



# Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



XXXV CONGRESO ANUAL DE LA FUNDACIÓN/ASOCIACIÓN ESPAÑOLA PARA EL ESTUDIO DEL HÍGADO

## Insuficiencia hepática por enfermedad hepática crónica agudizada

J. Córdoba Cardona<sup>a,b,c,\*</sup>, R. García Martínez<sup>a,b</sup> y M. Simón Talero<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Medicina Interna-Hepatología, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España

<sup>b</sup>Departamento de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

<sup>c</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

### Introducción

En algunas enfermedades hepáticas crónicas se produce un deterioro rápido de la función hepática que conlleva habitualmente la aparición simultánea de varias formas de descompensación (ascitis, encefalopatía, ictericia). Esta situación se caracteriza, al igual que la insuficiencia hepática aguda, por ser potencialmente reversible, pero a la vez por estar asociada a una elevada mortalidad. En los últimos años, ha habido un gran interés por identificar adecuadamente la *insuficiencia hepática por una enfermedad hepática crónica agudizada* (IHEHCA), que en inglés se denomina *acute-on-chronic liver failure*, es decir insuficiencia hepática crónica agudizada, y que preferimos denominar IHEHCA porque para el diagnóstico no se precisa una insuficiencia hepática crónica previa.

El interés en definir la IHEHCA se debe a que, a pesar de la heterogeneidad de las manifestaciones clínicas, hay elementos fisiopatológicos comunes sobre los que se podría ejercer una intervención terapéutica. Uno de los elementos importantes es la existencia de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, por lo que los pacientes con IHEHCA se podrían beneficiar de medidas dirigidas a contrarrestar la activación de la inflamación. Por otro lado, la IHEHCA se acompaña del fracaso de diferentes órganos, para lo que resulta necesario emplear medidas de soporte intensivo y a las cuales podrían añadirse sistemas de soporte hepático artificial. Aunque estos sistemas están todavía en fase de investigación clínica, podrían ser especialmente útiles en pacientes con IHEHCA porque permitirían prolongar el tiempo necesario para que se produjese la recuperación de la

función hepática o dar tiempo para proceder a un trasplante hepático<sup>1</sup>.

### Definición

Los primeros intentos para definir la IHEHCA son relativamente recientes<sup>2,3</sup>. No hay una definición que haya sido aceptada de forma generalizada. Las 2 propuestas que hay coinciden en la presencia previa de una enfermedad hepática crónica que se deteriora por la acción de un factor agudo que da lugar, en un período inferior a 1 mes, a la aparición de ictericia y alguna forma de descompensación hepática (tabla 1). La definición de la Asian Pacific Association permite incluir pacientes con diversas enfermedades hepáticas crónicas y un menor grado de gravedad (encefalopatía o ascitis y coagulopatía). La propuesta del Dr. Jalan y el Dr. Williams se dirige a pacientes con cirrosis hepática que desarrollan complicaciones de mayor gravedad, ya que requiere la presencia de fracaso de al menos otro órgano. En la actualidad, hay diversas iniciativas encaminadas a recoger datos que permitan definir con mayor precisión la IHEHCA basándose en unas manifestaciones y a un curso clínico homogéneos. Además, se han organizado diversos simposios para compartir datos y experiencias que faciliten alcanzar un consenso internacional.

### Insuficiencia hepática

Se emplea el término insuficiencia hepática para referirse a un conjunto de manifestaciones graves debidas a la incapacidad del hígado para llevar a cabo su función. En la insuficiencia de otros órganos, es relativamente sencillo caracterizar el elemento más directamente relacionado con la

\*Autor para correspondencia

Correo electrónico: jcordoba@vhebron.net (J. Córdoba Cardona).

**Tabla 1** Propuestas de definición de la insuficiencia hepática por enfermedad hepática crónica agudizada

Criterios diagnósticos	APASL <sup>2</sup>	Jalan y Williams <sup>3</sup>
Insuficiencia hepática	Ascitis o encefalopatía hepática	Ictericia progresiva o encefalopatía hepática o síndrome hepatorenal + fracaso multiorgánico
Por enfermedad hepática crónica	Enfermedad hepática crónica (puede no haberse diagnosticado previamente)	Cirrosis hepática
Agudizada	Daño hepático que causa ictericia y coagulopatía, en un período inferior a 4 semanas	Deterioro de la función hepática, entre 2 y 4 semanas

mortalidad y definir en función de éste el fracaso del órgano. Por ejemplo, la insuficiencia respiratoria viene definida por la incapacidad de oxigenar la sangre o la insuficiencia renal por la disminución del filtrado glomerular, y responden al tratamiento encaminado a incrementar la oxigenación o dializar sustancias tóxicas. En el caso de la insuficiencia hepática, el tipo de manifestaciones que son más graves y se utilizan para definir la insuficiencia depende de si aparecen en el contexto de una enfermedad hepática crónica, una enfermedad hepática aguda o una enfermedad hepática crónica agudizada.

La cirrosis hepática es la manifestación terminal de la mayoría de las enfermedades crónicas que lesionan al hígado. Se suele considerar que en la historia natural de estas enfermedades, la aparición de una descompensación en forma de ascitis, encefalopatía hepática, hemorragia por hipertensión portal o ictericia señala haber alcanzado un estadio de insuficiencia hepática crónica. En este estadio, el hígado es insuficiente para llevar a cabo una serie de procesos de síntesis y de metabolismo, por lo que aparecen las descompensaciones. La progresión a partir de este estadio suele ser lenta (en meses o años). El elemento que mejor se asocia al pronóstico es la aparición de disfunción circulatoria, cuyo elemento más fácil de identificar es el síndrome hepatorenal<sup>4</sup>. En la insuficiencia hepática crónica el tratamiento se dirige fundamentalmente a prevenir y tratar las descompensaciones, incluyendo el síndrome hepatorenal. Además, es importante identificar el momento en el que debe procederse al trasplante hepático. En algunos casos la insuficiencia hepática crónica puede revertir mediante el tratamiento de la causa (alcoholismo, hepatitis B, etc.).

El deterioro agudo de la función hepática causa como manifestación más prominente la encefalopatía hepática, que es una manifestación que se relaciona directamente con la gravedad<sup>5</sup> y es un elemento necesario para establecer el diagnóstico de insuficiencia hepática aguda (*fulminante*). En la definición de insuficiencia hepática aguda se añade la presencia de coagulopatía y que la enfermedad hepática tenga menos de 6 meses de evolución<sup>6</sup>. La encefalopatía hepática es una manifestación grave de cualquier enfermedad hepática, pero su valor pronóstico viene relacionado con el mecanismo fisiopatológico subyacente. Si se debe a la presencia de una derivación portosistémica de gran calibre<sup>7</sup> (p. ej., por la existencia de colaterales espontáneas o una derivación portosistémica percutánea intrahe-

pática), el pronóstico es muy diferente a si la encefalopatía se debe un agravamiento de una lesión del parénquima hepático. Es por ello que en la definición de IHEHCA se propone utilizar la combinación de encefalopatía hepática con ictericia.

Además de la encefalopatía hepática, el otro elemento fisiopatológico relacionado con el pronóstico es la disfunción circulatoria, que es el factor que condiciona la aparición de insuficiencia renal (otro elemento de la definición de IHEHCA) y probablemente el fracaso multiorgánico que le sigue.

Desde el punto de vista clínico, este proceso fisiopatológico es más difícil de reconocer, en especial porque algunos factores desencadenantes, como la sepsis, pueden ocasionar directamente encefalopatía metabólica, insuficiencia renal y fracaso multiorgánico. Además, el mismo deterioro de la función hepática favorece la aparición de infecciones<sup>8</sup>. Es por ello que, desde un punto de vista práctico, se ha propuesto que la IHEHCA precise el fracaso de al menos 2 funciones corporales (circulatoria, neurológica, respiratoria, renal, etc.) asociadas a un rápido deterioro de la función hepática, independientemente del factor precipitante.

El deterioro de la función hepática se identifica por la aparición de ictericia y coagulopatía. Si bien hay coincidencias entre diversos autores en que ambos elementos deben estar presentes en la definición, no hay unanimidad en la cifra que se debe emplear. En ausencia de estudios prospectivos que los evalúen, se ha propuesto utilizar en la definición un valor de bilirrubina > 5 mg/dl y de protombina-INR > 1,5. El período que habitualmente se utiliza de forma arbitraria para referirse a una agudización es que sea inferior a 4 semanas; se precisan datos que apoyen esta decisión.

## Causas de agudización

Hay múltiples agentes que pueden ocasionar un deterioro agudo de la función hepática (tabla 2). Su frecuencia depende de la región geográfica. En los países occidentales la etiología más frecuente es el alcohol, mientras que en los países orientales predominan las infecciones por virus hepatotropos.

A pesar de no disponer de datos epidemiológicos, es probable que la hepatitis alcohólica aguda sea la causa más

**Tabla 2** Causas de agudización de la enfermedad hepática crónica

Enfermedades infecciosas del hígado
Virus hepatotropos: virus hepatitis B, E, C, A
Otros virus con afectación hepática (EBV)
Infecciones parasitarias o bacterianas que se extiendan al hígado
Agentes hepatotóxicos
Alcohol
Fármacos
Hierbas medicinales
Exacerbación de una enfermedad hepática crónica
Hepatitis crónica autoinmune
Enfermedad de Wilson
Enfermedades infecciosas en otras localizaciones
Sepsis bacteriana
Situaciones clínicas en las que se deteriora la función hepática
Intervenciones quirúrgicas
Hemorragia por varices esofágicas
Idiopática

frecuente de IHEHCA en España<sup>9</sup>. No obstante, cabe señalar que la mayor parte de los pacientes con hepatitis alcohólica aguda no desarrollarán encefalopatía hepática o síndrome hepatorenal, por lo que no serán catalogados como IHEHCA. El diagnóstico clínico no suele ser difícil, ya que se basa en el consumo enólico importante en la últimas 4 semanas. No obstante, diversos autores recomiendan realizar una confirmación histológica, que suele precisar una biopsia transyugular. El examen histológico puede ser útil para conocer el grado de fibrosis o necrosis subyacente, valorar la contribución relativa si hay diversas etiologías o reconocer etiologías poco frecuentes.

La reactivación de una hepatitis B es una etiología cuya frecuencia va en aumento en relación con la inmigración, ya que es probablemente la principal causa de agudización en Asia, en especial en China. Otra circunstancia importante en la reactivación de la hepatitis B es el empleo de medicación inmunosupresora o quimioterápicos, en especial el tratamiento con rituximab<sup>10</sup>. En pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana debe considerarse la activación de una infección viral durante la fase de reconstitución inmune o el efecto tóxico de la medicación antirretroviral. En pacientes de origen indio deberá tenerse en cuenta la hepatitis E<sup>11</sup>. Los pacientes con hepatitis crónica B o C son más susceptibles de presentar insuficiencia hepática tras la superinfección por hepatitis A<sup>12</sup>, de forma parecida a lo que ocurre en la hepatitis crónica B con la superinfección por hepatitis delta. Otras enfermedades hepáticas crónicas que pueden tener una agudización incluyen la hepatitis autoinmune o la enfermedad de Wilson.

Se conoce mal el papel que pueden tener los fármacos en el desarrollo de IHEHCA, pero es una etiología que conviene evaluar a fondo. Para ello, resulta útil conocer los antecedentes de exposición a fármacos y, con relación a ellos, la evolución de las transaminasas y las fosfatasas alcalinas<sup>13</sup>.

Se han descrito casos de cirrosis hepática criptogénica probablemente secundaria a reacciones idiosincrásicas a fármacos, que se han relacionado con descompensaciones de la cirrosis<sup>14</sup>. Por otra parte, se han hallado indicadores de lesión por paracetamol en pacientes con insuficiencia hepática fulminante de etiología indeterminada<sup>15</sup>. También debe considerarse el efecto de hierbas medicinales.

Las infecciones bacterianas son frecuentes en los pacientes que presentan una IHEHCA, tanto antes de la aparición del síndrome como durante éste. Un ejemplo claro de IHEHCA es el desarrollo de encefalopatía hepática y síndrome hepatorenal después de una peritonitis bacteriana espontánea. Hay una controversia que nace de considerar si la infección ha ocasionado un auténtico deterioro de la función hepática o ha exacerbado la disfunción circulatoria asociada a ésta, y causado directamente la insuficiencia de otros órganos<sup>16</sup>. En ausencia de un mejor conocimiento fisiopatológico, parece razonable considerarla una causa de agudización. La sepsis es un factor precipitante frecuente de encefalopatía hepática e insuficiencia renal en pacientes con cirrosis hepática que presentan ictericia<sup>17</sup>. Esta situación, que cumple los criterios de IHEHCA, puede agravarse con la aparición de fracaso multiorgánico, pero es potencialmente reversible con el tratamiento de la infección.

La hemorragia por varices esofágicas es una forma de descompensación de la cirrosis hepática, por lo que podría haberse considerado un elemento de la IHEHCA. Sin embargo, el cuadro clínico de hemorragia y anemia suele ser fácil de corregir y en la mayoría de pacientes la evolución es buena. La mortalidad viene determinada principalmente por la aparición de infección bacteriana o insuficiencia renal<sup>18</sup>. Estas últimas complicaciones son las que también se asocian a mortalidad en otras situaciones de cirrosis hepática descompensada<sup>19</sup>. Es posible que la hipotensión arterial y la isquemia hepática deterioren la función hepática, a lo que se añade un incremento de la traslocación bacteriana y la sobrecarga de amoníaco.

Las intervenciones quirúrgicas, a pesar de no actuar directamente sobre el hígado, pueden complicarse con la aparición de signos de descompensación. La función hepática previa determinada por la escala de Child-pugh, la duración de la intervención y las complicaciones postoperatorias son factores de riesgo para el desarrollo de IHEHCA<sup>20</sup>.

## Mecanismos fisiopatológicos

La función circulatoria de los pacientes con IHEHCA se caracteriza por una marcada exacerbación de las alteraciones propias de la cirrosis hepática: circulación hiperdinámica, con disminución de las resistencias vasculares en el territorio esplácnico y vasoconstricción renal<sup>21</sup>. Estas alteraciones son similares a las observadas en los pacientes con sepsis<sup>22</sup>. Es probable que la evolución desde una cirrosis hepática a una IHEHCA se deba a la activación de la respuesta inflamatoria sistémica, que se caracteriza por la presencia de fiebre o hipotermia, taquicardia, taquipnea y leucocitosis o leucopenia<sup>8</sup>. Se ha propuesto que una serie de mediadores de la inflamación, a los que se considera responsables de las manifestaciones clínicas del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, sean asimismo los responsables de las alte-

raciones circulatorias. Entre las citocinas proinflamatorias implicadas se incluyen el factor de necrosis tumoral alfa, las interleucinas 1 y 6 y el interferón gamma<sup>23</sup>.

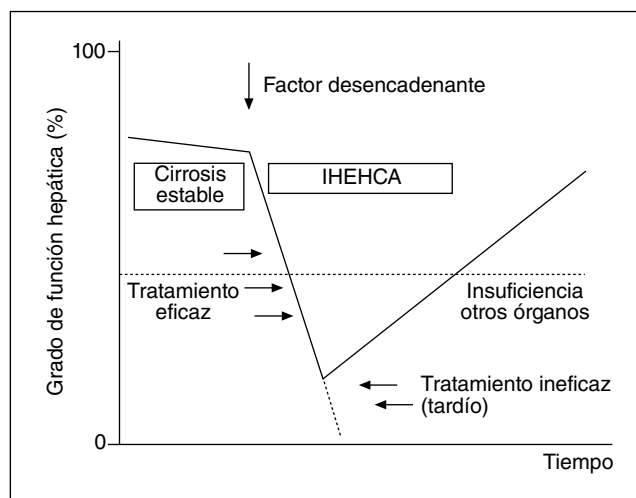
El aumento en la concentración sanguínea de citocinas puede deberse a un incremento en su producción por el efecto de endotoxina<sup>24</sup>, a la generación desde un hígado necrótico y a la disminución del aclaramiento plasmático. Se considera que este incremento en la concentración de citocinas tiene un papel fundamental en la fisiopatología de la IHEHCA. Además de explicar las alteraciones hemodinámicas, podrían tener un efecto directo sobre el sistema nervioso central y sobre el parénquima renal, y conducir a la aparición de encefalopatía hepática<sup>25</sup> e insuficiencia renal<sup>19</sup>, 2 elementos fundamentales en la IHEHCA. El estado inflamatorio y la activación de estrés oxidativo inducen la producción de óxido nítrico (NO), uno de los mediadores más importantes en la aparición de las alteraciones hemodinámicas<sup>26</sup>. Por otra parte, un inhibidor de la sintasa de NO, denominado ADMA (*asymmetric dimetil-arginine*), parece estar implicado en la vasoconstricción intrahepática y en incrementar la resistencia al flujo venoso portal<sup>27</sup>.

A las alteraciones circulatorias se añaden alteraciones en la cascada de la coagulación, debidas a la sepsis y al estado protrombótico originado por la lesión hepática<sup>28</sup>. El depósito de fibrina y la trombosis en la microvasculatura hepática pueden empeorar la función hepática. La activación de células endoteliales y macrófagos en las hepatitis virales induce la generación de fibrina por mecanismos distintos al lipopolisacárido, entre los que se incluye la activación de la protombinasa fgl2<sup>29</sup>. Cabe destacar que, además de un incremento en la acción de citocinas proinflamatorias, se han descrito defectos en la producción de citocinas antiinflamatorias que llevarían a un estado de disonancia inmune<sup>30</sup>.

## Indicadores pronósticos

La IHEHCA es un trastorno asociado a una elevada mortalidad, para la que se precisan indicadores pronósticos que identifiquen precozmente los pacientes en situación de mayor riesgo y que, por lo tanto, se puedan beneficiar de intervenciones terapéuticas. Además, se precisa identificar en qué momento son útiles las medidas de soporte y cuál es el grado de soporte que resulta fútil (fig. 1). Hay 3 elementos de importante valor pronóstico: el grado de insuficiencia hepática, la respuesta al factor desencadenante y la aparición de fracaso en otros órganos. Se dispone de sistemas que evalúan cada uno de estos factores por separado. Sería interesante poder disponer de un único índice que aglutine la información procedente de cada uno de estos elementos, pero por ahora los datos disponibles son de estudios que han evaluado el valor pronóstico de los índices que determinan estos elementos por separado.

Los 2 indicadores que han sido más empleados para medir el grado de insuficiencia hepática son el índice de Child-pugh y el índice MELD (Model for End Stage Liver Disease). El índice de Child-pugh ha demostrado su utilidad pronóstica durante una descompensación al comparar sujetos con valores extremos (p. ej., Child A frente C), pero le falta capacidad discriminativa en pacientes con valores elevados (Child B-C). Ello se debe, probablemente, a que no recoge

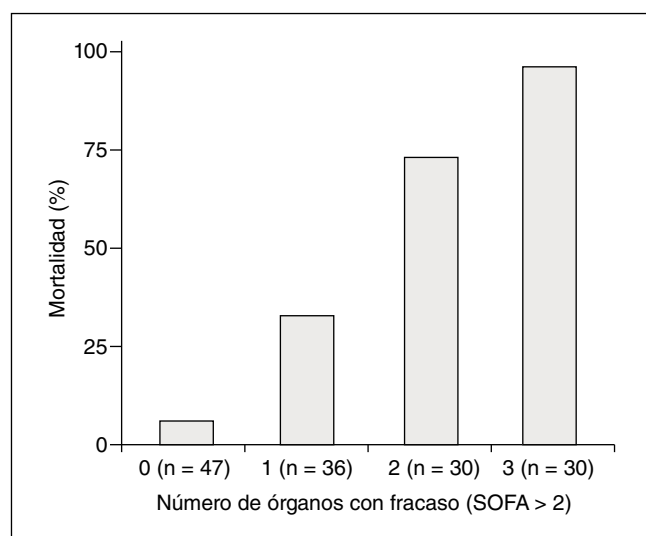


**Figura 1** Modelo fisiopatológico de insuficiencia hepática por una enfermedad hepática crónica agudizada (IHEHCA) en el que la eficacia del tratamiento depende de iniciarlo antes de que se produzca un grado de insuficiencia hepática irreversible.

parámetros del estado hemodinámico, cuya expresión más fácilmente identificable es la insuficiencia renal. El índice de MELD resulta más adecuado para pacientes con IHEHCA, probablemente porque incluye las cifras de creatinina. Además, a diferencia del índice de Child-pugh, que emplea variables categóricas, incluye variables continuas, lo que permite una mejor graduación.

Un análisis sistemático ha demostrado que el índice MELD tiene una buena capacidad para predecir la supervivencia en pacientes con cirrosis hepática descompensada<sup>31</sup>. Asimismo, se ha demostrado una buena capacidad pronóstica en pacientes que presentan los típicos factores precipitantes de IHEHCA, como son la hemorragia variceal, una hepatitis alcohólica aguda o una infección bacteriana<sup>32</sup>. En un estudio que investigó los factores relacionados con mortalidad en pacientes con cirrosis hepática que presentan infección bacteriana distinta de la peritonitis bacteriana espontánea, se observó que el único factor presente en el momento del diagnóstico que estaba asociado de forma independiente con la supervivencia fue el valor del índice de MELD<sup>32</sup>. Asimismo, se ha observado que el índice MELD es útil en establecer el pronóstico en pacientes con cirrosis hepática sometidos a una intervención quirúrgica, tanto abdominal como extraabdominal<sup>33</sup>.

La respuesta del paciente al factor desencadenante parece ser un factor importante en la gravedad de la IHEHCA. Entre pacientes con cirrosis hepática que están hospitalizados es frecuente la presencia de signos de respuesta inflamatoria sistémica, habitualmente con relación a una infección bacteriana<sup>34</sup>. Cabe destacar que en un número importante de pacientes no es posible confirmar la presencia de infección. Ello se puede deber a que la infección sea subclínica<sup>35</sup> o a que la respuesta inflamatoria se induzca en el propio tejido hepático lesionado<sup>8</sup>. En un estudio realizado en Italia, en el que aproximadamente una cuarta parte de los pacientes presentaba signos de respuesta inflamato-



**Figura 2** Relación entre la mortalidad hospitalaria y el número de órganos con fracaso de acuerdo con la puntuación de SOFA<sup>38</sup>.

ria sistémica, se observó una relación entre éstos y el valor del índice MELD con la supervivencia<sup>36</sup>. La mortalidad hospitalaria fue 0 para los pacientes sin signos de respuesta inflamatoria y MELD < 18, mientras que alcanzó el 43% cuando presentaban signos inflamatorios y MELD > 18. Unos resultados similares se obtuvieron en un estudio multicéntrico francés en el que se investigó a 83 pacientes con cirrosis hepática e insuficiencia renal, y en el que la presencia de respuesta inflamatoria sistémica duplicó la mortalidad hospitalaria del 33 al 68%<sup>19</sup>.

En pacientes que cumplen los criterios de IHEHCA el desarrollo de insuficiencia multiorgánica es el factor pronóstico más importante. Estudios realizados en pacientes con cirrosis hepática que ingresan en unidades de cuidados intensivos han mostrado que las escalas pronósticas genéricas (APACHE II, APACHE III, SOFA) son superiores a las específicas de enfermedad hepática (Child-pugh, MELD)<sup>37</sup>. Además, los modelos que se basan en la presencia de disfunción de determinados órganos (SOFA) parecen determinar mejor el pronóstico que los que se basan en la gravedad de la alteración de un sistema (APACHE). En este sentido, resulta útil la relación que se ha observado entre el número de órganos que fracasan y la mortalidad hospitalaria. El índice SOFA evalúa la presencia de insuficiencia en 6 órganos (respiratorio, coagulación, cardiovascular, neurológico, renal y hepático) y gradúa la gravedad del fracaso de 0 a 4 puntos. De acuerdo con los resultados del índice SOFA, un estudio ha observado una buena relación entre la mortalidad hospitalaria y el número de órganos con signos de fracaso ( $\geq 3$  puntos) en el momento de ingreso en cuidados intensivos<sup>38</sup>. De acuerdo con estos datos (fig. 2), parece razonable realizar medidas de soporte intensivo que puedan afectar hasta 2 órganos (p. ej., fármacos inotrópicos y soporte ventilatorio), pero parece fútil añadir el soporte de un tercer órgano (p. ej., añadir a lo previo diálisis). Los resultados preliminares de un estudio realizado en Francia con 377 pacientes

consecutivos ingresados en una unidad de cuidados intensivos parecen corroborar estos datos<sup>39</sup>. La mortalidad se relacionó con el número de órganos que precisaban soporte: para 1 órgano, 6%; para 2, 77%, y para 3, 96%.

## Tratamiento del factor desencadenante

El tratamiento de la IHEHCA debería incluir medidas dirigidas al episodio que ha desencadenado la agudización. Sin embargo, hay pocas medidas que hayan demostrado su eficacia. En pacientes con hepatitis alcohólica aguda que muestran criterios de gravedad se recomienda administrar corticoides, a pesar de que su uso es controvertido<sup>40</sup>. El análisis más reciente ha demostrado una mejoría de la mortalidad a 1 mes en pacientes con una función discriminante de Maddrey  $\geq 32$ <sup>41</sup>. Sin embargo, hay dudas acerca de los beneficios a más largo plazo. En los pacientes en los que no disminuye la bilirrubina tras 1 semana de tratamiento (algo que ocurre en el 40% de los pacientes), es preferible suspender los esteroides.

En los pacientes que presentan una IHEHCA secundaria a una reactivación de la hepatitis B se recomienda administrar tratamiento antiviral. Se ha demostrado mejoría con diversos fármacos; parece recomendable emplear aquellos con mayor potencia antiviral y menor posibilidad de generar resistencias, como entecavir o tenofovir<sup>42</sup>.

## Tratamiento de la insuficiencia hepática por enfermedad hepática crónica agudizada

En los pacientes que presentan IHEHCA se debe instaurar una serie de medidas terapéuticas generales y proceder a un elevado grado de monitorización. Es necesario identificar las diferentes complicaciones para la instauración de las diversas medidas correctivas de una forma precoz y dar soporte intensivo, en especial en pacientes que son candidatos a trasplante hepático. El tratamiento debería permitir que los pacientes en lista de espera llegasen al trasplante en una situación con suficiente garantía de éxito; durante la espera debería procederse a actualizar el índice MELD para aumentar la prioridad del paciente. En los pacientes que son candidatos pero no están en lista de espera, debería procederse a una rápida evaluación, de manera similar a como se hace para la insuficiencia hepática fulminante; de todos modos, la decisión de proceder a un trasplante hepático de forma priorizada es controvertida<sup>40</sup>.

Las medidas generales que deben instaurarse incluyen:

- Medidas nutricionales. Se debe asegurar un aporte calórico superior a 30 kcal/día. En pacientes que reciben una dieta hospitalaria es preciso realizar una monitorización de la ingesta. Es frecuente que los pacientes reduzcan la ingesta con relación a varios factores, como la anorexia, la realización de pruebas complementarias o las características de la dieta hospitalaria. La disminución del aporte calórico en estas circunstancias se asocia a una mayor mortalidad<sup>43</sup>. Es por ello que puede ser preciso iniciar una nutrición artificial, pudiéndose usar preparados enterales administrados por vía oral y, en caso necesario, por sonda

nasogástrica. Siempre que se pueda se evitará la vía parenteral<sup>44</sup>. No hay motivos para disminuir el aporte proteico, incluso en presencia de encefalopatía hepática<sup>45</sup>. En pacientes con enfermedad hepática alcohólica, la administración de menos de 50 g de proteínas al día se asocia a una mayor mortalidad<sup>46</sup>. Es recomendable añadir suplementos vitamínicos y, sobre todo, en pacientes alcohólicos asegurar el aporte de tiamina<sup>47</sup>.

- Búsqueda y tratamiento de las infecciones. Se ha demostrado que el éxito del tratamiento del shock séptico requiere iniciar de forma precoz el tratamiento de las infecciones. Para ello, es útil realizar una búsqueda sistemática con la realización de cultivos<sup>48</sup>. Ante la menor sospecha clínica se recomienda iniciar tratamiento antibiótico de amplio espectro que se adecuará a las características microbiológicas de cada centro. Una vez identificado el germen responsable se procederá a modificar el antibiótico. Se ha demostrado que una actitud proactiva durante las primeras 6 h del inicio de un shock séptico, durante las cuales se colocan catéteres centrales y se busca normalizar una serie de parámetros hemodinámicos y de oxigenación, resulta en una mejor supervivencia<sup>49</sup>.
- Evitar la sobrecarga de volumen y tratar la ascitis. Se debe hacer un empleo juicioso de sueros intravenosos (i.v.) y hacer una restricción de sodio (< 100 mmol/día) porque es frecuente la presencia de un tercer espacio (ascitis, edemas) y en esta situación no es rara la aparición de edema pulmonar. El tratamiento con diuréticos deberá ajustarse a la presión venosa central, para evitar una hipovolemia relativa que induzca insuficiencia renal. Asimismo, los diuréticos pueden precipitar o agravar la encefalopatía, por lo que en presencia de ascitis es preferible proceder a paracentesis y administrar albúmina para evitar la disfunción circulatoria posparacentesis.
- Prevenir y tratar la insuficiencia renal. Para prevenir la insuficiencia renal se debe evitar la hipovolemia y administrar albúmina i.v. en caso de peritonitis bacteriana espontánea. Si aparece un síndrome hepatorenal se emplearán vasoconstrictores (terlipresina) junto con albúmina<sup>50</sup>. Si se decide instaurar medidas de depuración renal, muchos autores prefieren emplear sistemas continuos e intensivos (hemofiltración 35 ml/kg/día); sin embargo, no hay datos suficientes para apoyarlo.
- Dar soporte intensivo de los diferentes órganos que fracasan. Deberá iniciarse soporte intensivo conforme aparezca disfunción hemodinámica o respiratoria. No obstante, parece razonable limitar el esfuerzo terapéutico cuando, como se ha indicado previamente, el número de órganos que fracasan es 3 o superior, porque ello se asocia a una mortalidad cercana al 100%. Las estrategias de soporte ventilatorio que se asocian a menor barotrauma son las que emplean volúmenes y presiones teleinspiratorios bajos. Un aspecto que ha cobrado interés en los últimos años es la existencia de insuficiencia adrenal, que puede estar presente en más de la mitad de los pacientes con cirrosis hepática avanzada (Child B-C). En caso de hipotensión refractaria, parece recomendable determinar la función adrenal y añadir tratamiento con glucocorticoides si ésta está alterada<sup>51</sup>.

## Sistemas de soporte hepático artificial

Desde hace varios años se considera que los pacientes con IHEHCA son los que más se podrían beneficiar de los sistemas de soporte hepático artificial. De forma ideal, estos sistemas deberían mejorar la función sintética, mejorar las alteraciones hemodinámicas y eliminar sustancias tóxicas, como el amoníaco. En el caso de los sistemas bioartificiales, debería asegurarse que no son fuente de infecciones virales. Los sistemas de soporte hepático artificial podrían utilizarse como “puente” al trasplante o para esperar la mejoría de la función hepática de los que no son candidatos. Un aspecto crítico es el momento en el que debe iniciarse el tratamiento. Para ello resultaría muy útil disponer de indicadores pronósticos que identificasen a los pacientes que pueden progresar a una situación irreversible antes de que se produzca el daño. En la actualidad, no se dispone de un sistema de soporte hepático ideal, pero hay varios en investigación.

Los sistemas de diálisis con albúmina (por ejemplo MARS, Prometheus) permiten eliminar sustancias ligadas a la albúmina que están presentes en la sangre de los pacientes con insuficiencia hepática, como bilirrubina, ácidos biliares, ácidos grasos de cadena media o metabolitos de los aminoácidos. Además, se ha propuesto que la diálisis de albúmina es capaz de eliminar citocinas y lipopolisacáridos, por lo que podrían explicar la mejoría observada en parámetros hemodinámicos<sup>52</sup>.

El efecto beneficioso mejor documentado con los sistemas de soporte hepático artificial es la mejoría de la encefalopatía hepática. Un estudio aleatorizado que comparó el tratamiento con MARS frente al tratamiento médico estándar en un grupo de pacientes con cirrosis hepática y encefalopatía hepática grado III-IV, demostró una mejoría más rápida de la encefalopatía en los pacientes sometidos a MARS<sup>17</sup>. Cabe destacar que el análisis de las características de los pacientes incluidos en el estudio sugiere que un número importante de éstos presentaba una IHEHCA. En este sentido, aunque los datos de supervivencia son más limitados, los resultados de un metaanálisis realizado por la Cochrane en pacientes con insuficiencia hepática fulminante o IHEHCA (14 estudios, 588 pacientes) observaron un efecto positivo sobre la supervivencia en la IHEHCA, mientras que este efecto no se observó en pacientes con insuficiencia hepática fulminante<sup>53</sup>. Aunque el estudio concluyó que los datos eran insuficientes para emitir una recomendación, sus resultados sentaron las bases para centrar los estudios en pacientes con IHEHCA. En los últimos años se han realizado 2 estudios amplios con el sistema MARS y el sistema Prometheus, cuyos resultados se esperan muy próximamente. Asimismo, se ha iniciado otro estudio con el sistema bioartificial ELAD, en este caso, a diferencia de estudios previos, dirigido a mejorar la supervivencia de pacientes con IHEHCA.

## Futuro

Para avanzar en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con cirrosis hepática que presentan una agudización grave, es necesario disponer de unos criterios diagnósticos de IHEHCA que sean aceptados de forma universal. En este

sentido, hay una iniciativa europea dirigida a recoger datos que permitan establecer una definición. Es necesario que los sistemas pronósticos identifiquen los pacientes que van a progresar a una situación irreversible antes que ésta se produzca, para lo que se ha depositado esperanza en diversos biomarcadores. Es posible que los tratamientos dirigidos a corregir el trastorno fisiopatológico subyacente, en especial la activación de la cascada inflamatoria, mejoren el curso de la IHEHCA. El tratamiento con proteína C activada, un fármaco que ha mejorado la supervivencia a 1 mes en pacientes con sepsis grave, podría frenar el desarrollo de un fracaso multiorgánico. No obstante cabe ser prudente, porque algunas iniciativas dirigidas a modificar la respuesta inflamatoria han tenido un resultado contrario al esperado<sup>54</sup>. Es por ello que sería deseable disponer de modelos experimentales que permitiesen realizar ensayos terapéuticos antes de iniciarlos en pacientes. Por otro lado, se están desarrollando nuevas mejoras en los sistemas de soporte hepático artificial que se cree mejorarán la eficacia de los actualmente disponibles.

## Financiación

CIBEREHD está financiado por el Instituto de Salud Carlos III.

## Bibliografía

- Stadlbauer V, Davies NA, Sen S, Jalan R. Artificial liver support systems in the management of complications of cirrhosis. *Semin Liver Dis.* 2008;28:96-109.
- Sarin SK, Kumar A, Almeida JA, Chawla YK, Fan ST, Garg H, et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the study of the liver (APASL). *Hepatol Int.* 2009;3:269-82.
- Jalan R, Williams R. Acute-on-chronic liver failure: pathophysiological basis of therapeutic options. *Blood Purif.* 2002;20:252-61.
- Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology.* 2001;33:464-70.
- Castells A, Salmerón JM, Navasa M, Rimola A, Saló J, Andreu H, et al. Liver transplantation for acute liver failure: analysis of applicability. *Gastroenterology.* 1993;105:532-8.
- Polson J, Lee WM. AASLD position paper: the management of acute liver failure. *Hepatology.* 2005;41:1179-97.
- Boixadera H, Tomasello A, Quiroga S, Córdoba J, Pérez M, Segarra A. Successful embolization of a spontaneous mesocaval shunt using the amplatzer vascular plug II. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2009. [Epub ahead of print].
- Malik R, Mookerjee RP, Jalan R. Infection and inflammation in liver failure: two sides of the same coin. *J Hepatol.* 2009;51:426-9.
- Rincón D, Lo IO, Ripoll C, Gómez-Camarero J, Salcedo M, Catalina MV, et al. Prognostic value of hepatic venous pressure gradient for in-hospital mortality of patients with severe acute alcoholic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25:841-8.
- Sánchez MJ, Buti M, Homs M, Palacios A, Rodríguez-Frías F, Esteban R. Successful use of entecavir for a severe case of reactivation of hepatitis B virus following polychemotherapy containing rituximab. *J Hepatol.* 2009;51:1091-6.
- Radha KY, Saraswat VA, Das K, Himanshu G, Yachha SK, Aggarwal R, et al. Clinical features and predictors of outcome in acute hepatitis A and hepatitis E virus hepatitis on cirrhosis. *Liver Int.* 2009;29:392-8.
- Vento S, Garofano T, Renzini C, Cainelli F, Casali F, Ghironzi G, et al. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med.* 1998;338:286-90.
- Verma S, Kaplowitz N. Diagnosis, management and prevention of drug-induced liver injury. *Gut.* 2009;58:1555-64.
- Bjornsson E, Davidsdottir L. The long-term follow-up after idiosyncratic drug-induced liver injury with jaundice. *J Hepatol.* 2009;50:511-7.
- James LP, Alonso EM, Hynan LS, Hinson JA, Davern TJ, Lee WM, et al. Detection of acetaminophen protein adducts in children with acute liver failure of indeterminate cause. *Pediatrics.* 2006;118:e676-81.
- Gustot T, Durand F, Lebrec D, Vincent JL, Moreau R. Severe sepsis in cirrhosis. *Hepatology.* 2009;50:2022-33.
- Hassanein TI, Tofteng F, Brown RS Jr, McGuire B, Lynch P, Mehta R, et al. Randomized controlled study of extracorporeal albumin dialysis for hepatic encephalopathy in advanced cirrhosis. *Hepatology.* 2007;46:1853-62.
- Augustin S, Muntaner L, Altamirano JT, González A, Saperas E, Dot J, et al. Predicting early mortality after acute variceal hemorrhage based on classification and regression tree analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7:1347-54.
- Thabut D, Massard J, Gangloff A, Carbonell N, Francoz C, Nguyen-Khac E, et al. Model for end-stage liver disease score and systemic inflammatory response are major prognostic factors in patients with cirrhosis and acute functional renal failure. *Hepatology.* 2007;46:1872-82.
- Del Olmo JA, Flor-Lorente B, Flor-Civera B, Rodríguez F, Serra MA, Escudero A, et al. Risk factors for nonhepatic surgery in patients with cirrhosis. *World J Surg.* 2003;27:647-52.
- Arroyo V, Jiménez W. Complications of cirrhosis. II. Renal and circulatory dysfunction. Lights and shadows in an important clinical problem. *J Hepatol.* 2000;32:157-70.
- Russell JA. Management of sepsis. *N Engl J Med.* 2006;355:1699-713.
- Stadlbauer V, Krisper P, Aigner R, Haditsch B, Jung A, Lackner C, et al. Effect of extracorporeal liver support by MARS and Prometheus on serum cytokines in acute-on-chronic liver failure. *Crit Care.* 2006;10:R169.
- Albillos A, De la Hera A, González M, Moya JL, Calleja JL, Monserrat J, et al. Increased lipopolysaccharide binding protein in cirrhotic patients with marked immune and hemodynamic derangement. *Hepatology.* 2003;37:208-17.
- Blei AT. Infection, inflammation and hepatic encephalopathy, synergism redefined. *J Hepatol.* 2004;40:327-30.
- Groszmann RJ. Hyperdynamic circulation of liver disease 40 years later: pathophysiology and clinical consequences. *Hepatology.* 1994;20:1359-63.
- Mookerjee RP, Malaki M, Davies NA, Hodges SJ, Dalton RN, Turner C, et al. Increasing dimethylarginine levels are associated with adverse clinical outcome in severe alcoholic hepatitis. *Hepatology.* 2007;45:62-71.
- Plessier A, Denninger MH, Consigny Y, Pessione F, Francoz C, Durand F, et al. Coagulation disorders in patients with cirrhosis and severe sepsis. *Liver Int.* 2003;23:440-8.
- Marsden PA, Ning Q, Fung LS, Luo X, Chen Y, Mendicino M, et al. The Fgl2/fibroleukin prothrombinase contributes to immunologically mediated thrombosis in experimental and human viral hepatitis. *J Clin Invest.* 2003;112:58-66.
- Bone RC. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Ann Intern Med.* 1996;125:680-7.

31. D'Amico G, García-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol.* 2006;44:217-31.
32. Terra C, Guevara M, Torre A, Gilabert R, Fernández J, Martín-Llahi M, et al. Renal failure in patients with cirrhosis and sepsis unrelated to spontaneous bacterial peritonitis: value of MELD score. *Gastroenterology.* 2005;129:1944-53.
33. Northup PG, Wanamaker RC, Lee VD, Adams RB, Berg CL. Model for End-Stage Liver Disease (MELD) predicts nontransplant surgical mortality in patients with cirrhosis. *Ann Surg.* 2005;242:244-51.
34. Navasa M, Follo A, Filella X, Jiménez W, Francitorra A, Planas R, et al. Tumor necrosis factor and interleukin-6 in spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: relationship with the development of renal impairment and mortality. *Hepatology.* 1998;27:1227-32.
35. Francés R, Zapater P, González-Navajas JM, Muñoz C, Cano R, Moreu R, et al. Bacterial DNA in patients with cirrhosis and noninfected ascites mimics the soluble immune response established in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology.* 2008;47:978-85.
36. Cazzaniga M, Dionigi E, Gobbo G, Fioretti A, Monti V, Salerno F. The systemic inflammatory response syndrome in cirrhotic patients: relationship with their in-hospital outcome. *J Hepatol.* 2009;51:475-82.
37. Cholongitas E, Senzolo M, Patch D, Shaw S, Hui C, Burroughs AK. Review article: scoring systems for assessing prognosis in critically ill adult cirrhotics. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24:453-64.
38. Wehler M, Kokoska J, Reulbach U, Hahn EG, Strauss R. Short-term prognosis in critically ill patients with cirrhosis assessed by prognostic scoring systems. *Hepatology.* 2001;34:255-61.
39. Saliba F, Levesque E, Ichaï P, Habbouchi H, Antonini TM, Duclos-Valle JC, et al. MELD, MELD-NA, Child-Pugh and ICU scores in predicting outcome of cirrhotic patients admitted for an acute severe decompensation: results of a recent cohort of 377 patients. *Hepatology.* 2009;50:400A.
40. Lucey MR, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic hepatitis. *N Engl J Med.* 2009;360:2758-69.
41. Mathurin P, Mendenhall CL, Carithers RL Jr, Ramond MJ, Maddrey WC, Garstide P, et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis (AH): individual data analysis of the last three randomized placebo controlled double blind trials of corticosteroids in severe AH. *J Hepatol.* 2002;36:480-7.
42. Liang R. How I treat and monitor viral hepatitis B infection in patients receiving intensive immunosuppressive therapies or undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 2009;113:3147-53.
43. Cabré E, González-Huix F, Abad-Lacruz A, Esteve M, Acero D, Fernández-Baneres F, et al. Effect of a total enteral nutrition on the short-term outcome of severely malnourished cirrhotics. *Gastroenterology.* 1990;98:715-20.
44. Plauth M, Cabré E, Riggio O, Assis-Camilo M, Pirlich M, Kondrup J, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: liver disease. *Clin Nutr.* 2006;25:285-94.
45. Córdoba J, López-Hellín J, Planas M, Sabin P, Sanpedro F, Castro F, et al. Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study. *J Hepatol.* 2004;41:38-43.
46. Kondrup J, Muller MJ. Energy and protein requirements of patients with chronic liver disease. *J Hepatol.* 1997;27:239-47.
47. Kriol JJ, Butterworth RF. Diencephalic and cerebellar pathology in alcoholic and nonalcoholic patients with end-stage liver disease. *Hepatology.* 1997;26:837-41.
48. Tandon P, García-Tsao G. Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis. *Semin Liver Dis.* 2008;28:26-42.
49. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001;345:1368-77.
50. Gines P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med.* 2009;361:1279-90.
51. Fernández J, Escorsell A, Zabalza M, Felipe V, Navasa M, Mas A, et al. Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis and septic shock: effect of treatment with hydrocortisone on survival. *Hepatology.* 2006;44:1288-95.
52. Karvellas CJ, Gibney N, Kutsogiannis D, Wendon J, Bain VG. Bench-to bedside review: current evidence for extracorporeal albumin dialysis systems in liver failure. *Crit Care.* 2007;11:215.
53. Liu JP, Gluud LL, Als-Nielsen B, Gluud C. Artificial and bioartificial support systems for liver failure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;CD003628.
54. Naveau S, Chollet-Martin S, Dharancy S, Mathurin P, Jouet P, Piquet MA, et al. A double-blind randomized controlled trial of infliximab associated with prednisolone in acute alcoholic hepatitis. *Hepatology.* 2004;39:1390-7.