0.008	–	0.2
	> 2	170	81.4	54			
AST (UI/l)	< 58	167	87.3	63.2	NS	–	
	> 58	164	83.6	65.1			
ALT (UI/l)	< 32	167	86.6	65.1	NS	–	
	> 32	164	84.3	60.1			
$\gamma$ -GT (UI/l)	< 61	164	83.1	61.7	NS	–	
	> 61	167	87.7	62.3			
Alkaline phosphatase (UI/l)	< 210	160	83.3	67.6	NS	–	
	> 210	171	87.6	57.9			
Albumin (g/dl)	< 2.9	145	85.9	56.3	NS	–	
	> 2.9	186	85.2	66.8			
Prothrombin (%)	< 64	162	80.8	59.5	0.04	–	0.06
	> 64	169	89.9	65.6			
Hemoglobin (g/dl)	< 10.8	163	84.3	58.5	NS	–	
	> 10.8	168	86.7	66.2			
Leukocytes ( $10^3/\text{mm}^3$ )	< 5500	164	88.4	65.9	NS	–	
	> 5500	167	82.6	58.9			
Platelets ( $10^3/\text{mm}^3$ )	< 92	167	84.1	66.9	NS	–	
	> 92	164	86.9	57.6			

Univariate and multivariate analyses. \**P* in univariate analysis (log rank test). \*\**P* in multivariate analysis (Cox model). HE, hepatic encephalopathy; PHGB, portal hypertension gastrointestinal bleeding; BI, bacterial infection; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; HCV, hepatitis C virus.

patients above 62 years as compared with 8.1% in those below 62 years. The narrow relationship between age and development of HCC is in accordance with other published studies (21, 22).

HCV infection increases the risk for HCC several-fold (approximately 25 times) when no infected people are used as an index population (23), chronic HCV infection being one of the main causes of liver cancer in western countries. The presence of decompensated HCV-related cirrhosis was the second factor that we observed as an independent predictor for the development of HCC when the overall group of HCV-related cirrhotic patients was compared with alcoholic cirrhotic patients. The 1- and 5-year probabilities of HCC development in decompensated HCV-related cirrhosis were 8.6% and 29.7%, respectively. These figures, which are higher than those reported in compensated HCV-related cirrhosis (between 1% and 4.4% at 1 year in several studies published in the last decade (7–9) and 7.8 % at 5

years in a recently published study (24)) may probably be explained by a longer duration of HCV infection in decompensated than in compensated cirrhosis, and suggest that the risk of HCC development increases progressively.

The fundamental mechanism by which HCV is related to HCC is unknown. Although, the major part of the data suggests that HCV plays an indirect role in cancer development, and this may appear as a consequence of long-standing associated cirrhosis. The higher probability in decompensated HCV patients, without and with alcohol consumption, than in alcoholic cirrhosis found in the present study suggests the possibility of a direct role of the virus as a carcinogenic agent in HCC development (25). The probability of HCC development was higher but not significant in the subset of patients with decompensated HCV-related cirrhosis with an excessive consumption of alcohol as compared with those patients with HCV-related cirrhosis but without

alcohol consumption. Although it has been suggested that alcohol consumption and HCV infection could operate together to increase the risk of HCC by promoting cirrhosis more actively, studies that have examined the joint effect of alcohol consumption and HCV for risk of HCC development among patients with cirrhosis showed contradictory results (26–28).

The survival rate at 5 years found in our cohort of decompensated HCV-related and/or alcoholic cirrhotic patients was slightly higher (60.7%) than that reported by Fattovich et al. (7) in 65 patients evaluated from January 1982 to June 1993 (50%), and much higher than that reported by Ginès et al. (10) in 121 patients with cirrhosis of different etiologies evaluated during the 1970s and 1980s (16%). This significant improvement in survival probably reflects the improvement in both the general management of severely ill cirrhotic patients, the management of hepatic decompensations, and even the treatment of unresectable HCC, which can strongly influence the final outcome of these patients (18, 29–33). The overall implementation of primary and secondary antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding and for those with a previous episode of SBP may also be responsible for survival improvement in cirrhotic patients (34).

Although the probability of survival was significantly lower in decompensated HCV-related cirrhosis as compared with alcoholic cirrhosis, as well as in those patients with HCC development, baseline age and Child–Turcotte–Pugh score, two factors that reflect a longer duration of liver disease, were the only independent predictors of survival detected by the multivariate analysis by Cox's model.

Similar to what was found with respect to HCC development, in the present study alcohol consumption during follow-up was not significantly associated with survival. It should be noted, however, that 75.6% of patients became abstinent of alcohol during follow-up. Although other investigators have found similar results in decompensated cirrhosis (35), the relevance of these findings with regard to the influence of abstinence in the prognosis of decompensated HCV-related cirrhosis should, however, be interpreted with caution, since in patients with alcoholic liver disease, the personal interview as a method of assessing abstinence is very unreliable (36). Therefore, it is possible that some of the patients included in our study as abstainers might in fact have been active drinkers.

In summary, the age of the patients at first hepatic decompensation is greater in HCV-related cirrhosis than in alcoholic cirrhosis,

which probably reflects the slow development of HCV-related cirrhosis. While survival in decompensated HCV-related or alcoholic cirrhosis is influenced by age and baseline Child–Turcotte–Pugh score, without differences in cirrhosis etiology, the risk of developing HCC is greater in decompensated HCV-related cirrhosis than in alcoholic cirrhosis. The knowledge of the clinical course and prognosis of decompensated HCV-related or alcoholic cirrhosis is of particular importance in clinical practice because it may influence medical decision-making. While alcohol abstinence could be associated with suppression or delay in hepatic decompensation in alcoholic cirrhosis, it has been suggested that interferon treatment is associated with a long-term clinical benefit in patients with chronic hepatitis C by reducing HCC development and liver-related mortality, most notably in those patients with sustained virological response (37). By extension, enhancements in sustained virological responses because of development of more effective antiviral regimens may lead to improved life expectancy among patients with chronic hepatitis C. Whether long-term maintenance therapy with pegylated interferon could be of additional benefit clinically because of its antifibrogenic effect warrants additional investigations.

#### Acknowledgements

This work was supported in part by a grant from Instituto de Salud Carlos III (C03/02).

#### References

1. ASCHER N L, LAKE J R, EMOND J, ROBERTS J. Liver transplantation for hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology* 1994; 20: 24S–7S.
2. ALTER M J. Epidemiology of hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26(Suppl 1): 62S–5S.
3. DAVIS G L, ALBRIGHT J E, COOK S, ROSENBERG D. Projecting the future healthcare burden from hepatitis C in the United States. *Hepatology* 1998; 28: 390A.
4. DEUFFIC S, BUFFAT I, POYNARD T, VALLERON A J. Modeling the hepatitis C virus epidemic in France. *Hepatology* 1999; 29: 1596–601.
5. YANO M, KUMADA H, KAGE M, IKEDA K, SHIMAMATSU K, INOUE O, et al. The long term pathological evolution of chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996; 23: 1334–40.
6. FORNS X, AMPURDANÈS S, SÁNCHEZ-TAPIAS J M, GUILERA M, SANS M, SANCHEZ-FUEYO A, et al. Long term follow-up of chronic hepatitis C in patients diagnosed at a tertiary-care center. *J Hepatol* 2001; 35: 265–71.
7. FATTOVICH G, GIUSTINA G, DEGOS F, TREMOLADA F, DIODATI G, ALMASIO P, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997; 112: 463–72.
8. TSUKUMA H, HIYAMA T, TANAKA S, NAKAO M, YABUCHI T, KITAMURA T, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Engl J Med* 1993; 328: 1797–801.

9. COLOMBO M, DE FRANCHIS R, DEL NINNO E, SANGIOVANNI A, DE FAZIO C, TOMMASINI M, et al. Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1991; 325: 675–80.
10. GINÈS P, QUINTERO E, ARROYO V, TERES J, BRUGUERA M, RIMOLA A, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987; 7: 122–8.
11. MADDREY WC, BOITNOTT J K, BEDINE M S, WEBER F L, MEZEY E, WHITE R I. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1978; 75: 193–9.
12. RIMOLA A, BORY F, PLANAS R, XAUBET A, BRUGUERA M, RODÉS J. Infecciones bacterianas en la cirrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol* 1981; 4: 453–8.
13. CALY W R, STRAUSS E. A prospective study of bacterial infections in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1993; 18: 353–8.
14. SCHLICHTING P, CHRISTENSEN E, FAUERHOLDT L, POUlsen H, JUHL E, TYGSTRUP N. Main causes of death in cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1983; 18: 891–8.
15. RIMOLA A, GARCÍA-TASO G, NAVASA M, PIDDOCK L J, PLANAS R, BERNANRD B, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *J Hepatol* 2000; 32: 142–53.
16. PLANAS R, BOIX J, BROGGI M, CABRE E, GOMES-VIEIRA, MORILLAS R, et al. Portacaval shunt versus endoscopic sclerotherapy in the elective treatment of variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1991; 100: 1078–86.
17. DE FRANCHIS R. Updating consensus in portal hypertension: report of the Baveno III consensus workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. *J Hepatol* 2000; 33: 846–52.
18. BRUIX J, SHERMAN M, LLOVET J M, BEAUGRAND M, LENCIONI R, BURROUGHS A K, et al. for the EASL panel of experts on HCC. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL Conference. *J Hepatol* 2001; 35: 421–30.
19. SEEFF L B. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: S35–46S.
20. CABRÉ E, RODRÍGUEZ-IGLESIAS P, CABALLERÍA J, QUER J C, SÁNCHEZ-LOMBRANA J L, PARÉS A, et al. on behalf of the Spanish Group for the Study of Alcoholic Hepatitis. Short- and long-term outcome of severe alcohol-induced hepatitis treated with steroids or enteral nutrition: a multicenter randomized trial. *Hepatology* 2000; 32: 36–42.
21. DEGOS F, CHRISTIDIS C, GANNE-CARRIÉ N, FARMACHIDI J P, DEGOTT C, GUETTIER C, et al. Hepatitis C virus related cirrhosis: time to occurrence of hepatocellular carcinoma and death. *Gut* 2000; 47: 131–6.
22. VELÁZQUEZ R F, RODRÍGUEZ M, NAVASCUÉS C A, LINARES A, PEREZ R, SOTORRIOS R G, et al. Prospective analysis of risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 2003; 37: 520–7.
23. RESNICK R H, KOFF R. Hepatitis C-related hepatocarcinoma. Prevalence and significance. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1672–7.
24. BENVENIGNU L, GIOS M, BOCCATO S, ALBERTI A. Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications. *Gut* 2004; 53: 744–9.
25. COLOMBO M. Hepatitis C virus and hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 263–9.
26. CHIBA T, MATSUZAKI Y, ABEI M, SHODA J, AIKAWA T, TANAKA N, et al. Multivariate analysis of risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. *J Gastroenterol* 1996; 31: 552–8.
27. MIYAKAWA H, IZUMI N, MARUMO F, SATO C. Roles of alcohol, hepatitis virus infection, and gender in the development of hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *Alcohol Clin Exp Res* 1996; 20(Suppl 1): 91A–4A.
28. SIMONETTI R G, CAMMA C, FIORELLO F, COTTONE M, RAPICETTA M, MARINO L, et al. Hepatitis C virus infection as a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. A case-control study. *Ann Intern Med* 1992; 116: 97–102.
29. GINÉS P, ARROYO V, VARGAS V, PLANAS R, CASAFONT F, PANES J, et al. Paracentesis with intravenous infusion of albumin as compared with peritoneovenous shunting in cirrhosis with refractory ascites. *N Engl J Med* 1991; 325: 829–35.
30. SORT P, NAVASA M, ARROYO V, ALDEGUER X, PLANAS R, RUIZ-DEL-ARBOL L, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999; 341: 403–9.
31. MOORE K P, WONG F, GINÉS P, BERNARDI M, OCHS A, SALERNO F, et al. The management of ascites in cirrhosis: report of the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003; 38: 258–66.
32. McCORMICK P A, O'KEEFE C. Improving prognosis following a first variceal haemorrhage over four decades. *Gut* 2001; 49: 682–5.
33. D'AMICO G, DE FRANCHIS R and a Cooperative Study Group. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology* 2003; 38: 599–612.
34. BERNARD B, GRANGE J D, KHAC E, AMIOT X, OPOLON P, POYNARD T. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 1999; 29: 1655–61.
35. SOTERAKIS J, RESNICK R H, IBER F L. Effect of alcohol abstinence on survival in cirrhotic portal hypertension. *Lancet* 1973; 2: 65–7.
36. ORREGO H, BLAKE J E, BLENDIS L M, KAPUR B M, ISRAEL Y. Reliability of assessment of alcohol intake based on personal interviews in a liver clinic. *Lancet* 1979; 2: 1354–6.
37. IMAZEKI F, YOKOSUKA O, FUKAI K, SAISHO H. Favorable prognosis of chronic hepatitis C after interferon therapy by long-term cohort study. *Hepatology* 2003; 38: 493–502.



# Long-term Clinical Course of Decompensated Alcoholic Cirrhosis

## A Prospective Study of 165 Patients

Marco Antonio Alvarez, MD,\*† Isabel Cirera, MD, PhD,‡§ Ricard Solà, MD, PhD,†‡  
Ana Bargalló, MD,\*† Rosa Maria Morillas, MD, PhD,\*†§ and Ramon Planas, MD, PhD\*†§

**Background:** Prognosis of decompensated alcoholic cirrhosis is based mainly on studies that included patients with different severities of liver disease and did not recognize either hepatitis C virus epidemic or changes in clinical management of cirrhosis.

**Aim:** To define the long-term course after the first hepatic decompensation in alcoholic cirrhosis.

**Methods:** Prospective inclusion at the start point of decompensated cirrhosis of 165 consecutive patients with alcoholic cirrhosis without known hepatocellular carcinoma hospitalized from January 1998 to December 2001 was made. Follow-up was maintained until death or the end of the observation period (April 1, 2010).

**Results:** The patients were followed for 835.75 patient years. Median age was 56 years (95% confidence interval: 54-58). Baseline Child-Pugh score was 9 (95% CI: 8-9), and model for end-stage liver disease (MELD) was 13.8 (95% CI: 12.5-14.7). Ascites was the most frequent first decompensation (51%). During follow-up, 99 (60%) patients were abstinent, hepatocellular carcinoma developed in 18 (11%) patients, and 116 patients died (70%). Median overall survival was 61 months (95% CI: 48-74). Median survival probability after onset of hepatic encephalopathy (HE) was only 14 months (95% CI: 5-23). Age, baseline MELD, albumin, development of HE, and persistence of alcohol use were independently correlated with mortality.

**Conclusions:** Patients with alcoholic cirrhosis show a high frequency of complications. The low mortality rate in our cohort of patients probably reflects the improvement in the management of patients with cirrhosis; it is mainly influenced by baseline MELD, age, HE development, and continued abstinence. Patients who develop HE should be considered for hepatic transplantation.

**Key Words:** cirrhosis, prognosis, survival, model for end-stage liver disease, Child-Pugh score, hepatic encephalopathy, hepatocellular carcinoma

(*J Clin Gastroenterol* 2011;45:906-911)

Received for publication October 22, 2010; accepted June 8, 2011.

From the \*Departament of Gastroenterology, Liver Unit, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol; †Departament of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona; ‡Liver Section, Service of Gastroenterology, Hospital del Mar, Parc de Salut Mar; and §Centro de investigación biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (Ciberehd), Barcelona, Spain.

There is no financial support.

The authors declare that they have nothing to disclose.

Reprints: Marco Antonio Alvarez, MD, Liver Unit, Department of Gastroenterology, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, C/Del Canyet s/n. 08916 Badalona, Barcelona, Spain (e-mail: marcoalga@gmail.com).

Copyright © 2011 by Lippincott Williams & Wilkins

Excessive alcohol intake is one of the most common causes of liver disease, corresponding to 46% of deaths from cirrhosis in western countries.<sup>1</sup> Alcoholic cirrhosis (AC) is also the second leading indication for liver transplant.<sup>2</sup>

Surprisingly, little information is available on the natural history of AC and the effects of drinking behavior on morbidity and mortality. The prognosis of decompensated alcoholic liver disease (ALD) is mainly based on the studies performed at the end of the 20th century, which reported a very low survival rate between 16% and 28% in 5 years.<sup>3-6</sup> These investigations have some limitations. First, these studies were performed before recognizing the impact of hepatitis C in patients with ALD, and it has been shown that the association of chronic hepatitis C and ALD is frequent and adversely influences the prognosis.<sup>7,8</sup> Second, most of these investigations did not have an inception cohort and actually included patients with different forms of ALD, from the largely benign fatty liver to the more severe liver disease such as alcoholic hepatitis, compensated and decompensated AC. Third, the management of severely ill patients with cirrhosis has improved in the last decades; consequently, treatment and prevention of complications, mainly portal hypertensive gastrointestinal bleeding (PHGB) and bacterial infection (BI), have been widely implemented. These interventions could have modified the natural history of severe ALD.

The knowledge of the clinical course and prognosis of patients with ALD after the first hepatic decompensation is of particular importance in clinical practice because it may influence medical decision making. The most widely used prognostic scores in cirrhosis are the Child-Pugh score (CPS) and the model for end-stage liver disease (MELD). MELD has replaced CPS for allocation in the liver transplantation waiting list; however, there is a debate about whether it is better in other settings of cirrhosis. For these reasons, the aim of this study was to define the clinical course after the first hepatic decompensation in AC and to identify independent prognostic factors correlated with mortality.

## PATIENTS AND METHODS

### Study Population

This prospective study included all consecutive patients, at the starting point of decompensated AC, hospitalized in 2 Liver Units of University Hospitals in the area of Barcelona between the period January 1998 and December 2001. The inclusion criteria were (1) the possibility of performing a prospective follow-up in the



same referral hospital; (2) no known hepatocarcinoma; and (3) age between 18 and 80 years. Informed consent was obtained from each patient, the study protocol conformed to the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki and was approved by our research committee.

AC was diagnosed when daily ethanol intake during 10 or more years was higher than 80 g/d in men and 60 g/d in women. Patients with other forms of liver disease, including hepatitis C virus (HCV), HBV, hemochromatosis, autoimmune disorders, or drug-induced liver disease, were excluded by history, serological parameters, and histology when available. Patients with HIV infection were excluded.

The decompensations of liver cirrhosis assessed were ascites, hepatic encephalopathy (HE), PHGB, severe BI, and severe alcoholic hepatitis (SAH). Ascites was always confirmed by paracentesis. The diagnosis of PHGB was confirmed following the Baveno consensus criteria.<sup>9</sup> HE was defined as mental confusion clearly related by the patient or relatives, or detection of disorientation by a physician, excluding neurological diseases. Severe BI included infections that caused a systemic inflammatory response such as sepsis and spontaneous bacterial peritonitis (SBP). The diagnosis of SBP was based on ascitic fluid polymorphonuclear count greater than 250 cell/mm<sup>3</sup>, excluding secondary peritonitis.<sup>10</sup> Alcoholic hepatitis was always diagnosed by biopsy, showing histological cirrhosis with superimposed changes of alcoholic hepatitis. Severity was defined by a Maddrey's discriminant function > 32 and/or HE.<sup>11</sup>

## Follow-up

The date of the first hospital admission with decompensation was defined as day 1 of the study. Follow-up was maintained until death or the end of the observation period (April 1, 2010).

During follow-up, all patients underwent clinical assessment and standard liver biochemical tests at least twice a year or more frequently if indicated. Secondary prophylaxis was established in all patients surviving an episode of SBP or PHGB.<sup>10,12</sup>

All patients were urged to abstain from alcohol, and in close cooperation with psychiatry department, appropriate candidates were enrolled in abstinence programs. Alcohol intake was obtained by querying patients and their relatives, and when excessive use was suspected by urine alcohol determinations. Patients who did not take alcohol during follow-up were considered abstainers.

In each patient, the following data were registered: first hepatic decompensation, date of onset of any decompensation, number of hospital readmissions for any decompensation, mean time in hospital, CPS and MELD<sup>13</sup> at baseline, hepatocellular carcinoma (HCC) development, liver transplantation, and death. HCC was sought at admission for the first decompensation, and the patients were screened by ultrasonography in a 6-month schedule. HCC diagnosis was confirmed by histology or by 2 coincidental imaging techniques.<sup>14</sup>

Death from cirrhosis complications, progressive liver failure, and hepatocarcinoma was considered liver related. In overall survival (OS) analysis, we counted all causes of death.

## Statistical analysis

Student independent-sample *t* test and analysis of variance factorial with Bonferroni correction for multiple comparisons were used to compare quantitative data; nonparametric Mann-Whitney *U* test for ordinal or

quantitative non-normal variables and the  $\chi^2$  test were used to compare qualitative variables. The cumulative probability for OS during follow-up was calculated using the Kaplan-Meier method. Curves were statistically compared using the log-rank test. A *P* value of less than 0.05 was considered statistically significant. All *P* values were 2 tailed. Data are expressed as median, with quartiles Q1 and Q3. Survival after onset of any decompensation was calculated as the difference between the final date and date of onset of any decompensation, we calculated a Kaplan-Meier analysis of these variables.

A total of 23 clinical and biological variables were included in the univariate statistical analysis including sex, baseline age, bilirubin, albumin, prothrombin index, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, gamma-glutamyl transpeptidase, alkaline phosphatase, leukocyte and platelet count, hemoglobin, CPS, MELD, type of the first hepatic decompensation, presence of more than 1 decompensation at first admission, and development of ascites, HE, PHGB, BI or SAH anytime during follow-up. For univariate analysis, quantitative variables were dichotomized around the median value. For qualitative variables, patients were grouped according to the presence or absence of each variable. The 7 variables that achieved a *P* value lower than 0.05 at univariate analysis were included in a multivariate analysis, using a proportional hazards Cox regression procedure, in which the quantitative variables were treated as continuous.

## RESULTS

### Patient Characteristics

A total of 200 patients were evaluated. Thirty-five patients were excluded from the study: 14 were followed at another hospital, 11 were diagnosed HCC before the first decompensation, 4 were older than 80 years, and 6 had no follow-up information. Therefore, a total of 165 patients were included in the study, and followed for 835.75 patient years, with a median period of 54 (19 to 96) months. Nine patients (5%) were lost to follow-up (median 15 mo).

The clinical and laboratory features of the patients at entry are shown in Table 1. In 129 (78%) patients, the diagnosis of AC was established as a consequence of the first hepatic decompensation, whereas this appeared 51 (19 to 109) months after the diagnosis of AC in the remaining patients. In 24 (15%) cases, the diagnosis of cirrhosis was established by a liver biopsy, and by means of unequivocal biochemical and ultrasonographic features in the remaining cases. During follow-up, 99 (60%) of patients were abstinent.

### Morbidity

#### First Decompensation

First decompensations are showed in Table 2. Seventy-six (46%) patients presented more than 1 hepatic decompensation at the first admission.

#### Follow-up

During follow-up, patients developed new complications: 62 patients developed ascites, 84 HE, 22 PHGB, 68 BI, and 7 SAH (Table 2). There were 478 further admissions (2.9/patient). The median time in hospital during the whole period was 40 days per patient. The actuarial probability of hospital readmission was not significantly different in

**TABLE 1.** Baseline Clinical and Laboratory Features in Patients With Decompensated Alcoholic Cirrhosis

Patients (n)	165
Age (y)	56; 95% CI: 54-58
> 65 y old (n)	33 (20%)
Gender (males)	135 (82%)
Alcohol intake (n)	
No	0
50-100 g/d	57 (35%)
More than 100 g/d	108 (65%)
CPS	9; 95% CI: 8-9
Child-Pugh group (n)	
A	28 (17%)
B	79 (48%)
C	58 (35%)
MELD	13.8; 95% CI: 12.5-14.7
Bilirubin (mg/dl)	2.7; 95% CI: 2.4-3
ALT (UI/L)	29; 95% CI: 26-32
AST (UI/L)	62; 95% CI: 50-66
Gamma GT (UI/L)	109; 95% CI: 95-133
Alkaline phosphatase (UI/L)	232; 95% CI: 221-280
Albumin (g/dl)	29; 95% CI: 27-29
Creatinine (mg/dl)	0.8; 95% CI: 0.7-0.8
Prothrombin time (%)	56; 95% CI: 54-59
Hemoglobin (g/dl)	10.6; 95% CI: 10-11
Leukocytes (10 <sup>3</sup> /mcl)	6.2; 95% CI: 5.6-6.8
Platelets (10 <sup>3</sup> /mcl)	103; 95% CI: 97-113

Median 95% CI.

ALT indicates alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; CI, confidence interval; CPS, Child-Pugh score; MELD, model for end-stage liver disease.

relation to the first decompensation, whereas it was significantly lower in abstinent patients. During observation, 18 patients (11%) developed an HCC, with an incidence rate of 2.15 cases per 100 patient years.

**Survival**

During follow-up, 116 patients (70%) died. Death causes are shown in Table 3. Eighty-seven (75%) patients died in the hospital. Median OS was 61 months (Fig. 1). OS in relation with the first decompensation, as shown in Table 2, disclosed no differences, probably because only 4 patients presented HE at baseline; however, development of HE at any time during follow-up was statistically significant at univariate analysis.

Hepatic transplantation was assessed in 34 patients with CPS greater than 8 and age below 65 years. Among them, 16 patients were excluded due to active alcohol consumption, 6 for severe comorbidity, and 3 for social

**TABLE 3.** Causes of Death

Progressive liver failure	42 (36%)
Complications of cirrhosis	
PHGB	18 (15.5%)
SBP	4 (3.5%)
Other infections	9 (8%)
SAH	4 (3.5%)
HCC	15 (13%)
Nonliver related	
Other neoplasia	9 (8%)
Cerebrovascular disease	5 (4%)
Accident	3 (3%)
Acute abdomen	1 (1%)
Other	5 (4%)

HCC indicates hepatocellular carcinoma; PHGB, portal hypertensive gastrointestinal bleeding; SAH, severe alcoholic hepatitis; SBP, spontaneous bacterial peritonitis.

contraindications. Finally, only 5 patients were transplanted, whereas 4 died while they were in the waiting list.

**Factors Correlating Survival**

Seven variables predicted survival at univariate analysis: baseline age, gamma GT, albumin, CPS and MELD, persistence of alcohol consumption, and development of HE. Five variables independently correlated with survival: active alcohol consumption, baseline MELD, albumin, age older than 56 years, and development of HE at any time during follow-up. Univariate and multivariate analysis of variables are shown in Tables 4 and 5, respectively. Survival in relation to abstinence is shown in Figure 2.

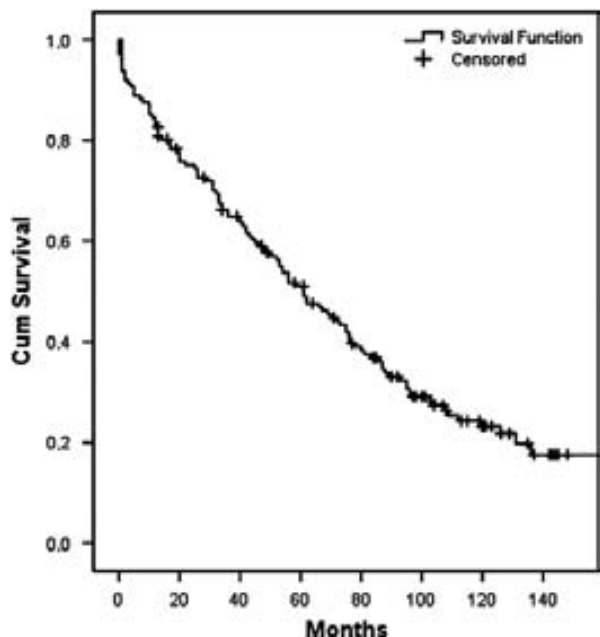
**DISCUSSION**

In this study, we evaluated the clinical course of a large cohort of consecutive decompensated patients with AC, followed since the unequivocal start point of the first hepatic decompensation, during a long period up to 12 years, with a very low drop-out rate (5%). The majority of patients were CPS class B and C, but median CPS and MELD were lower than studies assessing MELD validity in the context of transhepatic intrajugular portosystemic shunt placement or liver transplantation. Some studies include patients at a further decompensation, and retrospectively look back for data of the first decompensation; however at a given time, only survivors remain, and the patients who presented a first decompensation in the past and died will not be present in these cohorts. In our cohort, patients were included at the first hepatic decompensation, which avoids the selection bias present in most studies.

**TABLE 2.** Survival Related With Complications

	Ascites	HE	PHGB	BI	SAH
Fist decompensation (n)	84	4	40	15	22
Medium survival probability in months (95% CI)	54 (33-75)	20 (0-75)	75 (57-93)	56 (42-70)	53 (22-84)
1-y survival probability	84%	75%	82%	80%	81%
5-y survival probability	47%	50%	61%	45%	49%
Patients who develop complications during follow-up (n)	62	84	22	68	7
Total no. patients who develops complications (n)	146	88	62	83	29
Medium survival probability after developing each complication in months (95% CI)	53 (39-67)	14 (5-23)	62 (42-82)	48 (15-81)	53 (21-85)

BI indicates bacterial infection; CI, confidence interval; HE, hepatic encephalopathy; PHGB, portal hypertensive gastrointestinal bleeding; SAH, severe alcoholic hepatitis.



**FIGURE 1.** Overall actuarial probability of survival after diagnosis of decompensated alcoholic cirrhosis.

The diagnosis of AC was established as a consequence of the first hepatic decompensation for the majority (77%) of patients. The study shows a very mixed course of decompensated cirrhosis. Although half of the patients debuted with more than 1 complication, others presented only 1. Ascites was the most frequent cause of initial decompensation. Although HE accounted only for 2% of initial decompensations, it was responsible for 28% of readmissions. A similar picture was found in patients with decompensated HCV-related cirrhosis.<sup>15</sup>

Up to now, survival in AC has not improved significantly in the last decades. Studies published in the

**TABLE 5.** Significant Prognostic Variables for Survival and Their Regression Coefficient

	Coefficient	95% CI	P
Persistence of alcohol use	2.68	1.74–4.13	< 0.001
Development of HE	1.73	1.14–2.64	0.11
Age (per year)	1.07	1.05–1.1	< 0.001
Albumin [per g(dL)]	0.93	0.89–0.97	< 0.001
Baseline MELD (per point)	1.05	1.01–1.09	0.03

CI indicates confidence interval; HE, hepatic encephalopathy; MELD, model for end-stage liver disease.

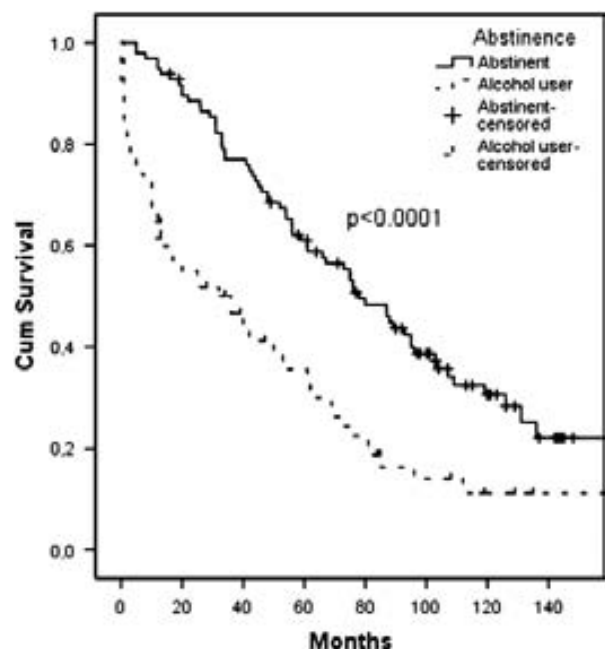
seventies and eighties showed a grim prognosis. In a study of 1981, 5-year cumulative survival was approximately 20% for patients with AC presenting ascites and 0% for patients presenting HE or variceal hemorrhage.<sup>6</sup> Another study in 1986 including 1155 patients (33% with AC) showed a 6-year survival of 21%,<sup>3</sup> and in 1987 Gines et al<sup>4</sup> showed a 5-year survival of 16% for decompensated cirrhosis of different etiologies. In 1995, Propst et al<sup>16</sup> reported a 5-year survival of 23% for AC. A recently published study<sup>17</sup> of 100 consecutive patients with alcoholic liver cirrhosis, most of them CTP class B-C reported a 29% survival probability at 5 years. Our study is the first that shows an improvement, with survival rates at 1 and 5 years (83% and 51%, respectively), substantially higher than previously reported in the literature. However, previous studies assessing decompensated ALD have some limitations. Most of them had mixed populations with different stages of liver disease. Our study has a clear starting point at first decompensation of cirrhosis, following a cohort of patients for a long period. Another confusion factor is hepatitis C. As regular testing for hepatitis C did not start before 1991, there was no opportunity to rule out HCV infection in most of the published survival studies of patients with AC. A combination of HCV infection and ALD predisposes patients to a more severe disease with decreased survival.<sup>7,8</sup> Older prognostic studies of cirrhosis were actually largely composed

**TABLE 4.** Significant Factors Correlating With Survival

	n	Median	95% CI	1 y	5 y	10 y	P
All	165	61	(47–75)	83%	51%	25%	
Age (y)	< 56	80	76 (62–90)	95%	65%	30%	0.0001
	≥ 56	85	33 (14–52)	70%	38%	17%	
Alcohol during follow-up	No	99	78 (63–93)	95%	61%	31%	< 0.0001
	Yes	66	32 (4–60)	63%	36%	11%	
Child-Pugh group	A	28	85 (68–102)	100%	76%	29%	0.001
	B	79	66 (52–80)	88%	55%	31%	
	C	58	26 (11–41)	65%	33%	10%	
CPS	≤ 8	78	75 (68–82)	90%	64%	27%	0.038
	> 8	87	44 (25–63)	75%	39%	20%	
MELD score	≤ 13.8	82	75 (68–89)	90%	62%	28%	0.027
	> 13.8	83	45 (24–66)	75%	40%	18%	
Development of HE	Never	79	95 (75–115)	89%	68%	40%	< 0.0001
	Yes	86	40 (28–52)	76%	37%	9%	
Gamma GT (UI/L)	≤ 109	84	63 ± 5 (53–73)	79%	52%		0.0378
	> 109	81	79 ± 5 (69–89)	90%	65%		
Albumin (g/dl)	< 29	83	54 (40–68)	80%	44%	18%	0.0368
	≥ 29	82	75 (61–89)	84%	58%	28%	

Univariate analysis. Only significant variables are shown.

CI indicates confidence interval; CPS, Child-Pugh score; HE, hepatic encephalopathy; MELD, model for end-stage liver disease.



**FIGURE 2.** Actuarial probability of survival in relation to abstinence.

of a mix of hepatitis C, AC, and a combination of both. Our cohort of patients had “pure alcoholic” cirrhosis, because HCV infection was systematically ruled out.

Recent cohort studies have reported approximately 50% survival at 5 years in decompensated cirrhosis due to hepatitis C,<sup>15,18–20</sup> which is higher than previous studies, and a recent analysis of hospitalizations for cirrhosis and portal hypertension in the United States, have reported an increase in hospitalizations, but a reduction in in-hospital mortality.<sup>21</sup> Such improvements probably reflect a better management of cirrhosis complications and implementation of primary and secondary preventive measures for infections and gastrointestinal bleeding.<sup>9,10,12,21–25</sup> Older studies of AC were composed of cohorts of patients followed during the seventies and eighties, before universal application of these therapeutic and preventive measures. These interventions have also been applied to AC, and subsequently a survival improvement could be expected.

Recently, a retrospective Danish study has reported a survival probability at 5 years of 41% for ascites, 36% for variceal bleeding, and 15% for HE.<sup>26</sup> In our study, patients older than 80 years and those diagnosed with hepatocarcinoma before first decompensation were excluded and it could be one reason of the favorable prognosis. Another recent study based on general practice records reported a 1-year mortality of 16% for decompensated AC, which is similar to our results.<sup>27</sup>

The only factors independently associated with survival were age, baseline MELD, albumin, onset of HE, and persistence of alcohol use. In a recent large review, CPS, its components, and age were found to be the most common independent predictors of survival.<sup>28</sup> In our cohort, patients who continue drinking not only survived less, as seen in previous studies,<sup>29–31</sup> but also presented more hospital readmissions.

Prognosis was similar whether a complication was present at the first admission or it developed later (Table 2)

implying that the onset of a particular complication is a good time to assess prognosis. We found that onset of HE showed a grim prognosis, with a medium survival of just 14 months in contrast to the development of other decompensations, specially mortality after bleeding, which showed a medium survival of 62 months, much better than previously reported. Therefore, patients who develop HE should be considered for hepatic transplantation.

Very few patients were transplanted (5.4% of deaths from liver disease). This proportion, although dismaying, is similar to an Austrian study that found that only 5% of estimated deaths from AC were transplanted<sup>32</sup>; a lower figure has been reported even in other cohorts.<sup>17,26,33</sup> In the year 2007 in the United States, there were 14,406 deaths from AC<sup>1</sup> and only 727 liver transplantations (5% of deaths) for AC without chronic hepatitis C.<sup>34</sup> This may be justified because of the high impact of alcoholism on potential candidates that precludes transplantation, but also because of physician and society concerns about alcohol relapse, and functional outcome post-transplant in an organ shortage and priority setting scenario.<sup>35</sup>

We did not find MELD superior to CPS for predicting mortality. Although the CPS has serious limitations,<sup>36</sup> recent revisions have also questioned the MELD superiority and pointed out its weaknesses.<sup>37,38</sup> One of the main advantages of the MELD is that it incorporates renal function in the prognostic evaluation of cirrhosis, which has been shown as an independent marker of prognosis. MELD is a continuous score, has objectivity and reproducibility, making it superior to CPS for prioritizing candidates for transplantation according to a “sickest first” policy. CPS is well established, easy to perform at the bedside, and can reliably stratify patients into high risk and low risk, making it a practical tool for everyday clinical practice.

In summary, the majority of patients with AC are diagnosed as a result of the first hepatic decompensation. Once decompensated AC develops, patients show a very high frequency of readmissions. The low mortality rate in our cohort of patients probably reflects the improvement in the management of patients with cirrhosis and is mainly influenced by baseline MELD, age, HE development, and continued abstinence. Patients who develop HE should be considered for transplantation. It is still unclear whether MELD is better than CPS for predicting survival in patients with cirrhosis outside of liver transplant waiting lists. As alcohol abstinence increases survival in AC, this goal should be strongly encouraged.

## REFERENCES

1. Yoon YH, Yi HY. Surveillance report #83: liver cirrhosis mortality in the United States, 1970–2005. National Institute on Alcohol and Alcoholism Web site. Available at <http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/surveillance83/Cirr05.htm>. [Accessed August 2009.]
2. Adam R, McMaster P, O’Grady JG, et al. Evolution of liver transplantation in Europe: report of the European Liver Transplant Registry. *Liver Transpl*. 2003;9:1231–1243.
3. D’Amico G, Morabito A, Pagliaro L, et al. Marubini E. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 1986;31:468–475.
4. Gines P, Quintero E, Arroyo V, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology*. 1987;7:122–128.
5. Powell WJ Jr, Klatskin G. Duration of survival in patients with Laennec’s cirrhosis. Influence of alcohol withdrawal, and

- possible effects of recent changes in general management of the disease. *Am J Med.* 1968;44:406–420.
6. Saunders JB, Walters JR, Davies AP, et al. A 20-year prospective study of cirrhosis. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1981;282:263–266.
  7. Ostapowicz G, Watson KJ, Locarnini SA, et al. Role of alcohol in the progression of liver disease caused by hepatitis C virus infection. *Hepatology.* 1998;27:1730–1735.
  8. Corrao G, Aricò S. Independent and combined action of hepatitis C virus infection and alcohol consumption on the risk of symptomatic liver cirrhosis. *Hepatology.* 1998;27:914–919.
  9. De Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol.* 2005;43:167–176.
  10. Rimola A, García-Tsao G, Navasa M, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club. *J Hepatol.* 2000;32:142–153.
  11. Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, et al. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology.* 1978;75:193–199.
  12. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, et al. Practice Guidelines Committee of American Association for Study of Liver Diseases; Practice Parameters Committee of American College of Gastroenterology. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:2086–2102.
  13. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology.* 2001;33:464–470.
  14. Bruix J, Sherman M. Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2005;42:1208–1236.
  15. Planas R, Ballesté B, Alvarez MA, et al. Natural history of decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis. *A study of 200 patients J Hepatol.* 2004;40:823–830.
  16. Propst A, Propst T, Zangerl G, et al. Prognosis and life expectancy in chronic liver disease. *Dig Dis Sci.* 1995;40:1805–1815.
  17. Bell H, Jahnsen J, Kittang E, et al. Long-term prognosis of patients with alcoholic liver cirrhosis: a 15-year follow-up study of 100 Norwegian patients admitted to one unit. *Scand J Gastroenterol.* 2004;39:858–863.
  18. Fattovich G, Giustina G, Degos F, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology.* 1997;112:463–472.
  19. Pineda JA, Romero-Gomez M, Diaz-Garcia F, et al. HIV coinfection shortens the survival of patients with hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis. *Hepatology.* 2005;41:779–789.
  20. Planas R, Montoliu S, Ballesté B, et al. Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites. *Clin Gastroenterol. Hepatol.* 2006;4:1385–1394.
  21. Talwalkar JA. Time trends in hospitalization and discharge status for cirrhosis and portal hypertension in the United States. *Hepatology.* 2010;52:1862.
  22. Sort P, Navasa M, Arroyo V, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med.* 1999;341:403–409.
  23. McCormick PA, O’Keefe C. Improving prognosis following a first variceal haemorrhage over four decades. *Gut.* 2001;49:682–685.
  24. Bernard B, Grangé JD, Khac EN, et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology.* 1999;29:1655–1661.
  25. Ginés P, Rimola A, Planas R, et al. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology.* 1990;12(4 Pt 1):716–724.
  26. Jepsen P, Ott P, Andersen PK, et al. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. *Hepatology.* 2010;51:1675–1682.
  27. Fleming KM, Aithal GP, Card TR, et al. The rate of decompensation and clinical progression of disease in people with cirrhosis: a cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32:1343–1350.
  28. D’Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol.* 2006;44:217–231.
  29. Schenker S. Alcoholic liver disease: evaluation of natural history and prognostic factors. *Hepatology.* 1984;4(1 Suppl):36S–43S.
  30. Borowsky SA, Strome S, Lott E. Continued heavy drinking and survival in alcoholic cirrhotics. *Gastroenterology.* 1981;80:1405–1409.
  31. Pessione F, Ramond MJ, Peters L, et al. Five-year survival predictive factors in patients with excessive alcohol intake and cirrhosis. Effect of alcoholic hepatitis, smoking and abstinence. *Liver Int.* 2003;23:45–53.
  32. Berlakovich GA. Wasting your organ with your lifestyle and receiving a new one? *Ann Transplant.* 2005;1038–1043.
  33. Veldt BJ, Lainé F, Guillygomarch A, et al. Indication of liver transplantation in severe alcoholic liver cirrhosis: quantitative evaluation and optimal timing. *J Hepatol.* 2002;36:93–98.
  34. Liver and Intestine Transplantation in the United States 1998-2007. Available at <http://www.ustransplant.org>. Accessed September 2010.
  35. O’Grady JG. Liver transplantation alcohol related liver disease: (deliberately) stirring a hornet’s nest! *Gut.* 2006;55:1529–1531.
  36. Christensen E. Prognostic models including the Child-Pugh, MELD and Mayo risk scores: where are we and where should we go? *J Hepatol.* 2004;41:344–350.
  37. Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Vangelis M, et al. Systematic review: the model for end-stage liver disease: should it replace Child-Pugh’s classification for assessing prognosis in cirrhosis? *Pharmacol Ther.* 2005;22:1079–1089.
  38. Angermayr B, Cejna M, Karnef F, et al. Child-Pugh versus MELD score in predicting survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gut.* 2003;52:879–885.

## Capítulo 7

# Bibliografía



# Bibliografía

- 1 Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, Poulsen HE, Scheuer PJ, Sobin LH. The morphology of cirrhosis. Recommendations on definition, nomenclature, and classification by a working group sponsored by the World. *J Clin Pathol.* 1978 Mar;31(5):395–414.
- 2 Serge JB. Cirrhosis: clinical aspects. In: Bircher J, Benhamou J, McIntyre N, Rizzetto M, Rodes J. *Oxford textbook of clinical hepatology.* 2nd ed. Oxford University Press; 1999. p.629.
- 3 Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet.* 2008 Mar;371(9615):838–851.
- 4 Wanless IR, Nakashima E, Sherman M. Regression of human cirrhosis. Morphologic features and the genesis of incomplete septal cirrhosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2000 Nov;124(11):1599–1607.
- 5 Desmet VJ, Roskams T. Cirrhosis reversal: a duel between dogma and myth. *J Hepatol.* 2004 May;40(5):860–867.
- 6 Bell BP, Manos MM, Zaman A, Terrault N, Thomas A, Navarro VJ, et al. The Epidemiology of Newly Diagnosed Chronic Liver Disease in Gastroenterology Practices in the United States: Results From Population-Based Surveillance. *Am J Gastroenterol.* 2008 Nov;103(11):2727–2736.



- 7 Almdal TP, Sorensen TIA. Incidence of parenchymal liver-diseases in Denmark, 1981 to 1985: Analysis of hospitalization registry data. *Hepatology*. 1991 Apr;13(4):650–655.
- 8 Fleming KM, Aithal GP, Solaymani-Dodaran M, Card TR, West J. Incidence and prevalence of cirrhosis in the United Kingdom, 1992-2001: A general population-based study. *J Hepatol*. 2008 Nov;49(5):732–738.
- 9 WHO. Mortality Database 2006;. Available from: <http://www.who.int/healthinfo/en/>.
- 10 Kim WR, Brown RS, Terrault NA, El-Serag H. Burden of liver disease in the United States: Summary of a workshop. *Hepatology*. 2002 Jul;36(1):227–242.
- 11 Bosetti C, Levi F, Lucchini F, Zatonski WA, Negri E, La Vecchia C. Worldwide mortality from cirrhosis: An update to 2002. *J Hepatol*. 2007 May;46(5):827–839.
- 12 El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma (vol 142, pg 1264, 2012). *Gastroenterology*. 2012 Jul;143(1):269.
- 13 Davis GL, Albright JE, Cook SF, Rosenberg DM. Projecting future complications of chronic hepatitis C in the United States. *Liver Transplant*. 2003 Apr;9(4):331–338.
- 14 Davis GL, Alter MJ, El-Serag H, Poynard T, Jennings LW. Aging of Hepatitis C Virus (HCV)-Infected Persons in the United States: A Multiple Cohort Model of HCV Prevalence and Disease Progression. *Gastroenterology*. 2010 Feb;138(2):513–521, 521.e1–6.
- 15 Kanwal F, Hoang T, Kramer JR, Asch SM, Goetz MB, Zeringue A, et al. Increasing Prevalence of HCC and Cirrhosis in Patients With Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Gastroenterology*. 2011 Apr;140(4):1182+.
- 16 Ferenci P, Ferenci S, Datz C, Rezman I, Oberaigner W, Strauss R. Morbidity and mortality in paid Austrian plasma donors infected with hepatitis C at plasma donation in the 1970s. *J Hepatol*. 2007 Jul;47(1):31–36.

- 17 Seeff LB, Buskellbales Z, Wright EC, Durako SJ, Alter HJ, Iber FL, et al. Long-term mortality after transfusion-associated non-A-hepatitis, non-B-hepatitis. *N Engl J Med.* 1992 Dec;327(27):1906–1911.
- 18 Muhlberger N, Schwarzer R, Lettmeier B, Sroczynski G, Zeuzem S, Siebert U. HCV-related burden of disease in Europe: a systematic assessment of incidence, prevalence, morbidity, and mortality. *BMC public health.* 2009 Jan;9(34):54–59.
- 19 Burroughs A, McNamara D. Liver disease in Europe. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003 Nov;18(3):54–59.
- 20 Stroffolini T, Sagnelli E, Almasio P, Ferrigno L, Craxi A, Mele A. Characteristics of liver cirrhosis in Italy: results from a multicenter national study. *Dig Liver Dis.* 2004 Jan;36(1):56–60.
- 21 Garcia-Fulgueiras A, Garcia-Pina R, Morant C, Garcia-Ortuzar V, Genova R, Alvarez E. Hepatitis C and hepatitis B-related mortality in Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2009 Aug;21(8):895–901.
- 22 Hill GB. The value of the population attributable risk percentage. *Am J Public Health.* 1996 Oct;86(10):1483.
- 23 Bellentani S, Tiribelli C. The spectrum of liver disease in the general population: lesson from the Dionysos study. *J Hepatol.* 2001 Oct;35(4):531–537.
- 24 D’Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *J Hepatol.* 2006 Jan;44(1):217–231.
- 25 Iwakiri Y, Groszmann RJ. Vascular endothelial dysfunction in cirrhosis. *J Hepatol.* 2007 May;46(5):927–934.
- 26 Garcia-Tsao G, Bosch J. Current Concepts: Management of Varices and Variceal Hemorrhage in Cirrhosis. *N Engl J Med.* 2010 Mar;362(9):823–832.

- 27 Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Planas R, et al. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 2005 NOV 24;353(21):2254–2261.
- 28 Merli M, Nicolini G, Angeloni S, Rinaldi V, De Santis A, Merkel C, et al. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. *J Hepatol.* 2003 Mar;38(3):266–272.
- 29 Gines P, Quintero E, Arroyo V, Teres J, Bruguera M, Rimola A, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology.* 1987 Jan-Feb;7(1):122–128.
- 30 D'Amico G, Morabito A, Pagliaro L, Marubini E. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci.* 1986 May;31(5):468–475.
- 31 Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: A retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology.* 1997 Feb;112(2):463–472.
- 32 Fernandez J, Gustot T. Management of bacterial infections in cirrhosis. *J Hepatol.* 2012 Jan;56(1):S1–S12.
- 33 Ratnoff OD, Patek AJ. The natural history of Laennec's cirrhosis of the liver - An analysis of 386 cases. *Medicine (Baltimore).* 1942 Sep;21(3):207–268.
- 34 Powell WJ, Klatskin G. Duration of survival in patients with Laennec's cirrhosis. Influence of alcohol withdrawal, and possible effects of recent changes in general management of the disease. *Am J Med.* 1968;44(3):406–&.
- 35 Saunders JB, Walters JRF, Davies P, Paton A. A 20-year prospective study of cirrhosis. *Br Med J.* 1981;282(6260):263–266.

- 36 Christensen E, Krintel JJ, Hansen SM, Johansen JK, Juhl E. Prognosis after the first episode of gastrointestinal bleeding or coma in cirrhosis. Survival and prognostic factors. *Scand J Gastroenterol*. 1989 Oct;24(8):999–1006.
- 37 Salerno F, Borroni G, Moser P, Badalamenti S, Cassara L, Maggi A, et al. Survival and prognostic factors of cirrhotic patients with ascites: a study of 134 outpatients. *Am J Gastroenterol*. 1993 Apr;88(4):514–519.
- 38 Magliocchetti N, Torchio P, Corrao G, Arico S, Favilli S. Prognostic factors for long-term survival in cirrhotic patients after the first episode of liver decompensation. *Ital J Gastroenterol Hepatol*. 1997 Feb;29(1):38–46.
- 39 Ostapowicz G, Watson KJR, Locarnini SA, Desmond PV. Role of alcohol in the progression of liver disease caused by hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 1998 Jun;27(6):1730–1735.
- 40 Corrao G, Arico S. Independent and combined action of hepatitis C virus infection and alcohol consumption on the risk of symptomatic liver cirrhosis. *Hepatology*. 1998 Apr;27(4):914–919.
- 41 Fernandez-Esparrach G, Sanchez-Fueyo A, Gines P, Uriz J, Quinto L, Ventura PJ, et al. A prognostic model for predicting survival in cirrhosis with ascites. *J Hepatol*. 2001 Jan;34(1):46–52.
- 42 Veldt BJ, Laine F, Guillygomarc'h A, Lauvin L, Boudjema K, Messner M, et al. Indication of liver transplantation in severe alcoholic liver cirrhosis: quantitative evaluation and optimal timing. *J Hepatol*. 2002 Jan;36(1):93–98.
- 43 Bell H, Jahnsen J, Kittang E, Raknerud N, Sandvik L. Long-term prognosis of patients with alcoholic liver cirrhosis: a 15-year follow-up study of 100 Norwegian patients admitted to one unit. *Scand J Gastroenterol*. 2004 Sep;39(9):858–863.

- 44 Planas R, Balleste B, Alvarez MA, Rivera M, Montoliu S, Galeras JA, et al. Natural history of decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis. A study of 200 patients. *J Hepatol*. 2004 May;40(5):823–830.
- 45 Pineda JA, Romero-Gomez M, Diaz-Garcia F, Giron-Gonzalez JA, Montero JL, Torre-Cisneros J, et al. HIV coinfection shortens the survival of patients with hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis. *Hepatology*. 2005 Apr;41(4):779–789.
- 46 Spadaro A, Luigiano C, De Caro G, Morace C, Tortorella V, Bonfiglio C, et al. Prognostic factors of survival in complicated viral and alcoholic cirrhosis without hepatocellular carcinoma. A retrospective study. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2007 Dec;53(4):311–319.
- 47 Bruno S, Zuin M, Crosignani A, Rossi S, Zadra F, Roffi L, et al. Predicting Mortality Risk in Patients With Compensated HCV-Induced Cirrhosis: A Long-Term Prospective Study. *Am J Gastroenterol*. 2009 May;104(5):1147–1158.
- 48 El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med*. 1999 Mar;340(10):745–750.
- 49 European Association For The Study Of The Liver, European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012 Apr;56(4):908–943.
- 50 Donato F, Tagger A, Gelatti U, Parrinello G, Boffetta P, Albertini A, et al. Alcohol and hepatocellular carcinoma: The effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am J Epidemiol*. 2002 Feb;155(4):323–331.
- 51 Ioannou GN, Splan MF, Weiss NS, McDonald GB, Beretta L, Lee SP. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007 Aug;5(8):938–945.

- 52 Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, Ronchi G, Romeo R, Manini M, et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology*. 2006 Jun;43(6):1303–1310.
- 53 Chiaramonte M, Stroffolini T, Vian A, Stazi MA, Floreani A, Lorenzoni U, et al. Rate of incidence of hepatocellular carcinoma in patients with compensated viral cirrhosis. *Cancer*. 1999 May 15;85(10):2132–2137.
- 54 Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Incidence and risk factors. *Gastroenterology*. 2004 Nov;127(5, 1):S35–S50.
- 55 Lok AS, Seeff LB, Morgan TR, Di Bisceglie AM, Sterling RK, Curto TM, et al. Incidence of Hepatocellular Carcinoma and Associated Risk Factors in Hepatitis C-Related Advanced Liver Disease. *Gastroenterology*. 2009 Jan;136(1):138–148.
- 56 Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, Fourdan O, Levy VG, Poupon R. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. *Hepatology*. 2004 Sep;40(3):652–659.
- 57 Talwalkar JA, Kamath PS. Influence of recent advances in medical management on clinical outcomes of cirrhosis. *Mayo Clin Proc*. 2005 Nov;80(11):1501–1508.
- 58 Benvegna L, Gios M, Boccato S, Alberti A. Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications. *Gut*. 2004 May 1;53(5):744–749.
- 59 Toshikuni N, Izumi A, Nishino K, Inada N, Sakanoue R, Yamato R, et al. Comparison of outcomes between patients with alcoholic cirrhosis and those with hepatitis C virus-related cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009 Jul;24(7):1276–1283.

- 60 Wiegand J, Kuehne M, Pradat P, Moessner J, Trepo C, Tillmann HL. Different patterns of decompensation in patients with alcoholic vs. non-alcoholic liver cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012 Jun;35(12):1443–1450.
- 61 Degos F, Christidis C, Ganne-Carrie N, Farmachidi JP, Degott C, Guettier C, et al. Hepatitis C virus related cirrhosis: time to occurrence of hepatocellular carcinoma and death. *Gut.* 2000 Jul;47(1):131–136.
- 62 Kannan RP, Hensley LL, Evers LE, Lemon SM, McGivern DR. Hepatitis C Virus Infection Causes Cell Cycle Arrest at the Level of Initiation of Mitosis. *J Virol.* 2011 Aug;85(16):7989–8001.
- 63 Selimovic D, El-Khattouti A, Ghozlan H, Haikel O Youssef and Abdelkader, Hassan M. Hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma: An insight into molecular mechanisms and therapeutic strategies. *World J Hepatol.* 2012 Dec;4(12):342–355.
- 64 McGivern DR, Lemon SM. Virus-specific mechanisms of carcinogenesis in hepatitis C virus associated liver cancer. *Oncogene.* 2011 Apr;30(17):1969–1983.
- 65 El-Serag HB. Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2011 SEP 22;365(12):1118–1127.
- 66 Nguyen MH, Whittemore AS, Garcia RT, Tawfeek SA, Ning J, Lam S, et al. Role of Ethnicity in Risk for Hepatocellular Carcinoma in Patients With Chronic Hepatitis C and Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004 Sep;2(9):820–824.
- 67 Ripoll C, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace N, Burroughs A, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts development of hepatocellular carcinoma independently of severity of cirrhosis. *J Hepatol.* 2009 May;50(5):923–928.

- 68 Sola R, Alvarez MA, Balleste B, Montoliu S, Rivera M, Miquel M, et al. Probability of liver cancer and survival in HCV-related or alcoholic-decompensated cirrhosis. A study of 377 patients. *Liver Int.* 2006 Feb;26(1):62–72.
- 69 Alvarez MA, Cirera I, Sola R, Bargallo A, Morillas RM, Planas R. Long-term Clinical Course of Decompensated Alcoholic Cirrhosis A Prospective Study of 165 Patients. *J Clin Gastroenterol.* 2011 Nov-Dec;45(10):906–911.
- 70 Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sorensen HT, Vilstrup H. Clinical Course of Alcoholic Liver Cirrhosis: A Danish Population-Based Cohort Study. *Hepatology.* 2010 May;51(5):1675–1682.
- 71 Jepsen P, Vilstrup H, Andersen PK, Lash TL, Sorrensen HT. Comorbidity and survival of Danish cirrhosis patients: A nationwide population-based cohort study. *Hepatology.* 2008 Jul;48(1):214–220.
- 72 Orrego H, Blake JE, Blendis LM, Medline A. Prognosis of Alcoholic Cirrhosis in the Presence and Absence of Alcoholic Hepatitis. *Gastroenterology.* 1987 Jan;92(1):208–214.
- 73 Sandahl TD, Jepsen P, Thomsen KL, Vilstrup H. Incidence and mortality of alcoholic hepatitis in Denmark 1999-2008: A nationwide population based cohort study. *J Hepatol.* 2011 Apr;54(4):760–764.
- 74 Bruix J, Sherman M. Management of Hepatocellular Carcinoma: An Update. *Hepatology.* 2011 Mar;53(3):1020–1022.
- 75 Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sorensen HT, Vilstrup H. Risk for Hepatocellular Carcinoma in Patients With Alcoholic Cirrhosis A Danish Nationwide Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2012 Jun 19;156(12):841–847.
- 76 Kuper H, Ye WM, Broome U, Romelsjo A, Mucci LA, Ekblom A, et al. The risk of liver and bile duct cancer in patients with chronic viral



- hepatitis, alcoholism, or cirrhosis. *Hepatology*. 2001 Oct;34(4, 1):714–718.
- 77 del Olmo JA, Serra MA, Rodriguez F, Escudero K, Gilabert S, Rodrigo JM. Incidence and risk factors for hepatocellular carcinoma in 967 patients with cirrhosis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1998 Oct;124(10):560–564.
- 78 N’Kontchou G, Paries J, Htar MTT, Ganne-Carrie N, Costentin L, Grando-Lemaire V, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic or viral C cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006 Aug;4(8):1062–1068.
- 79 Mancebo A, Luisa Gonzalez-Dieguez M, Cadahia V, Varela M, Perez R, Navascues CA, et al. Annual Incidence of Hepatocellular Carcinoma Among Patients With Alcoholic Cirrhosis and Identification of Risk Groups. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 Jan;11(1):95–101.
- 80 Sort P, Antonio Alvarez M, Bargallo A, Isava A, Munoz M, Porta F, et al. Cost of screening for hepatocarcinoma in patients with cirrhosis: a prospective study. *Gastroenterol Hepatol*. 2011 Oct;34(8):519–523.
- 81 Sarasin FP, Giostra E, Hadengue A. Cost-effectiveness of screening for detection of small hepatocellular carcinoma in Western patients with Child-Pugh class a cirrhosis. *Am J Med*. 1996 Oct;101(4):422–434.
- 82 Chedid A, Mendenhall CL, Gartside P, French SW, Chen T, Rabin L. Prognostic factors in alcoholic liver-disease. *Am J Gastroenterol*. 1991 Feb;86(2):210–216.
- 83 Rambaldi A, Saconato HH, Christensen E, Thorlund K, Wetterslev J, Gluud C. Systematic review: glucocorticosteroids for alcoholic hepatitis - a Cochrane Hepato-Biliary Group systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomized clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 Jun 15;27(12):1167–1178.

- 84 Pessione F, Ramond MJ, Peters L, Pham BN, Batel P, Rueff B, et al. Five-year survival predictive factors in patients with excessive alcohol intake and cirrhosis. Effect of alcoholic hepatitis, smoking and abstinence. *Liver Int.* 2003 Feb;23(1):45–53.
- 85 Alvarez MA, Cabre E, Lorenzo-Zuniga V, Montoliu S, Planas R, Gassull MA. Combining steroids with enteral nutrition: a better therapeutic strategy for severe alcoholic hepatitis? Results of a pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004 Nov;16(12):1375–1380.
- 86 de Franchis R, Fac BV. Revising consensus in portal hypertension: Report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol.* 2010 Oct;53(4):762–768.
- 87 Zipprich A, Garcia-Tsao G, Rogowski S, Fleig WE, Seufferlein T, Dollinger MM. Prognostic indicators of survival in patients with compensated and decompensated cirrhosis. *Liver Int.* 2012 Oct;32(9):1407–1414.
- 88 Fleming KM, Aithal GP, Card TR, West J. The rate of decompensation and clinical progression of disease in people with cirrhosis: a cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010 Dec;32(11-12):1343–1350.
- 89 Planas R, Montoliu S, Balleste B, Rivera M, Miquel M, Masnou H, et al. Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006 Nov;4(11):1385–1394.



# Apéndices



## Apéndice A

# Estudios relevantes sobre el curso clínico de la cirrosis descompensada



Estudio	n	Seguimiento	S. 5 a	S. mediana	Variables independientes	TOH/ muertos	Metodología	Ventajas y limitaciones
Ratnoff 42' (33)	386	ND	7-18%	ND	No se analizó	No TOH	R	Compensados y descompensados. No se investigó VHC o VHB. Gran pérdida de seguimiento (30%)
Powell 67'(34)	238	ND	33-52%	ND	Abstinencia	No TOH	R	Compensados y descompensados. No se investigó VHC o VHB.
Saunders 81' (35)	512	ND	0-20%	ND	Abstinencia	No TOH	R	Compensados y descompensados. No se investigó VHC o VHB.
D'Amico 86' (30)	720	ND	24%	ND	Consumo alcohólico, CHC, encefalopatía, varices esofágicas, hemorragia, GOT, gammaglobulina, tiempo de protrombina, serología VHB y GGT	No TOH	R-P	Compensados y descompensados. No se investigó VHC.
Ginés 87' (29)	121	N.D.	16%	19 meses	Bilirrubina, gammaglobulina, tiempo de protrombina, fosfatasa alcalina, estigmas hepatopatía, edad, sexo.	No TOH	R-P	Subgrupo homogéneo de cirrosis descompensada. No se investigó VHC. No se estudió específicamente c. descompensada.
Christensen 89'(36)	284	N.D.	N.D.	ND	EH y sangrado en el episodio inicial, desarrollo de ascitis, tiempo de protrombina, creatinina.	No TOH	R	Solo se incluyeron encefalopatía o hemorragia al debut. Cohorte no homogénea. No se especificó VHC.
Salerno 93' (37)	134	31 ±23 meses	38%	ND	Índice de Child, ascitis refractaria, encefalopatía, albúmina, bilirrubina, GGT, edad.	1/74 (1.4%)	R	Sólo se incluyeron pacientes con ascitis. No fue una cohorte homogénea. No se investigó VHC de forma sistemática.



Estudio	n	Seguimiento	S. 5 a	S. mediana	Variables independientes	TOH/ muertos	Metodología	Ventajas y limitaciones
Magliocchetti 97' (38)	494	N.D.	24%	22 meses	Índice Child	N.D.	R	Cohorte homogénea. No se investigó VHC.
Fattovich 97' (31)	65	N.D.	50%	ND	ND	6/51 (11.8%)	P	Subgrupo homogéneo al inicio de la fase descompensada. Cirrosis por VHC.
Fernández-Esparrach 01' (41)	216	17 meses	27%	20 meses	Diuresis después de sobrecarga hídrica, presión arterial media, índice de Child, creatinina sérica.	10/172 (5.8%)	R	Sólo se incluyeron pacientes con ascitis. Cohorte no homogénea de cirrosis avanzada. No se investigó VHC de forma sistemática.
Veldt 02' (42)	74	42 meses	24% en 3 años	ND	Consumo de alcohol, creatinina y Na sérico.	1/57 (1.8%)	R	Se descartó VHC sistemáticamente. Sólo incluyeron cirrosis alcohólica grave.
Pessione 03' (84)	122	ND	43%	48 meses	Child, Edad, HGHP, serología VHB o VHC, fumador, ausencia de HAG, consumo alcohólico	2/68 (2.9%)	R	Cirrosis alcohólica pero Incluyó serología viral como cofactor. Cohorte no homogénea de cirrosis compensada y descompensada
Bell H '04 (43)	100	180 meses	29%	ND	Consumo de alcohol, edad, fosfatasa alcalina.	0/90	P	VHC no investigado sistemáticamente. Cohorte de pacientes con cirrosis avanzada.
Planas 04' (44)	200	34 meses	51%	ND	Ascitis y encefalopatía, índice de Child, edad y más de una descompensación durante el seguimiento	5/85 (5.9%)	P	Cirrosis descompensada incluidos en la 1ª descompensación.
Pineda 05' (45)		ND	44%	ND	ND	ND	R	Sólo calculó la supervivencia.

Estudio	n	Seguimiento	S. 5 a	S. mediana	Variables independientes	TOH/ muertos	Metodología	Ventajas y limitaciones
Sola 06' (68)	377	39 meses	51% VHC 71% OH	ND	Edad y Child	8/131 (6%)	P	Retrospectivo prospectivo en 34% Prospectivo 66%. Cohorte homogénea.
D'Amico 2006 (24)		ND	ND	24 meses	Índice de Child-Pugh, encefalopatía, CHC, hemorragia por hipertensión portal, insuficiencia renal, edad.	ND		Revisión extensa de 118 estudios sobre cirrosis compensada o descompensada. Calidad dispar de los estudios.
Spadaro 07' (46)	254	29 meses	22% para VHC 40% para OH	ND	Edad, Child-Pugh, HGHP con ascitis o infección, síndrome hepatorenal.	0/178	R	Sólo se incluyeron pacientes con cirrosis descompensada.
Bruno S. '09 (47)	352	173 meses	ND	ND	ND	9/158 (5.7%)	P	Cirrosis compensada
Toshikuni 09' (59)	227	59 meses	ND	ND	Abstinencia	0/60	R	Cirrosis compensada.
Jepsen 10' (70)	466	ND	EH:15 % Ascitis : 41 %	EH: 2,4 meses Ascitis: 48 meses	ND	6/ ND	R	Sólo cirrosis alcohólica. Compensados y descompensados analizados independientemente
Fleming 10' (88)	4537	12 meses	ND	ND	ND	ND	R	Descompensados y compensados. Todas las etiologías. Registro de atención primaria con calidad insuficiente.
Alvarez 11' (69)	165	54 meses	52%	61 meses (IC 95%: 50-74)	Abstinencia, MELD, edad, albúmina, desarrollo de EH.	5/116 (4.3%)	P	Cohorte homogénea cirrosis alcohólica descompensada incluidos al inicio de la fase. Seguimiento largo.

Estudio	n	Seguimiento	S. 5 a	S. mediana	Variables independientes	TOH/ muertos	Metodología	Ventajas y limitaciones
Zipprich (87)	12' 323	47 meses	ND	29.5 m	MELD	ND	P	Sesgo de inclusión, población remitida a centro especializado. No es una cohorte homogénea.
Wiegand (60)	12' 437	ND	ND	OH 47±3 meses Otras etiologías 42±5 meses	Edad, Child, CHC	ND	R	Agrupar todas las etiologías no alcohólicas. Fallos en registro de datos. 19% pacientes perdidos sin seguimiento.

N.D. No disponible.

S. 5 a: supervivencia a los 5 años.

S. mediana: supervivencia mediana.

TOH Trasplante ortotópico de hígado. Proporción entre trasplantados y fallecidos

Metodología: R: retrospectivo, P: prospectivo, R-P: retrospectivo-prospectivo