

Tratamiento de la Hepatopatía Crónica Avanzada Más Allá de la Etiología: β -Bloqueantes y Estatinas

Andrés Ruf
aruf@fundieh.org.ar

*Unidad de Hígado y Trasplante Hepático
Hospital Privado de Rosario, Argentina
Investigador de FUNDIEH*

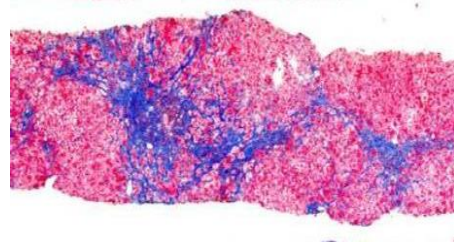
Tratamiento No Etiológico en la EHCA: BBNS y Estatinas

- 1 Porqué hablar de EHCA y no de Cirrosis?
- 2 Efecto de los BBNS sobre otras complicaciones de la HTP en cirrosis compensada y descompensada
¿Es suficiente la evidencia para cambiar la recomendación?
- 3 La gran promesa en hepatología: las Estadinas



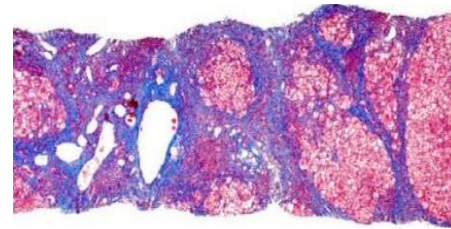
“Preparar un discurso de diez minutos me cuesta un par de semanas; un discurso de una hora, una semana, y un discurso de dos horas siempre puedo improvisarlo.”

¿Porqué Reemplazar el Término Cirrosis por EHCA?



F3
(puentes fibrosis)

~

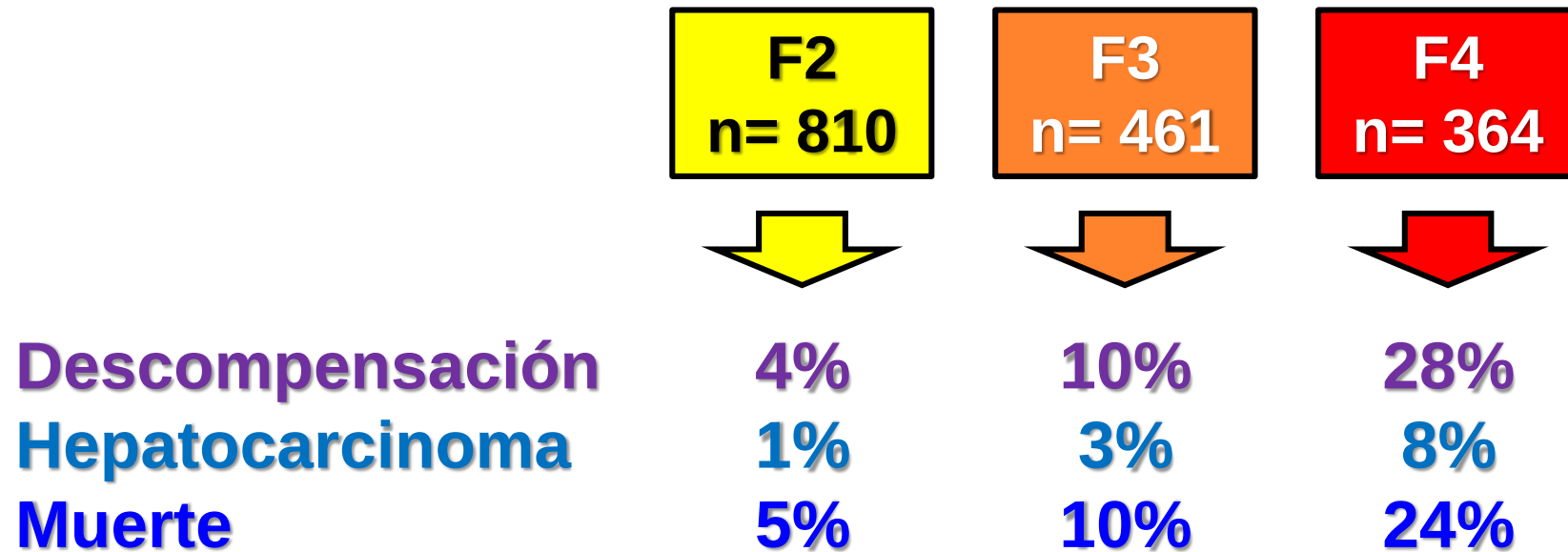


F4
(cirrosis)

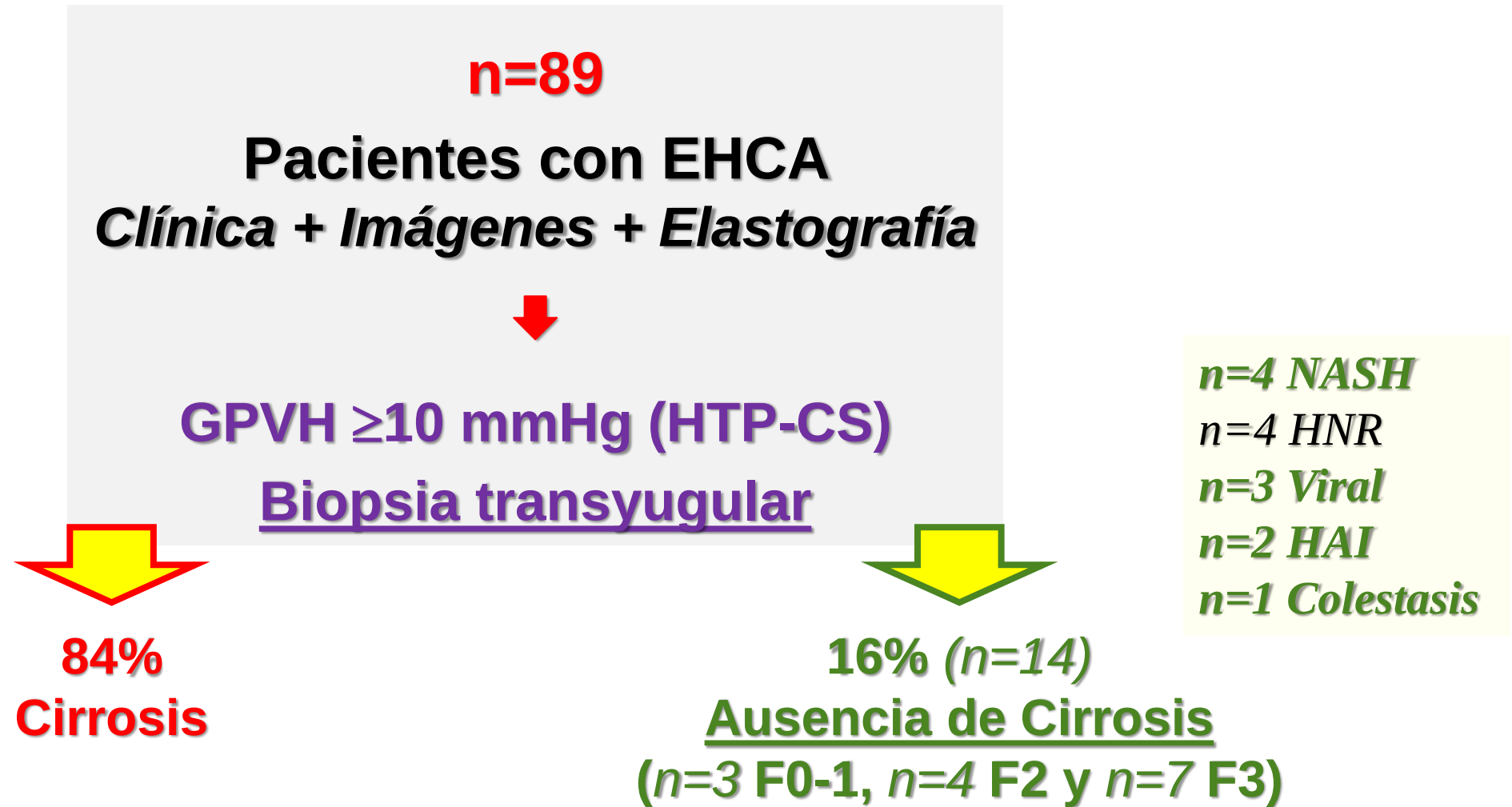
- Error de muestreo de la biopsia (*métodos no invasivos*)
- Progresión de la fibrosis en el tiempo
F3 (*hace 4 años*) ➔ **F4** (*hoy*)
- Incremento riesgo descompensación, HCC y muerte

El Incremento en el Riesgo de Complicaciones es Continuo de **F2** → **F4**

Infección Crónica HCV
n=1,635 Chronic Hepatitis Cohort Study
Seguimiento medio 4 años luego de la biopsia

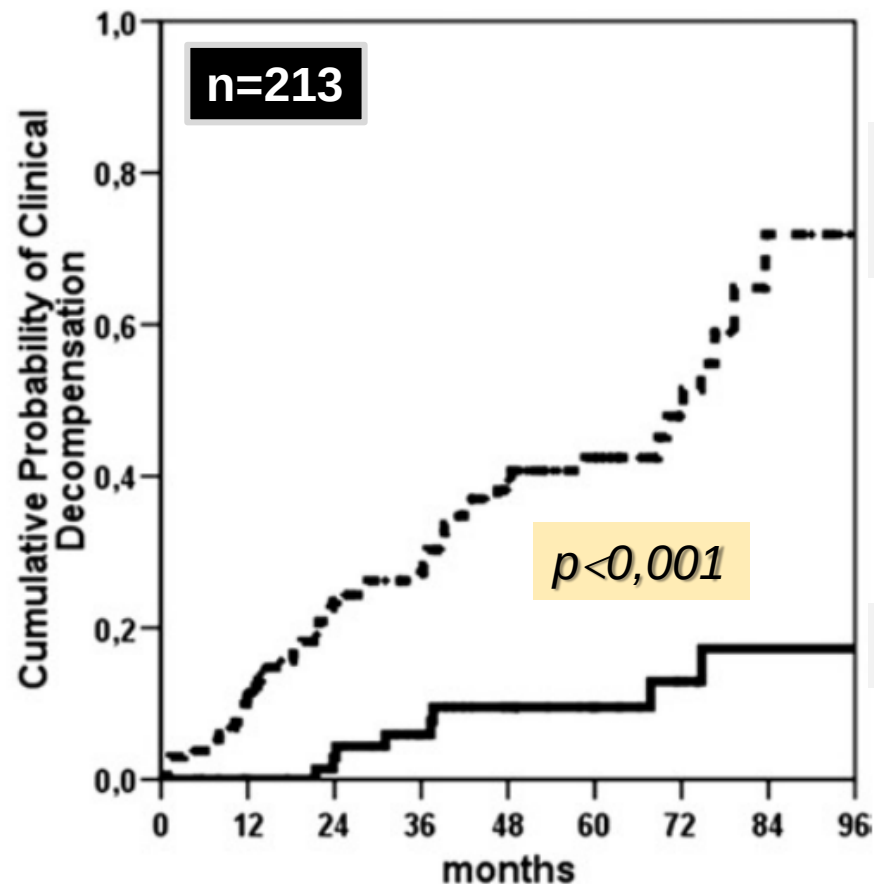


Puede Ocurrir Hipertensión Portal en Ausencia de Cirrosis



Importancia Pronóstica de HTP-CS: Spin-off Trial Timolol

Probabilidad de Descompensación



GPVH
 ≥ 10 mmHg

< 10 mmHg

**Cirrosis compensada GPVH > 5 mmHg
sin várices esofágicas**

Timolol Vs. Placebo

Para Profilaxis Pre-Primaria

51 meses follow-up



Ascitis **22%**

Encefalopatía **8%**

Hemorragia variceal **3%**

➔ **Descompensación Clínica**

- **0% a 20 meses**

- **10% a 60 meses**

Subrogantes de HTP-CS en Cirrosis Compensada

Evocadores Clínicos

Esplenomegalia



Várices



VPP
>90%

Evocador Bioquímico

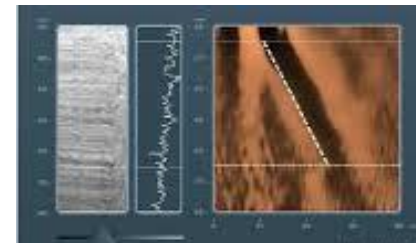
Trombocitopenia < 150/110.000 mm³

Evocadores Imágenes



Esplenomegalia - Circulación colateral
Ascitis G°1 (no clínica)

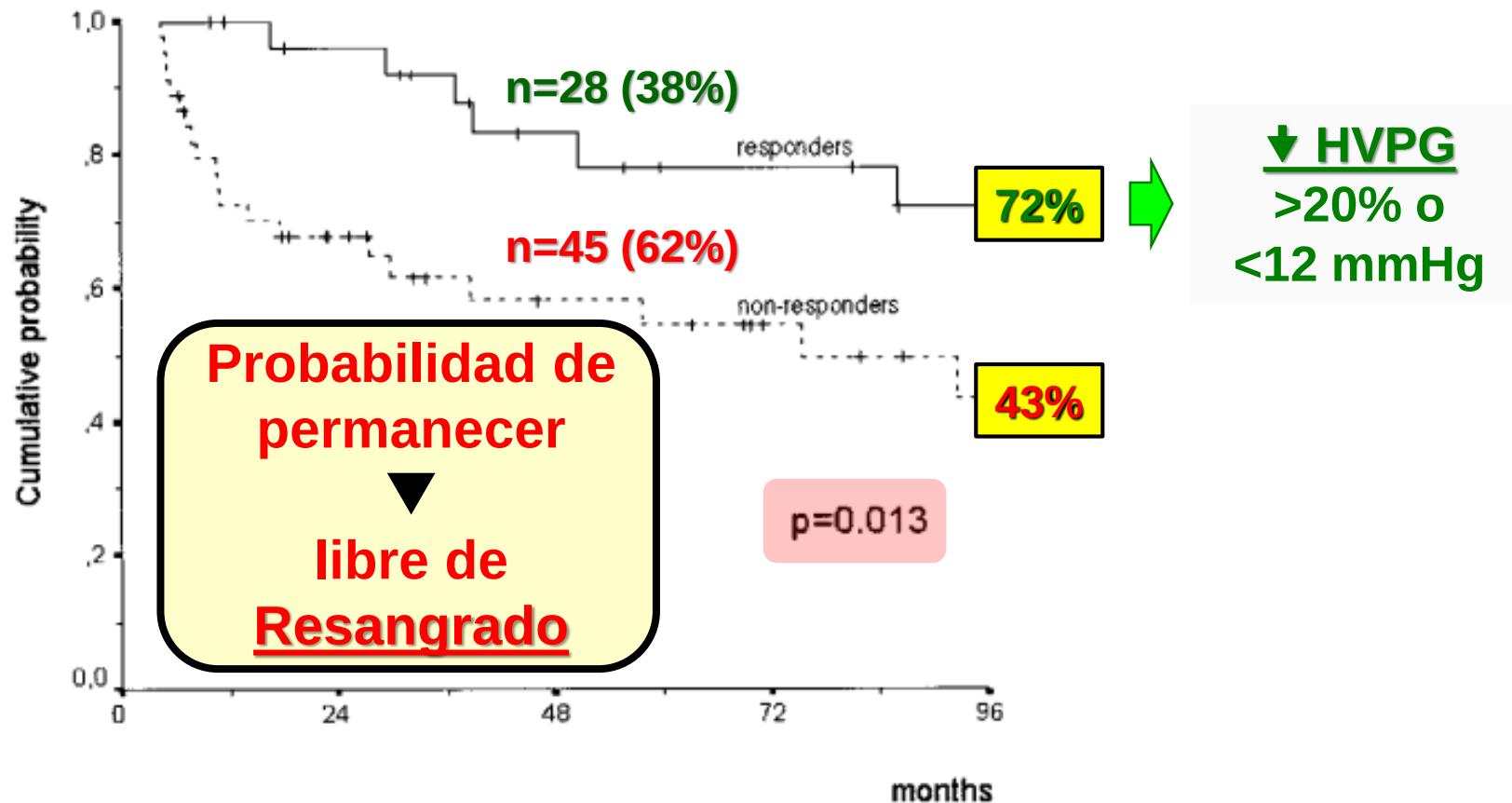
Evocadores Elastografía



Rigidez Fibroscan®
≥20-25 kPa

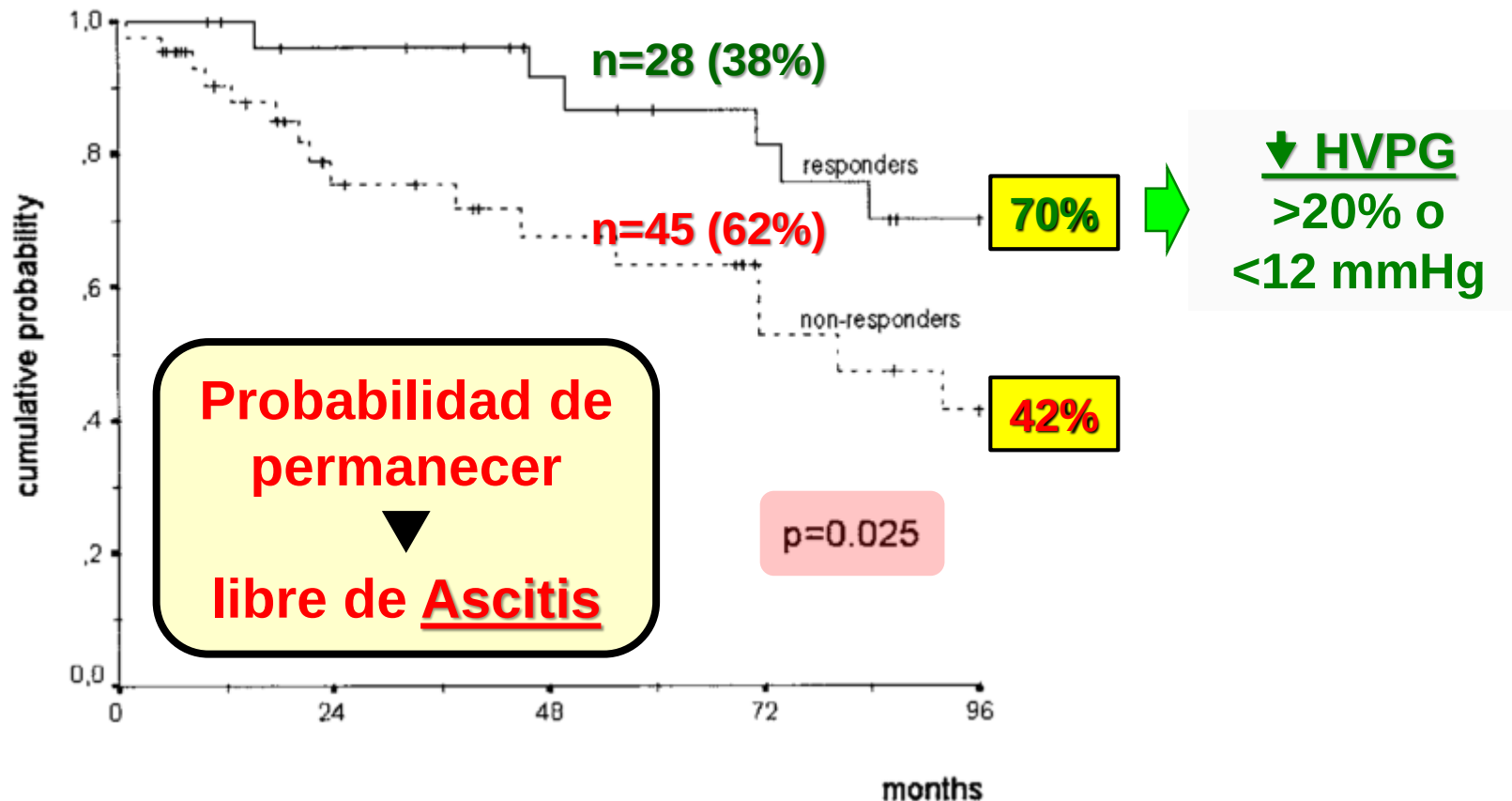
Los BBNS Reducen el Riesgo de Resangrado

n=73 Individuos con Cirrosis Tratados con BBNS ($\pm$ MNI) Para Profilaxis Secundaria HV $\rightarrow$ Follow-Up 8 años



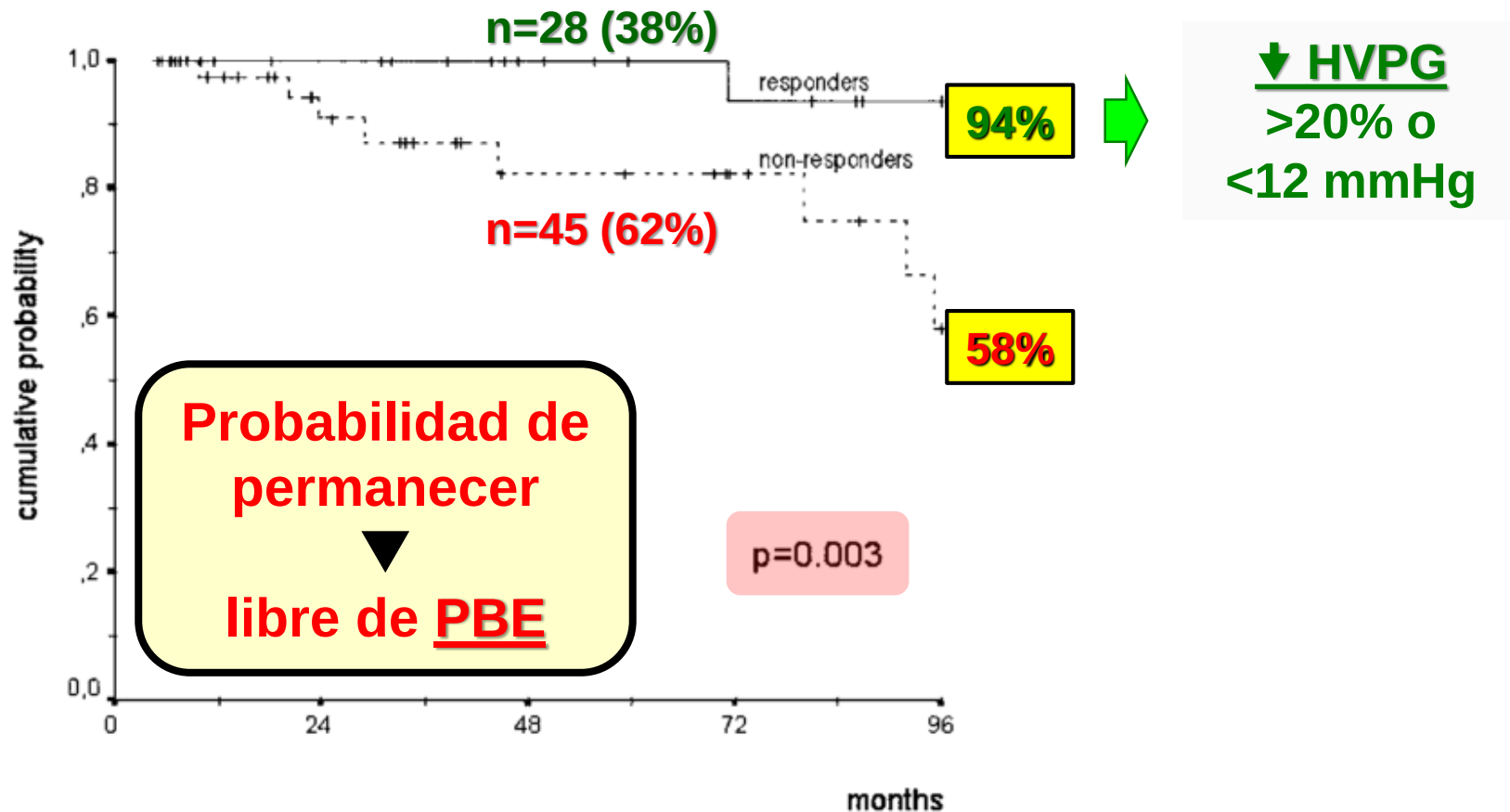
Evidencias “Iniciales” del Efecto Beneficiosos de los BBNS en el Desarrollo de **Otras Complicaciones** ≠ HV

n=73 Individuos con Cirrosis Tratados con BBNS ($\pm$ MNI) Para Profilaxis Secundaria HV ➔ Follow-Up 8 años



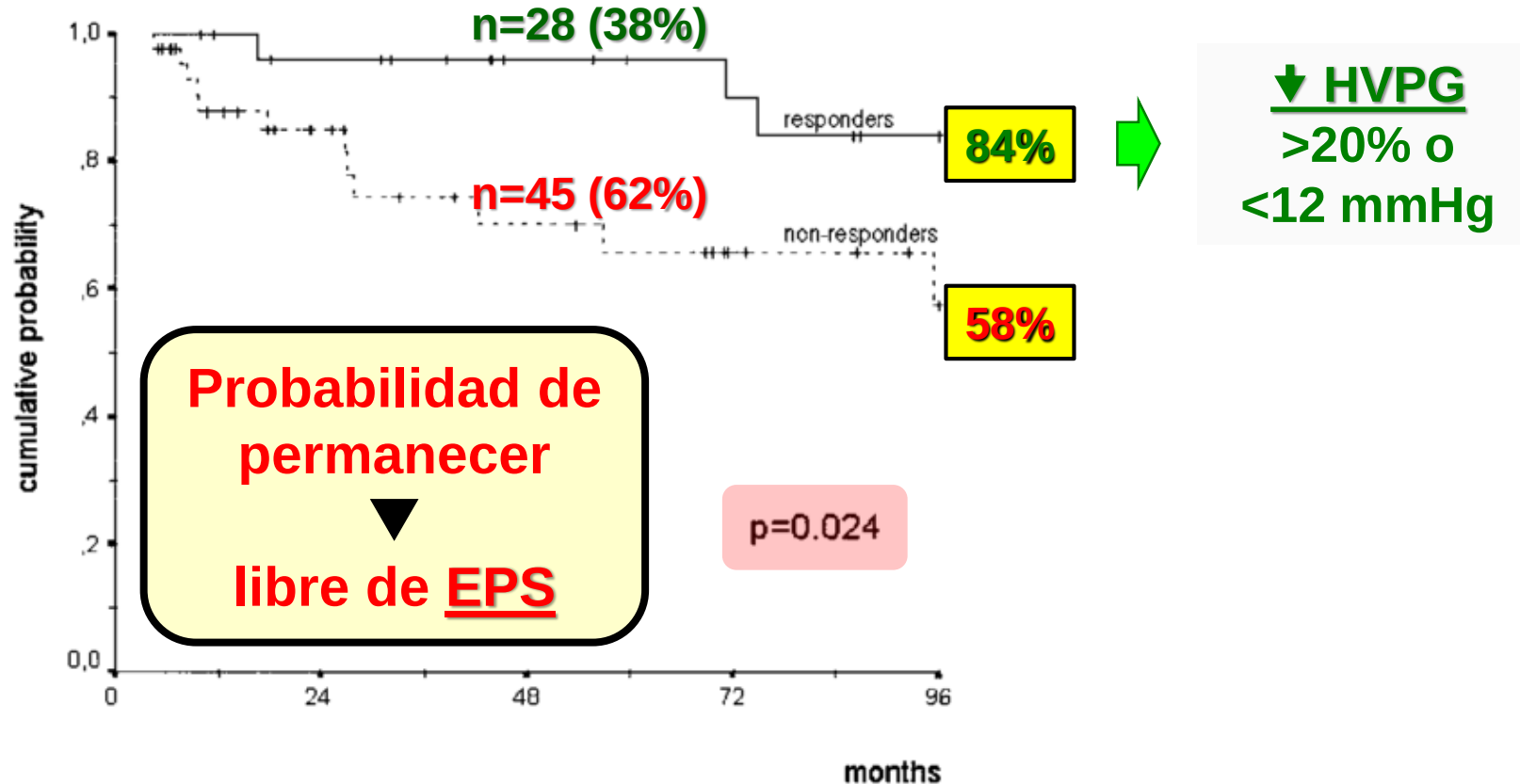
Evidencias “Iniciales” del Efecto Beneficiosos de los BBNS en el Desarrollo de **Otras Complicaciones** ≠ HV

n=73 Individuos con Cirrosis Tratados con BBNS ($\pm$ MNI) Para Profilaxis Secundaria HV ➔ Follow-Up 8 años



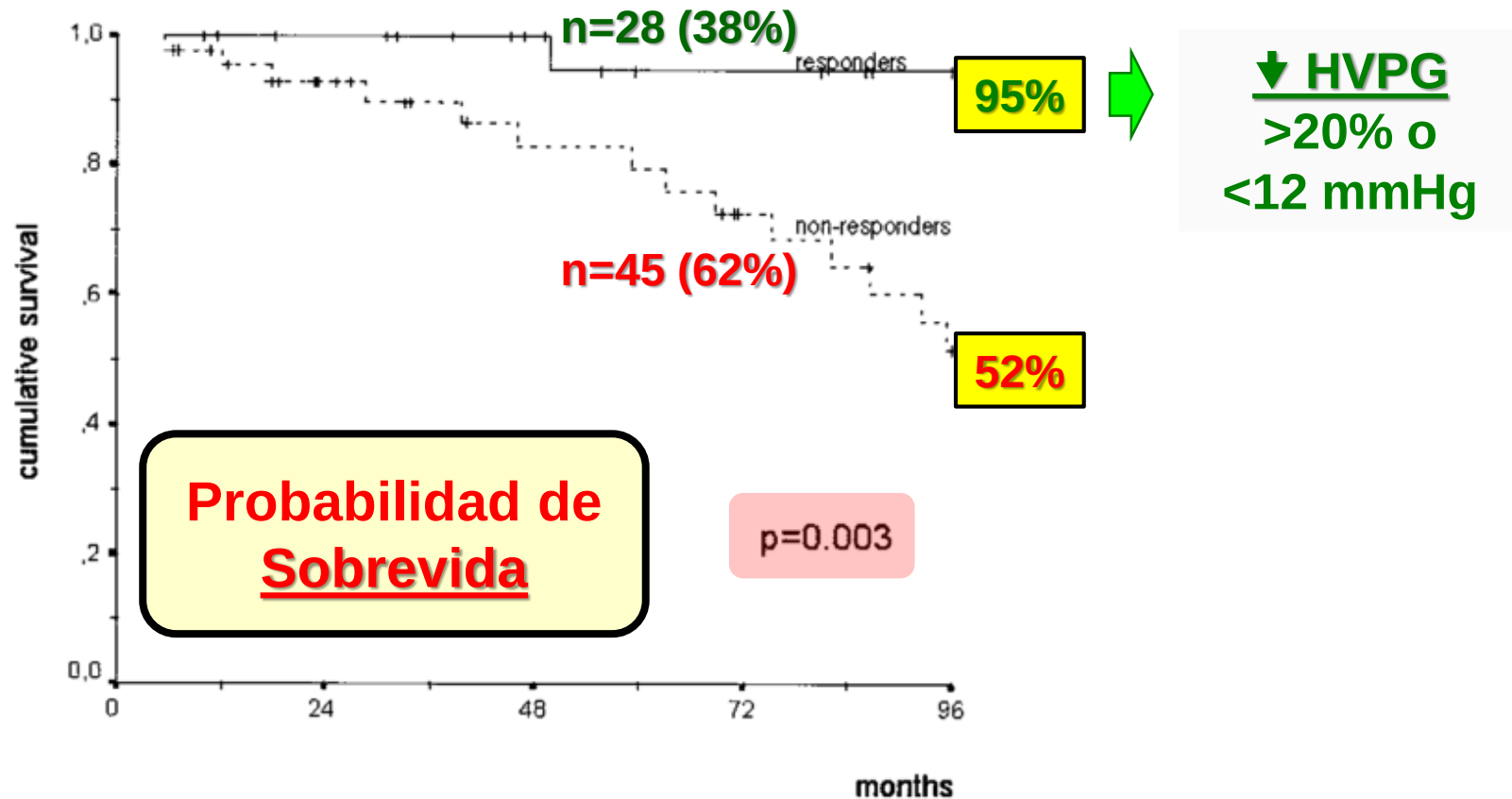
Evidencias “Iniciales” del Efecto Beneficiosos de los BBNS en el Desarrollo de **Otras Complicaciones** ≠ HV

n=73 Individuos con Cirrosis Tratados con BBNS ($\pm$ MNI) Para Profilaxis Secundaria HV ➔ Follow-Up 8 años



Evidencias “Iniciales” del Efecto Beneficiosos de los BBNS en el Desarrollo de **Otras Complicaciones** ≠ HV

n=73 Individuos con Cirrosis Tratados con BBNS ($\pm$ MNI) Para Profilaxis Secundaria HV ➔ Follow-Up 8 años



La Reducción de la Presión Portal (BBNS) Mejora el Outcomes en Cirrosis ± Ascitis: Meta-Análisis

n=15 Estudios - n=1,113 Individuos

Profilaxis Primaria y Secundaria de Hemorragia Variceal con BBNS

Turco L, Clin Gastroenterol Hepatol 2019

Respondedores → Reducción del GPVH >20% o <12 mmHg

- **Sin Ascitis** (n=661): **Respondedores** (50%) Vs. No Respondedores:
 - Menos eventos (ascitis-HV-EPS) ➔ **OR=0,35** (0,22-0,56)
 - Menor mortalidad/trasplante ➔ **OR=0,50** (0,32-0,78)
- **Con Ascitis** (n=452): **Respondedores** (42%) Vs. No Respondedores:
 - Menos eventos (AR/SHR/PBE-HV-EPS) ➔ **OR=0,27** (0,16-0,43)
 - Menor mortalidad/trasplante ➔ **OR=0,47** (0,29-0,75)

**La reducción de la presión portal (BBNS) en cirrosis compensada/descompensada
Reduce el riesgo de Complicaciones, Trasplante y Muerte**

PREDESCI Study: Efecto BBNS en Prevenir Descompensación

**β blockers to PREvent DEcompensation of CIrrhosis
in patients with clinically significant portal hypertension:
a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial**

Villanueva C, Lancet 2019

n=8 Hospitales de España

- **Study enrollment**: Enero 2010 a Julio 2013
- **Study follow up**: Hasta Octubre 2016... pero se interrumpió en **Junio 2015**
debido a la disponibilidad de AAD → **56% HCV** (Mediana de 37 meses)

PREDESCI Study: Efecto BBNS en Prevenir Descompensación

Cirrosis Compensada
HTP-CS → GPVH ≥ 10 mmHg



Respuesta Aguda BBNS
20' luego propranolol IV
reducción GPVH $> 10\%$

- Adults (18-80 years old)
- No prior decompensation
- Without high-risk varices
- Without HCC/PVT
- No severe liver dysfunction or platelets below 30.000/mm³
- No HCV treatment, pregnancy, lactation
- No CI to NSBB

YES

NO

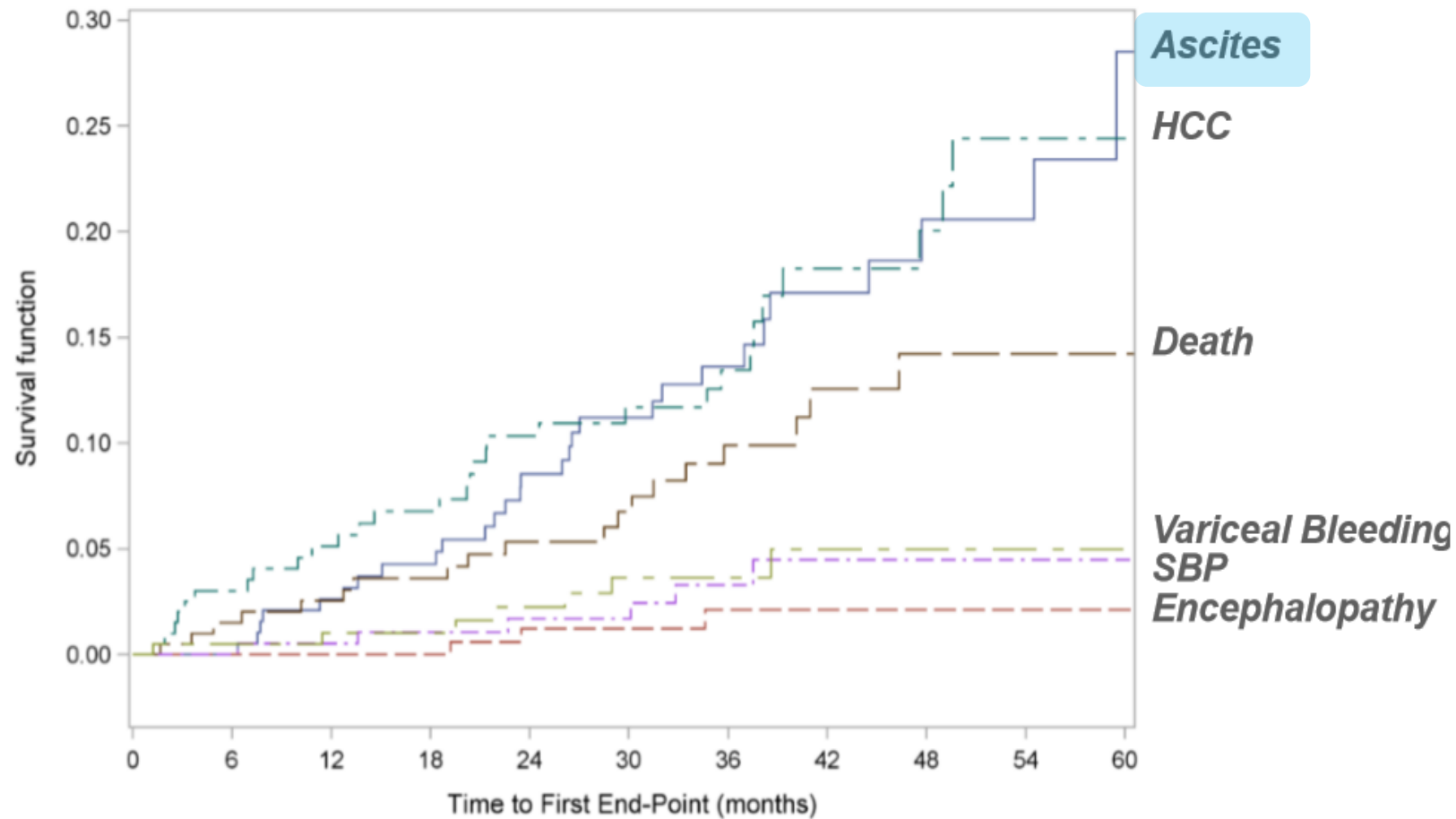
RESPONDEDORES

Randomly assigned to
Propranolol or placebo

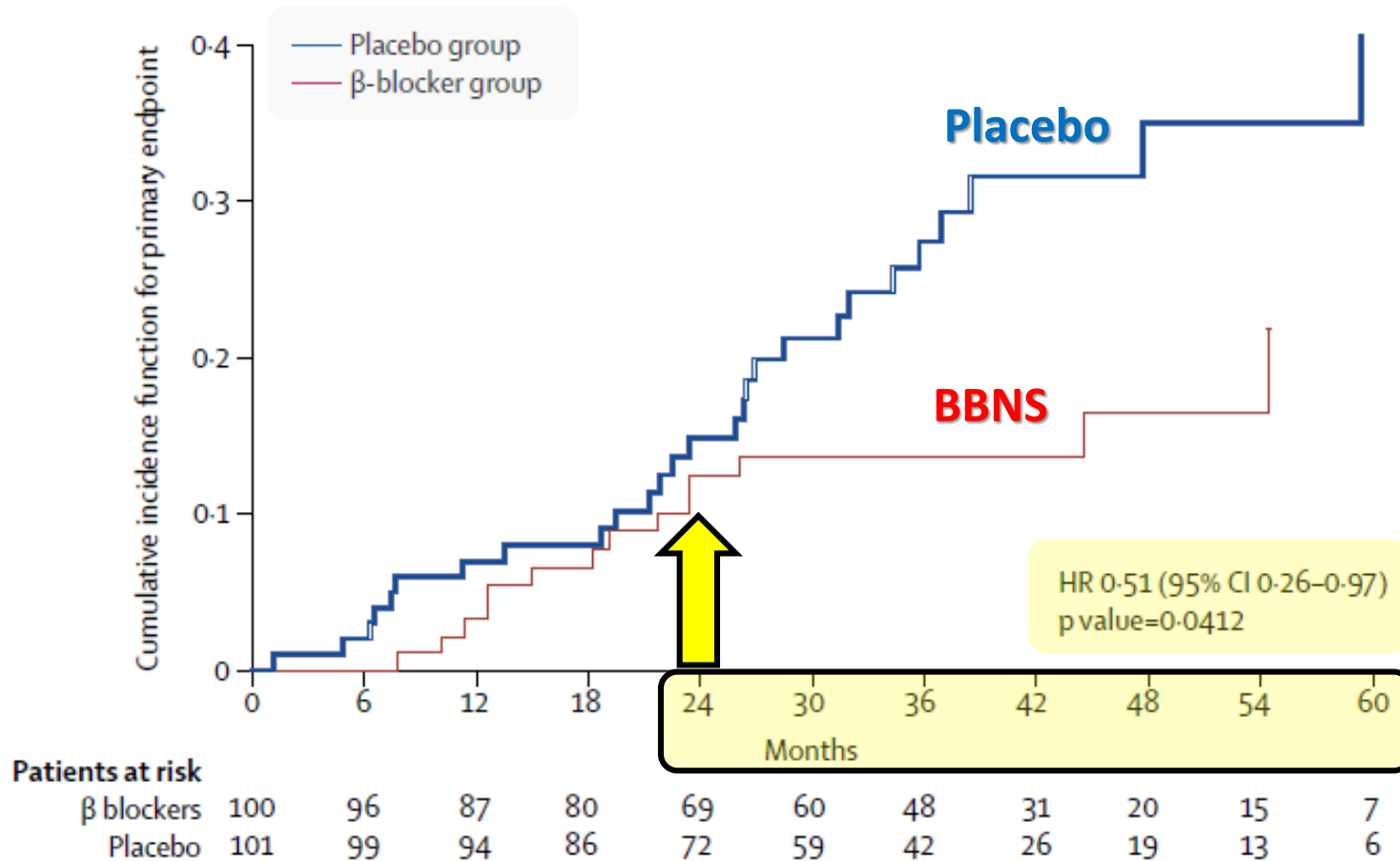
NO-RESPONDEDORES

Randomly assigned to
Carvedilol or placebo

Incidencial Acumulativa de Descompensación (Ascitis, HDA, EH) o Muerte de Causa Hepática



Outcomes Primarios: Descompensación (Ascitis, HDA, EH) o Muerte de Causa Hepática



La incidencia acumulativa de Descompensación/Muerte:

- **16%** (n=16) **BBNS**

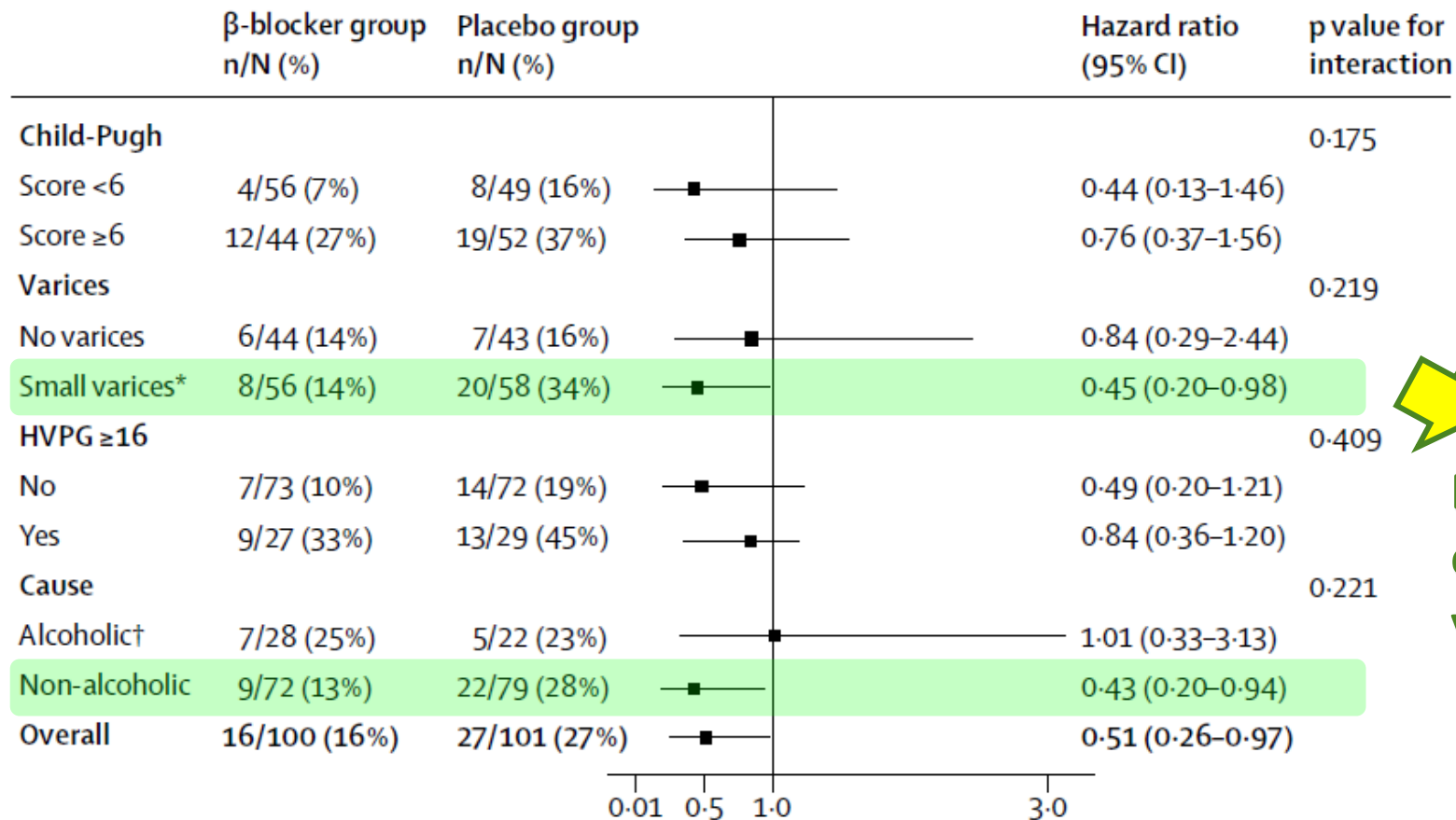
- **27%** (n=27) **Placebo**



“La incidencia acumulativa de descompensación o muerte fue significativamente inferior (↓ 50%) en el grupo BBNS”

El beneficio se hace evidente

Outcomes Primarios: Descompensación o Muerte S/ Grupos de Tratamiento



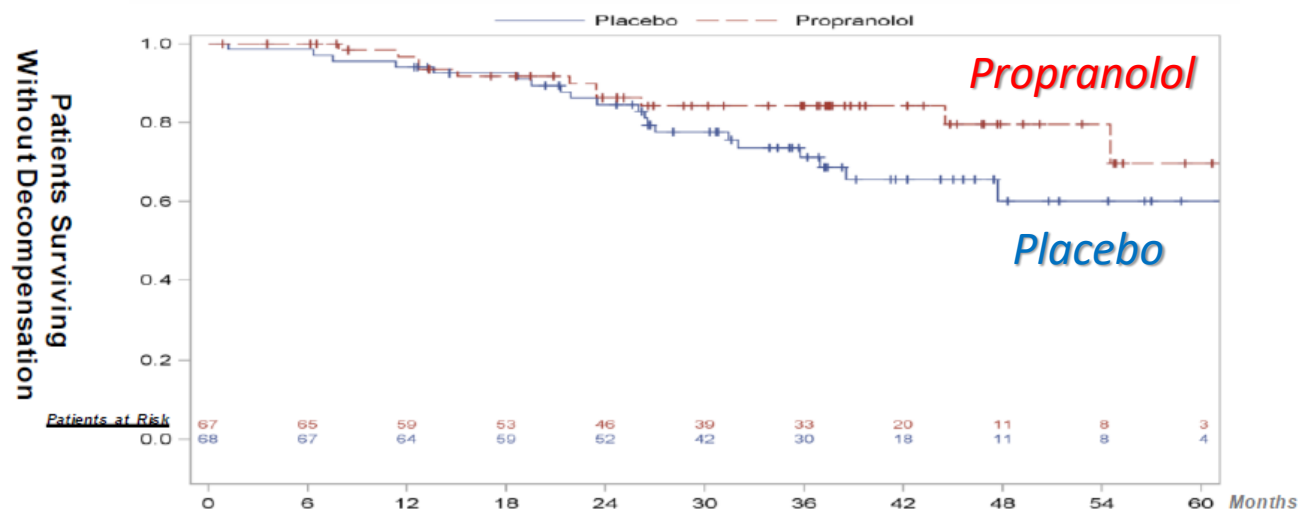
**El beneficio de los BBNS fue mayor
en los individuos con várices chicas
y cirrosis no alcohólica**

Outcomes Secundarios: Desarrollo de Ascitis, HD, EH, PBE/Infección, VE/VE-AR, Cambio MELD-CP, HCC y Sobrevida

	Placebo group (n=101)	β -blockers group (n=100)	Risk (95% CI)*	p value†
Decompensation or death				
Overall‡	27 (27%)	16 (16%)	0.51 (0.26–0.97)	0.0412
Secondary outcomes				
Ascites	20 (20%)	9 (9%)	0.42 (0.19–0.92)	0.030
Gastrointestinal bleeding	3 (3%)	4 (4%)	1.52 (0.34–6.82)	0.61
Overt hepatic encephalopathy	5 (5%)	4 (4%)	0.92 (0.40–2.21)	0.98
Death from any cause	11 (11%)	8 (8%)	0.54 (0.20–1.48)	0.23
Varices	56 (56%)	58 (58%)	1.15 (0.65–2.02)	0.72
High-risk varices§	25 (25%)	16 (16%)	0.60 (0.30–1.21)	0.15
Spontaneous bacterial peritonitis	4 (4%)	2 (2%)	0.49 (0.10–2.70)	0.40
Other bacterial infections¶	19 (19%)	15 (15%)	0.81 (0.41–1.59)	0.54
Hepatorenal syndrome	1 (1%)	1 (1%)	0.99 (0.06–15.96)	0.96
Hepatocellular carcinoma	17 (17%)	13 (13%)	0.76 (0.37–1.54)	0.43

Significativa reducción de la incidencia de ascitis en el grupo de BBNS

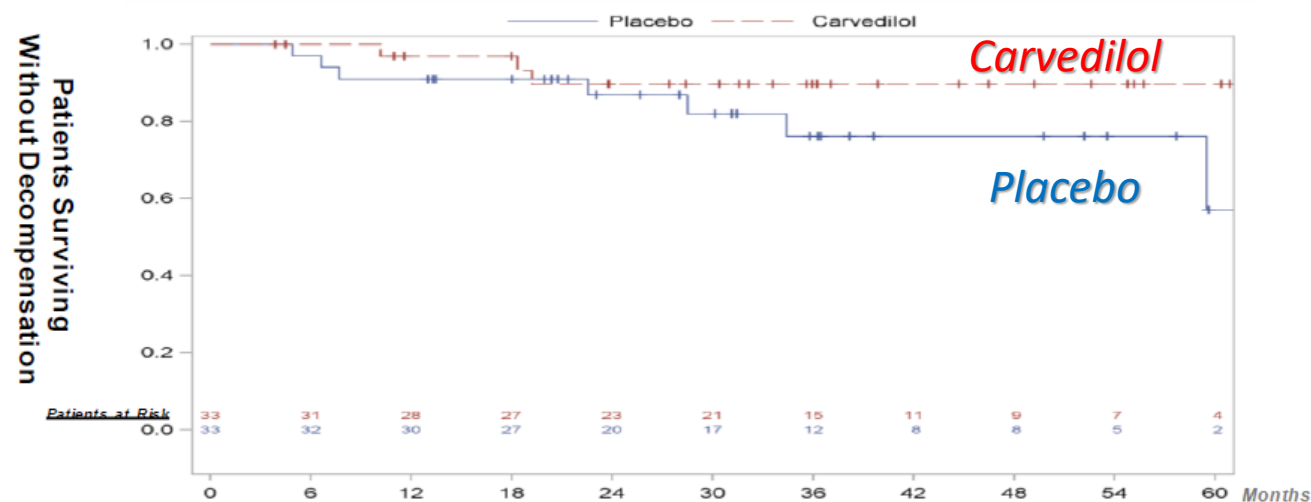
Endpoint Primario: Sobrevida Libre de Descompensación Según el Grupo de Tratamiento: *Propra Vs Carve*



El Endpoint Primario Ocurrió:

- **19% (13/67) Propranolol**
- **26% (18/68) Placebo**

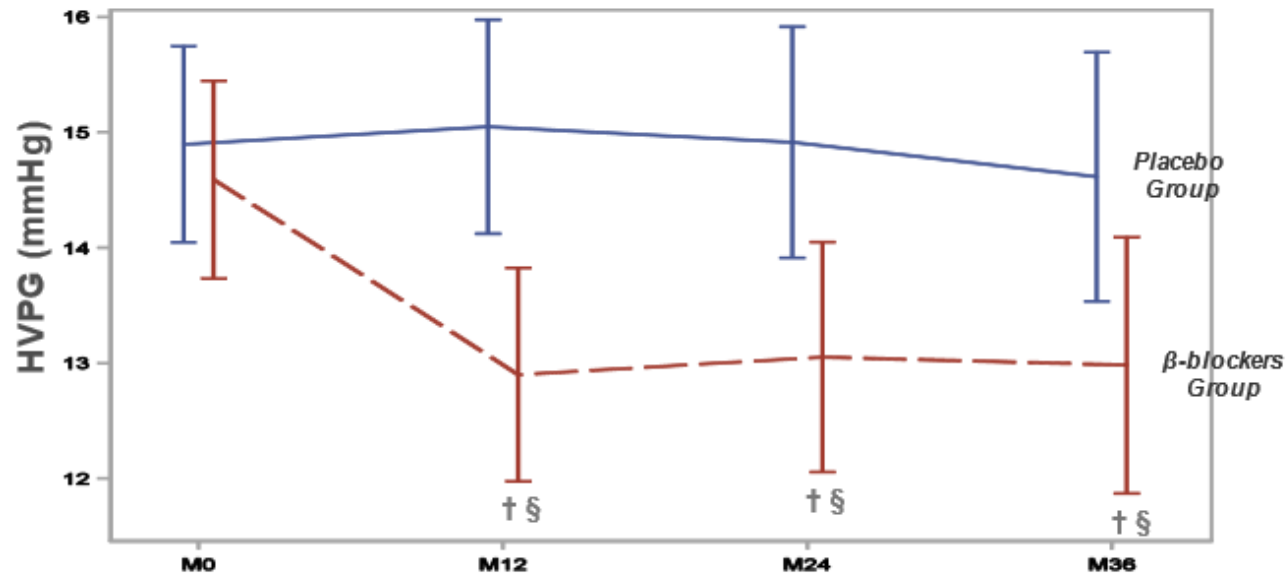
Vs.



- **9% (3/33) Carvedilol**
- **27% (9/33) Placebo**

Cambios en el GPVH y Desarrollo de Complicaciones

Los Pacientes del grupo BBNS disminuyeron significativamente el GPVH (promedio 11%)



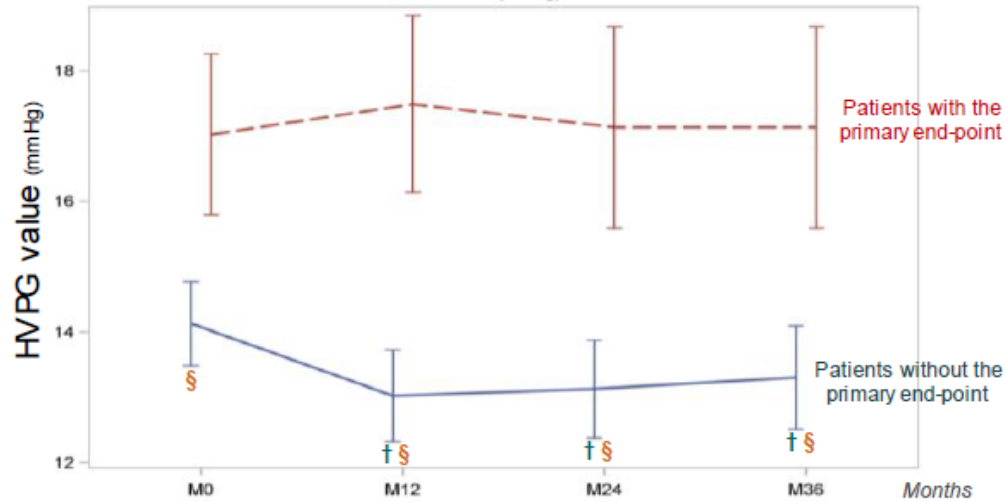
GPVH basal Vs. al año según el grupo

Propranolol Carvedilol Placebo

↓ GPVH $\geq 10\%$ 50% 54% 29%

↓ GPVH <10 mmHg 29% 23% 14%

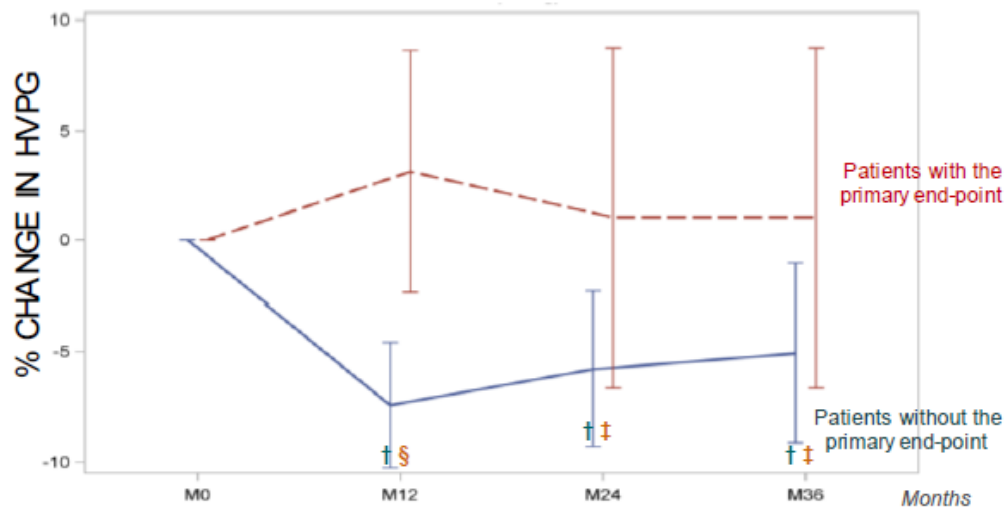
Cambios en el GPVH y Desarrollo de Complicaciones/Muerte Independiente del Grupo de Tratamiento (*Placebo o BBNS*)



**Descompensación
o muerte-hepática**

➡ **GPVH mayor**

➡ **Relación directa entre el GPVH y el desarrollo del End-point Primario (*Descompensación o Muerte Hepática*)**

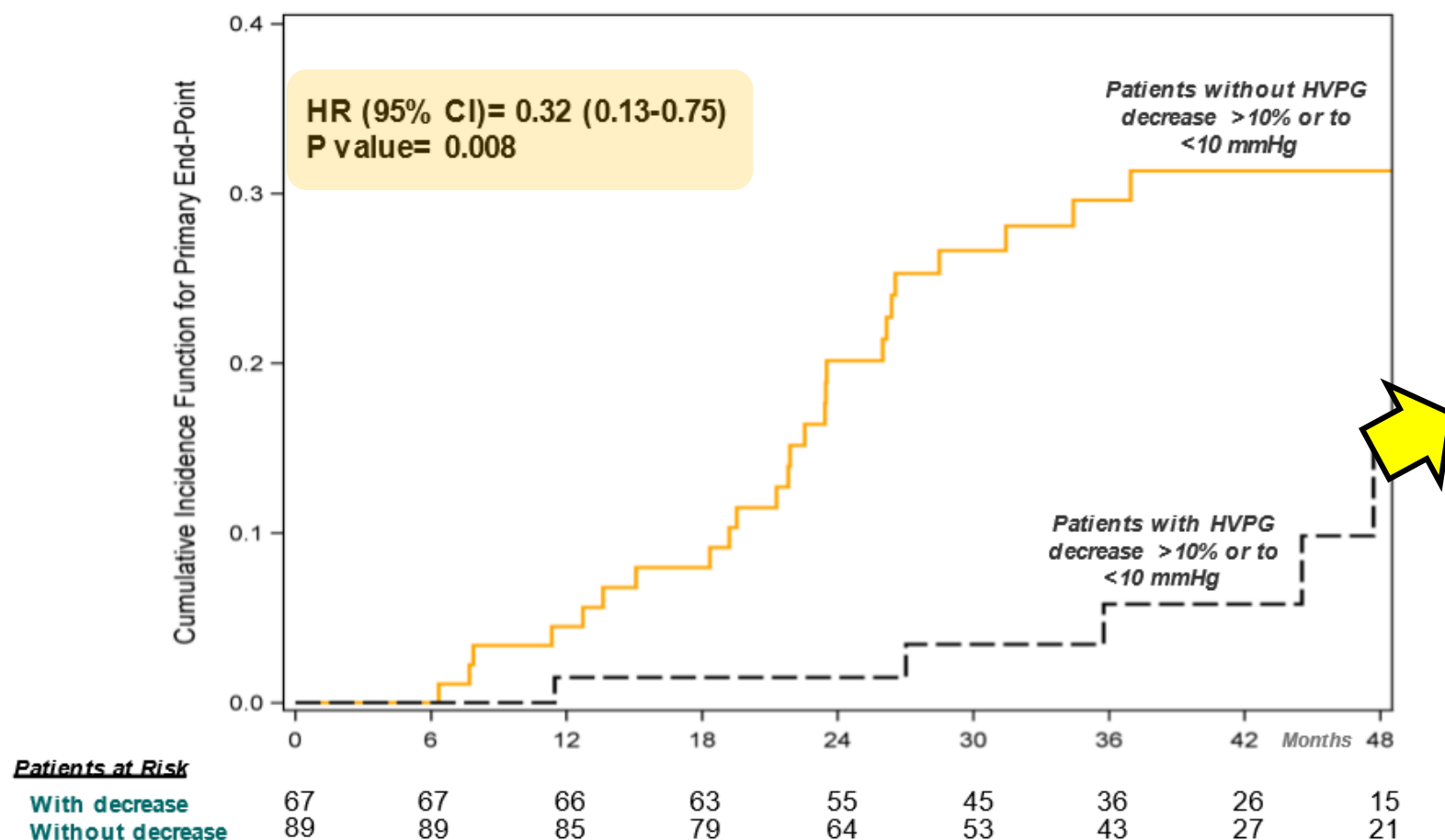


**Sin Complicaciones
ni muerte-hepática**

➡ **Redujeron el GPVH**

Cambios en el GPVH y Desarrollo de Complicaciones/Muerte Independiente del Grupo de Tratamiento (*Placebo o BBNS*)

Incidencia Acumulativa de Descompensación o Muerte



Regla del 10

La incidencia acumulativa de **descompensación/muerte** fué significativamente menor (↓ 68%) en aquellos que redujeron el GPVH al año >10% o <10 mmHg

Conclusiones del Estudio **PREDESCI**

- 1-** La terapia con BBNS previene el desarrollo de descompensación (ascitis) y la muerte de casusa hepática
- 2-** Los pacientes que permanecen compensados en el follow-up tienen un menor GPVH que aquellos que sufren complicaciones; el beneficio es máximo cuando la reducción del GPVH al año $>10\%$ o <10 mmHg
- 3-** Parece mas efectivo el carvedilol que el propranolol ya que tratando a NR al propranolol (prueba aguda) tiene similar-mejor eficacia

¿Nueva indicación del BBNS?