



Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



XXXIV CONGRESO ANUAL DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA PARA EL ESTUDIO DEL HÍGADO

Tratamiento de la insuficiencia hepática avanzada en lista de espera

E. Fraga Rivas*, P. Barrera Baena y M. de la Mata García

Unidad de Trasplante Hepático, Unidad Clínica de Aparato Digestivo, Hospital Reina Sofía, Córdoba, España

Introducción

La historia natural de la enfermedad hepática terminal pasa por una fase inicial denominada *compensada*, habitualmente asintomática, hasta llegar a otra de evolución rápida y progresiva, denominada *cirrosis descompensada*, caracterizada por la aparición de complicaciones derivadas de la hipertensión portal (ascitis, hemorragia varicosa, peritonitis bacteriana espontánea, síndrome hepatorenal y encefalopatía hepática) y/o alteración grave de los parámetros de función hepática. El paso de una fase a la otra se produce en el 5-7% de casos cada año. La mediana de supervivencia de los pacientes con cirrosis compensada es superior a los 12 años, mientras que la de los cirróticos descompensados se sitúa en torno a los 2 años. La aparición de ascitis, con o sin varices esofágicas, conlleva una tasa anual de mortalidad del 20%. La causa de fallecimiento más frecuente en los cirróticos descompensados es la insuficiencia hepática (incluidos el síndrome hepatorenal y la sepsis), seguida de la hemorragia varicosa y el carcinoma hepatocelular (CHC). El grado de insuficiencia hepática determinado por la clasificación de Child-Pugh y la edad son los parámetros pronósticos más relevantes en la predicción de fallecimiento de estos pacientes¹. Se considera que un paciente cumple criterios mínimos para poder ser incluido en una lista de trasplante cuando presenta una puntuación

de Child-Pugh superior a B-7 o descompensaciones hepáticas, si bien los pacientes en lista de espera de trasplante hepático presentan habitualmente un grado avanzado de insuficiencia hepática. El trasplante hepático modificará de manera significativa las posibilidades de supervivencia de estos enfermos. La vigilancia estrecha de estos pacientes durante su permanencia en lista de trasplante, la detección temprana de las descompensaciones y su correcto tratamiento aumentarán las posibilidades de éxito del trasplante². Se consideran trasplantes hepáticos «de alto riesgo» —y con menor supervivencia postrasplante— los pacientes con CHC, cirrosis causada por el virus de la hepatitis C (VHC), retrasplantes, receptores de mayor edad, insuficiencia hepática avanzada, necesidad de hospitalización/unidad de cuidados intensivos (UCI) pretrasplante, disfunción renal, diabetes mellitus e hipertensión portopulmonar³. Aunque en el éxito del trasplante hepático influyen factores de la intervención quirúrgica y el donante hepático que no son previsibles ni controlables, los factores de mal pronóstico dependientes del receptor que sistemáticamente se detectan como trascendentes son la edad avanzada, la necesidad de hospitalización/UCI/intubación pretrasplante, el grado de disfunción hepática, la disfunción renal y la necesidad de retrasplante. La puntuación MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*), tanto por su valor diagnóstico (grado de alteración de la función hepática) como pronóstico (mortalidad a corto plazo), se ha constituido en el parámetro escogido para gestionar la prioridad de los pacientes incluidos en la lista para el acceso al trasplante. A

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: hepatoh.hrs.sspa@juntadeandalucia.es (E. Fraga Rivas).

continuación se revisarán los aspectos más relevantes que cabe considerar en el tratamiento de estos pacientes durante su estancia en la lista de espera para trasplante.

Tratamiento de las complicaciones de la cirrosis

Ascitis

Es la complicación más frecuente en los pacientes cirróticos y se asocia con una supervivencia de sólo el 30-40% a los 5 años. El líquido ascítico debe ser estudiado siempre en su primera aparición, aunque se conozca que acontece en un paciente con cirrosis conocida. Su estudio incluirá una ecografía abdominal y una paracentesis diagnóstica, en la que se extraerán muestras para la determinación de la celularidad, la concentración de proteínas totales y albúmina, y el cultivo en frascos de hemocultivos. Un gradiente de albúmina (diferencia entre la cifra de albúmina sérica y la del líquido ascítico) superior a 1,1 g/dl determinará que la ascitis es secundaria a hipertensión portal. El ingreso de un paciente cirrótico con ascitis, la sospecha clínica de infección del líquido ascítico y el deterioro clínico brusco de un paciente cirrótico por infección, dolor abdominal, encefalopatía o hemorragia digestiva son otras razones para indicar una paracentesis diagnóstica (tabla I). La ascitis se clasifica clínicamente en tres grados:

- Grado 1: ascitis escasa que sólo se detecta con el estudio ecográfico.
- Grado 2: ascitis moderada y detectable con una exploración abdominal detallada.
- Grado 3: ascitis avanzada que produce distensión abdominal evidente, a veces a tensión.

El tratamiento de la ascitis tiene como pilar fundamental la supresión de la sal en la dieta. No suele precisar otras medidas si se trata de una ascitis grado 1 y se deben añadir diuréticos si es de grado 2. La combinación de espironolactona o amilorida con un diurético de asa como furosemida o torasemida suele ser la elección inicial. Su objetivo es rebajar el peso en torno a 0,5 kg diarios si no hay edema maleolar y hasta 1 kg diario si lo hay, hasta hacer desaparecer la ascitis. Cuando la ascitis es de grado 3, los diuréticos en altas dosis suelen ser insuficientes. Es necesario realizar paracentesis evacuadoras con infusión de expansores plasmáticos para evitar la disfunción circulatoria posparacentesis (expansores artificiales como dextrano 70, poligelina o suero salino si el volumen de ascitis evacuada es inferior a 5 l y albúmina en dosis de 8 g por litro de ascitis evacuada si es superior a los 5 l). Se denomina *ascitis refractaria* cuando no hay respuesta a los diuréticos en dosis máximas (400 mg/día de espironolactona + 160 mg/día de furosemida) o el empleo de éstos no es posible por la aparición de efectos secundarios como hiperpotasemia, hiponatremia, insuficiencia renal o encefalopatía hepática. Aparece en el 5-10% de los cirróticos con ascitis y de-

TABLA I Indicaciones de la paracentesis diagnóstica y tratamiento de la ascitis en sus diferentes grados

Indicaciones de la paracentesis diagnóstica

Todo cirrótico con ascitis que ingresa en el hospital

Sospecha clínica de peritonitis bacteriana espontánea

Deterioro clínico no explicado: fiebre, dolor abdominal, hemorragia digestiva, encefalopatía hepática, hipotensión

Tipo de ascitis	Tratamiento
Grado 1	Dieta baja en sodio (< 90 mEq/día o <2 g de sal/día) No precisan diuréticos
Grado 2	Dieta baja en sodio Espironolactona: 50-200 mg/día vía oral o Amilorida: 5-10 mg/día vía oral ± Furosemida 20-40 mg/día vía oral
Grado 3	Paracentesis evacuadora con: Expansores plasmáticos i.v. si < 5 l Albúmina i.v. si > 5 l Dieta sin sal y diuréticos
Ascitis refractaria	Paracentesis evacuadora inicial con albúmina i.v. (8 g por cada litro de ascitis evacuada) Dieta sin sodio, diuréticos, restricción hídrica Paracentesis evacuadoras a demanda Derivación transyugular portosistémica intrahepática (TIPS) si no hay buena respuesta

Tomada de Cardenas et al² y Ginés et al⁴.

berá tratarse con paracentesis evacuadoras periódicas o con la colocación de una derivación transyugular portosistémica intrahepática (DPPI o TIPS). El TIPS suele reservarse para pacientes con función hepática relativamente conservada (clase A-B de Child) y sin encefalopatía hepática y en los que las paracentesis evacuadoras son difíciles (ascitis tabicada) o excesivamente frecuentes (tabla I). La aparición de ascitis debe hacer considerar la necesidad de evaluación de trasplante hepático⁴.

Hiponatremia dilucional o hipervolémica

Se define como la concentración sérica de sodio < 130 mEq/l en pacientes con cirrosis y ascitis que no estén deshidratados. Su incidencia en pacientes cirróticos con ascitis es del 14% al año y del 37% a los 5 años, y su prevalencia llega a la tercera parte de los cirróticos ingresados con ascitis. Aparece por la hipersecreción no osmótica de arginina vasopresina en respuesta a la disminución de volumen circulante efectivo por la vasodilatación esplácnica. Su efecto final es la alteración de la capacidad renal de excretar agua libre. Las manifestaciones clínicas van desde la ausencia de síntomas y los trastornos neurológicos inespecíficos (letargia, náuseas, anorexia) hasta las convulsiones y el coma, que a veces son difíciles de distinguir de la encefalopatía hepática⁵. La importancia de la hiponatremia, más allá de sus síntomas, reside en que es un importante factor pronóstico de mortalidad y complicaciones en los pacientes cirróticos, en los pacientes en lista de trasplante e incluso para el postrasplante inmediato. Recientemente se ha publicado un trabajo en el que la capacidad predictiva de la hiponatremia era capaz de modificar el MELD y, en combinación con él, mejorar la predicción de supervivencia de los pacientes en lista de trasplante⁶. El tratamiento estándar de la hiponatremia comienza con la restricción de líquidos hasta un máximo de 1-1,5 l diarios, aunque la eficacia de este tratamiento es muy limitada. Tampoco es útil la administración de suero salino hipertónico, pues provoca secundariamente aumento de la ascitis y los edemas. En los últimos años se ha ensayado el tratamiento con *vaptanes*, fármacos de administración oral que bloquean de manera selectiva los receptores V2 de la arginina vasopresina en las células de los túbulos colectores renales. Los túbulos se vuelven entonces impermeables a la reabsorción de agua, produciendo una orina hiposmolar al aumentar la eliminación de agua libre de solutos. Aunque todavía no se ha aprobado ninguno de estos fármacos, lixivaptán y satavaptán han sido estudiados en ensayos de fase III en cirróticos y logran normalizar la natremia en el 27-54% de los pacientes a corto y largo plazo, si bien no se conocen exhaustivamente los posibles efectos secundarios de estos tratamientos⁷.

Insuficiencia renal y síndrome hepatorenal

La insuficiencia renal aguda aparece en el 20% de los enfermos cirróticos hospitalizados y es, aisladamente, el factor predictivo de supervivencia postrasplante más consistente. La creatinina sérica subestima el grado de disfunción renal en la cirrosis, debido a la reducción de la masa muscular que presentan estos enfermos. Recientemente se ha definido con mayor precisión la insuficiencia renal aguda (*acute kidney injury* [AKI]) y se han establecido sus diferentes grados (tabla II). Esta nueva clasificación se sustenta tanto en el valor absoluto como en la variación de la cifra de creatinina, para acomodarse a las variaciones relacionadas con diferencias de edad, sexo e índice de masa corporal. Se basa en la determinación de 2 cifras de creatinina separadas por 48 h y la medición de la diuresis. En los enfermos cirróticos hospitalizados la mayoría de casos de AKI es prerrenal (68%); un 32% es intrarrenal o parenquimatosa y sólo el 1% es posrenal u obstructivo. Las dos terceras partes de los prerrenales son hipovolémicos (secundarios a hemorragia digestiva, uso de diuréticos o diarrea por el empleo de laxantes osmóticos) y el otro tercio se lo reparten el síndrome hepatorenal (SHR) de tipo 1 (25%) y de tipo 2 (9%)⁸. El SHR es un tipo de AKI particular que aparece en el 10% de los cirróticos descompensados. Es un síndrome potencialmente reversible que aparece en pacientes con cirrosis, ascitis e insuficiencia hepática, así como fallo hepático agudo y hepatitis alcohólica, y se caracteriza por deterioro de la función renal, alteraciones en la función cardiovascular e hiperactividad del sistema nervioso simpático y del sistema renina-angiotensina. La intensa vasoconstricción renal en respuesta a la vasodilatación esplácnica termina provocando descensos del filtrado glomerular renal⁹. Sus criterios diagnósticos, recientemente actualizados, aparecen en la tabla II. Hay 2 tipos de SHR:

- **SHR tipo 1.** Definido por la duplicación de la cifra de creatinina sérica inicial a valores mayores de 2,5 mg/dl en menos de 2 semanas (AKI grado 2). Habitualmente aparece provocado por un factor precipitante: infecciones bacterianas (como la peritonitis bacteriana espontánea [PBE]), hepatitis alcohólica, sangrado gastrointestinal o paracentesis evacuadoras sin administración de albúmina. Si no se trata efectivamente, conduce a la muerte en el plazo de 2 semanas.
- **SHR tipo 2.** Caracterizado por una insuficiencia renal moderada (cifras de creatinina de 1,5-2,5 mg/dl) con un curso progresivo y lento. Puede ocurrir espontáneamente, aunque con frecuencia se asocia con la ascitis refractaria. La mediana de supervivencia de estos pacientes es de 4-6 meses.

TABLA II Insuficiencia renal y cirrosis. Criterios diagnósticos actualizados del síndrome hepatorenal (SHR) y tratamiento*. Definición y clasificación de la insuficiencia renal aguda (AKI)

Criterios diagnósticos actualizados del síndrome hepatorenal

Cirrosis con ascitis

Creatinina sérica > 1,5 mg/dl (> 133 μ mol/l). Si SHR-1, la creatinina duplica su valor hasta > 2,5 mg/dl en menos de 2 semanas

Ausencia de mejoría de la creatinina tras 2 días sin diuréticos y con expansión del volumen plasmático con albúmina i.v. (1 g/kg peso/día con un máximo de 100 g/día)

Ausencia de shock

Sin antecedentes de uso de fármacos nefrotóxicos ni vasodilatadores

Ausencia de nefropatía parenquimatosa, indicada por proteinuria > 500 mg/día, microhematuria (> 50 hematíes $\times$ campo) o ecografía renal patológica

Tratamiento del síndrome hepatorenal

Vasoconstrictores (terlipresina, noradrenalina, midodrina + octreótido) + albúmina

Derivación transyugular portosistémica intrahepática (TIPS)

Valoración de trasplante hepático

Criterios diagnósticos de la insuficiencia renal aguda (AKI) y grados

AKI Definición. Reducción brusca (< 48 h) de la función renal, definida por un aumento de la creatinina sérica de $\geq 0,3$ mg/dl, un aumento porcentual de la cifra de creatinina $\geq 50\%$ sobre la cifra basal o una reducción de la diuresis ($\leq 0,5$ ml/kg/h durante > 6 h)

1	Aumento de creatinina $\geq 0,3$ mg/dl, o aumento sobre la cifra basal de 1,5-2 x	Diuresis < 0,5 ml/kg/h > 6 h
2	Aumento de la creatinina sobre la basal de 2-3 x	Diuresis < 0,5 ml/kg/h > 12 h
3	Aumento de la creatinina basal > 3 x o creatinina sérica ≥ 4 mg/dl con aumento agudo de al menos 0,5 mg/dl	Diuresis < 0,3 ml/kg/h > 24 h o anuria > 12 h

*Salerno FP, et al⁹.

El tratamiento del SHR comienza por la suspensión de los fármacos nefrotóxicos (aminoglucósidos, anti-inflamatorios no esteroideos), laxantes osmóticos, vasodilatadores y diuréticos y la expansión de volumen con albúmina intravenosa (véase Criterios diagnósticos) con determinaciones de la presión venosa central. Deberá buscarse activamente una posible infección desencadenante para iniciar la antibioterapia de modo empírico. La paracentesis evacuadora puede ayudar a disminuir la presión sobre los riñones. Al ser el único que modifica significativamente la supervivencia, el tratamiento de elección del SHR es el trasplante hepático; los pacientes que presenten estas alteraciones deberán ser evaluados de forma temprana para trasplante o, en el caso de estar ya incluidos en lista, actualizarse su puntuación MELD y dotarles de la preferencia adecuada. Dado que el trasplante inmediato no siempre es posible, se han estudiado otras alternativas terapéuticas. Para el SHR tipo 1, la combinación más estudiada es la que forman la albúmina para expandir el volumen plasmático con los vasoconstrictores que revierten la vasodilatación esplácnica. El fármaco más estudiado ha sido la terlipresina. Con su administración intravenosa en dosis progresivamente mayores se logra revertir el SHR en el 40-60% de los casos, en general sin recurrencia al

suspender el tratamiento y con una supervivencia al mes del 50%. Las pautas de administración difieren de unos ensayos a otros pero, en general, se inician con dosis bajas: 0,5 mg cada 4-6 h o infusión continua de 2 mg diarios, y se van elevando si la creatinina no desciende más del 30% en 2-3 días, hasta un tope de 2 mg/4-6 h o un máximo de 12 mg diarios de infusión continua. El tratamiento se suspenderá si no desciende la creatinina al 50% tras 7 días con la dosis máxima o si no hay mejoría alguna en los primeros 3 días. Si hay respuesta inicial, se mantendrá hasta revertir el SHS, con un máximo de 14 días de duración⁹. La terlipresina no está exenta de efectos secundarios derivados de su potencial vasoconstrictor, como infartos, angina, arritmias y frialdad de extremidades. Otros vasoconstrictores utilizados son la noradrenalina intravenosa, la combinación de midodrina y octreótido y la ornipresina. El TIPS ha demostrado revertir el SHR en el 57-71% de los pacientes, habitualmente sin recurrencia, salvo obstrucción de la prótesis. La supervivencia de los pacientes a 1 y 3 meses con este tratamiento se sitúa entre el 71-100 y el 28,5-64%, respectivamente. Su empleo está contraindicado en pacientes con encefalopatía grave, cardiopatía subyacente o función hepática deficiente (Child > 12). Las técnicas de soporte extracorpóreo de la función

hepática, como el sistema molecular adsorbente recirculante o MARS, han logrado mejorar la supervivencia del SHR 1 en un pequeño estudio aleatorizado. El SHR de tipo 2 se trata como la ascitis refractaria. En estos casos, el TIPS parece más efectivo que las paracentesis evacuadoras, pero con mayor riesgo de encefalopatía y sin mayor supervivencia¹⁰. Si el paciente presenta los factores precipitantes conocidos del SHR, éstos deberán tratarse activamente: la administración de pentoxifilina en la hepatitis aguda alcohólica grave reduce la incidencia del SHR del 35 al 8% y la mortalidad del 46 al 24%; el tratamiento de la PBE con albúmina, además de los antibióticos, reduce el fallo renal del 30 al 10% y aumenta la supervivencia del 10 al 29%². La administración de norfloxacino en pacientes con función hepática deteriorada y decompensaciones previene secundariamente el SHR¹¹. La supervivencia postrasplante es inferior en los pacientes con SHR no tratado, mientras que es similar si el SHR se logra revertir con el tratamiento vasoconstrictor.

Hemorragia digestiva de origen varicoso

La cirrosis evolucionada conduce al desarrollo de hipertensión portal por distorsión de la arquitectura hepática y vasoconstricción intrahepática activa, además del hiperaflujo portal. Estos procesos provocan la formación de colaterales venosas portosistémicas. Las de mayor trascendencia clínica son las varices esofagogástricas (VEG), ya que su rotura provoca una hemorragia digestiva grave que constituye la complicación más letal de la cirrosis. Las VEG están presentes en el 50% de los pacientes cirróticos. Son más frecuentes cuanto peor sea la función hepática: están presentes en el 40% de los pacientes con clase A de Child y en el 85% de los de clase C de Child. Las VEG aparecen con una tasa del 8% anual y también con esa tasa se convierten las varices pequeñas en grandes. El factor más determinante del riesgo de hemorragia es la tensión que experimenta la pared varicosa, lo que depende del tamaño de la variz y de su presión interior. No hay hemorragia varicosa cuando el gradiente de presión portal (GPP) es < 12 mmHg y el riesgo de recidiva hemorrágica se reduce significativamente cuando se logra el reducir el GPP por medios farmacológicos a esta cifra o al menos un 20% de los valores basales. Además, son factores de riesgo de hemorragia la función hepática deficiente, la cirrosis alcohólica y la presencia de signos rojos (vénulas dilatadas, varices y puntos rojos sobre las varices) en el estudio endoscópico. La hemorragia varicosa aparece con una tasa anual del 5-15%. El sangrado suele cesar espontáneamente en el 40% de las ocasiones y se sigue asociando, a pesar de los avances en el tratamiento de esta complicación, con una mortalidad del

20% a las 6 semanas. La recidiva de la hemorragia en pacientes que no reciben profilaxis secundaria es del 60% a los 2 años de la hemorragia inicial. Por fortuna, el cribado de las varices en los pacientes cirróticos, su seguimiento, la profilaxis primaria y secundaria de sangrado y el tratamiento de la hemorragia digestiva de origen varicoso son procesos que están muy estandarizados y definidos para su práctica, disponiéndose de magníficas revisiones actualizadas de este tema¹². En la tabla III se resumen los criterios aceptados para tratar esta importante descompensación de la cirrosis. La colocación de un TIPS en los pacientes en lista de espera puede dificultar la técnica quirúrgica del trasplante y aumentar la necesidad de transfusiones intraoperatorias, pero no tiene efectos negativos en la supervivencia de los injertos ni de los pacientes postrasplante.

Infecciones y PBE

La enfermedad hepática terminal se asocia con defectos del sistema inmune que aumentan el riesgo y la gravedad de las infecciones. Las adquiridas en la comunidad son todavía la fuente más frecuente de infecciones, aunque están aumentando las infecciones nosocomiales, derivadas del uso frecuente de procedimientos invasivos durante los ingresos hospitalarios de estos pacientes. Las infecciones pueden ser¹³:

- *Bacterianas*. Son las más habituales con localización en el líquido ascítico (PBE), neumonías, infecciones del tracto urinario, infecciones cutáneas y las derivadas de procedimientos invasivos. Suelen ser producidas por microorganismos aerobios gramnegativos y positivos. La PBE es la infección más característica del cirrótico. La infección urinaria suele ser asintomática y más frecuente en mujeres. Más del 50% de los cirróticos tiene colonizada la mucosa nasal por *Staphylococcus aureus*.
- *Virales*. La hepatitis aguda por el virus A (VHA) multiplica por 23 el riesgo de muerte en cirróticos. Por ello, los pacientes con hepatopatía crónica deberían ser vacunados frente al VHA y VHB lo antes posible. Las infecciones por el VHB y VHC se discutirán posteriormente. La infección de la gripe puede descompensar la cirrosis, por lo que es recomendable que los cirróticos reciban la vacuna antigripal cada año. Más del 60% de los cirróticos son portadores del citomegalovirus (CMV). Su reactivación podría dar lugar a neumonía, colitis y retinitis, por lo que, en caso de identificarse, precisa un tratamiento inmediato.
- *Fúngicas*. Los microorganismos más habituales son *Candida*, *Cryptococcus*, *Aspergillus* y *Coccidioides*.

TABLA III Cribado de la hipertensión portal en los pacientes con cirrosis

Cribado endoscópico de la presencia de varices y seguimiento

EDA inicial cuando se diagnostica la presencia de cirrosis

Si no hay varices: EDA/3 años si cirrosis compensada. EDA/año si descompensada

Si varices pequeñas sin riesgo: EDA/2 años. Si descompensaciones: EDA anual

Pacientes en tratamiento con bloqueadores beta no precisan seguimiento con EDA

Profilaxis primaria de la hemorragia por varices

Varices medianas/grandes sin riesgo: bloqueadores beta mejor que LEV

Varices medianas/grandes con riesgo: bloqueadores beta o LEV

Tratamiento de la hemorragia aguda por varices esofagogástricas

Soporte hemodinámico y mantenimiento de la cifra de hemoglobina cercana a 8 g/dl

Profilaxis antibiótica a corto plazo (máximo 7 días)

Somatostatina o análogos i.v. de inicio temprano y durante 3-5 días

EDA urgente (< 12 h) para diagnóstico y tratamiento (LEV/EV)

TIPS si no se controla la hemorragia o recurre a pesar de los tratamientos aplicados

Taponamiento con balón Sengstaken temporal (< 12 h) si hemorragia incontrolable

Profilaxis secundaria de la hemorragia varicosa

Todo paciente con HDA varicosa precisa tratamiento para prevenir la recurrencia

La mejor opción es la combinación con bloqueadores beta + LEV

TIPS si no se controla la hemorragia o recurre a pesar del tratamiento combinado

Valoración de la posibilidad de trasplante hepático

Bloqueadores beta: bloqueadores no selectivos (propranolol y nadolol); EDA: endoscopia digestiva alta; EV: escleroterapia de varices;

LEV: ligadura endoscópica de varices; TIPS: derivación transyugular portosistémica intrahepática.

Tomada de García-Tsao et al¹².

La PBE es la infección del líquido ascítico sin una aparente puerta de entrada para los gérmenes. Su prevalencia en cirróticos ingresados es del 7-23% y su probabilidad de aparición es del 10% en los cirróticos con ascitis. Su desarrollo implica el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino, la translocación de bacterias a los ganglios linfáticos mesentéricos y al torrente sanguíneo, y la colonización final de la ascitis. Aparecerá o no la infección dependiendo de la concentración de proteínas y el complemento en el líquido ascítico. Son infecciones monomicrobianas, causadas mayoritariamente por gérmenes gramnegativos. Los gérmenes más habituales son *E. coli*, *Klebsiella* y *Enterobacteriaceae*, aunque cada vez son más frecuentes los gérmenes grampositivos como *S. viridans* y *S. aureus*. Son factores favorecedores de la aparición de PBE los antecedentes de episodios similares, la baja concentración de proteínas en el líquido ascítico (<1 g/dl), la colemia superior a 2,5 mg/dl, la hemorragia digestiva y las bacteriemias favorecidas por procedimientos invasivos. Se diagnostica mediante paracentesis diagnóstica, cuando aparecen más de 250 polimorfonucleares por mililitro de ascitis o los cultivos son positivos (tan sólo lo son en el 30-60% de los casos) y siempre que no haya pruebas clínicas ni de laboratorio de peritonitis secundaria. Su elevada incidencia intrahospitalaria y el hecho de que la su-

pervivencia del paciente sea sólo del 40% en el año siguiente al episodio hacen obligada la paracentesis diagnóstica en el momento del ingreso de los cirróticos y la consideración de trasplante si esta infección aparece². El tratamiento se realiza con antibióticos de amplio espectro, habitualmente cefalosporinas de tercera generación, durante un mínimo de 5 días. La infección se resuelve en el 90% de los casos. El factor de supervivencia más relevante es la ausencia de deterioro renal. Para evitarlo se complementa el tratamiento con albúmina intravenosa, lo que ha demostrado reducir la mortalidad de esta entidad del 28 al 6% durante el ingreso y del 41 al 22% a los 3 meses¹⁴. Sin profilaxis posterior, la PBE recurre en el 70% de los casos, por lo que siempre deberá instaurarse profilaxis con antibióticos que reduzcan la carga de gérmenes gramnegativos del intestino, lo que se denomina descontaminación intestinal selectiva. Suele realizarse con norfloxacin de modo indefinido, lo que facilita la aparición de infecciones por gérmenes grampositivos resistentes al antibiótico. La descontaminación en pacientes de riesgo con función hepática deficiente no sólo previene la PBE, sino que retrasa la aparición del SHR y mejora la supervivencia de estos pacientes¹¹. En la tabla IV se detallan estos tratamientos y las indicaciones de descontaminación intestinal.

TABLA IV Tratamiento de la peritonitis bacteriana espontánea e indicaciones de profilaxis secundaria a ésta

Tratamiento de la peritonitis bacteriana espontánea
Antibióticos

Cefotaxima: 2 g/8-12 h i.v. o ceftriaxona: 1 g/24 h i.v.

Otros: amoxicilina-ácido clavulánico i.v., ofloxacina oral

Albumina intravenosa: 1,5 g/kg peso en el diagnóstico y 1 g/kg a las 48 h

Indicaciones de profilaxis de la recidiva de PBE

Después de un episodio de PBE previo en cirróticos

En pacientes cirróticos que ingresen con una hemorragia digestiva (dosis doble)

Pacientes ingresados con proteínas en líquido ascítico de $< 1,5$ g/l, con Child ≥ 9 y bilirrubina ≥ 3 mg/dl o creatinina $\geq 1,2$ mg/dl o $\text{Na}^+ \leq 130$ mEq/l

Antibióticos para la profilaxis de la PBE

Norfloxacina oral: 400 mg/día

Ciprofloxacina oral: 750 mg en dosis única semanal

Cotrimoxazol oral forte: 5 días por semana (discutida efectividad)

PBE: peritonitis bacteriana espontánea

Tomada de Fernández et al¹¹, Cheruvattath¹³ y Sort¹⁴.

Tratamiento de la hepatitis viral en lista de trasplante

Hepatitis por virus C (VHC)

La recurrencia del VHC postrasplante hepático es universal y se asocia con una progresión acelerada del injerto hacia la cirrosis (el 20% a los 5 años), pérdida del injerto hepático y fallecimiento del paciente trasplantado. La supervivencia de los trasplantados por VHC no ha mejorado en los últimos años, debido a la peor calidad de los hígados donados y a los cambios en la inmunosupresión. La erradicación del VHC, si fuese posible antes del trasplante, mejoraría el pronóstico y la supervivencia de estos pacientes. La aplicación del tratamiento estándar para el VHC (interferón o interferón pegilado y ribavirina) a pacientes cirróticos en lista de trasplante se encuentra dificultada por una mala tolerancia y el riesgo de descompensar la enfermedad aún más. El objetivo principal sería llegar al trasplante con una carga viral negativa (podría ser suficiente con una respuesta viral *durante el tratamiento* y no una respuesta viral sostenida) y, secundariamente, intentar evitar con el tratamiento la rápida evolución de la enfermedad hepática¹⁵. Los ensayos clínicos, abiertos y no aleatorizados, se han hecho en pacientes con función hepática deficiente (clase de Child $\geq B$ y MELD ≥ 11). En ellos se ha constatado globalmente que la respuesta es menor que en

pacientes no cirróticos, con respuestas durante el tratamiento del 18-56% para el genotipo 1/4 y del 82-100% para los genotipos 2/3. La respuesta viral sostenida sólo llegaba al 7-30% en genotipos 1/4 y 44-50% en genotipos 2/3. Más del 60% de los pacientes no logró completar las dosis o la duración del tratamiento, y en torno al 30% tuvo que suspenderlo por efectos secundarios graves, entre ellos, mayor riesgo de infecciones. Se considera que los pacientes con clase de Child B avanzados o con MELD ≥ 20 tienen demasiado riesgo para intentar el tratamiento. Los mejores pacientes para intentarlo serían los de genotipos favorables, los incluidos en lista por CHC con función conservada y las cirrosis compensadas. El tratamiento debería administrarse en unidades especializadas y con dosis progresivamente ascendentes. Con todo, la recidiva postrasplante, incluso entre los que negativizan la carga viral, alcanza el 40%.

Hepatitis por virus B (VHB)

Los pacientes en lista de trasplante hepático por cirrosis por VHB deben tener la carga viral negativa. En un estudio retrospectivo con 309 pacientes, el tratamiento con lamivudina (LAM) en pacientes incluidos en lista de trasplante no mejoró la supervivencia pretrasplante ni la libre de trasplante, pero fue capaz de retrasar la necesidad del trasplante y mejorar/estabilizar la función hepática en un subgrupo de pacientes con menor insuficiencia hepática¹⁶. La mortalidad es elevada, a pesar del tratamiento con LAM, en cirróticos con cifras de bilirrubina y creatinina elevadas o en los que no se logra negativizar la carga viral. En el caso de desarrollo de resistencias a LAM, el adefovir dipivoxil es efectivo y seguro. Las guías de consenso internacionales recomiendan tratar con antivirales a los cirróticos descompensados (la situación habitual en lista de trasplante) y a los cirróticos compensados con cargas virales positivas. Al ser un tratamiento a largo plazo y para evitar las resistencias, deben utilizarse combinaciones de antivirales o antivirales potentes como entecavir o tenofovir, si bien no hay estudios clínicos sobre el efecto de estos últimos fármacos en esta población.

Tratamiento del paciente cirrótico en las unidades de medicina intensiva (UCI)

Los cirróticos que precisan ingresar en la UCI tienen unas probabilidades de fallecer del 50-100%. La mortalidad es mayor cuando desarrollan fallo multiorgánico (FMO). Si presentan un shock séptico, la tasa de mortalidad puede llegar al 100%. En un estudio retrospectivo, los factores de riesgo de mortalidad en la UCI fueron la puntuación APACHE III ≥ 90 puntos, la

TABLA V Guía clínica de las vacunaciones recomendadas en (A) pacientes adultos candidatos a trasplantes de órganos sólidos, y (B) cuidadores, familiares y personal sanitario

	Vacuna	Inactivada/ vivo atenuada	Recomendadas antes del trasplante	Recomendadas después del trasplante	Control de la respuesta (título)
A	Gripe	I	S	S	N
	Hepatitis B	I	S	S	S
	Hepatitis A	I	S	S	S
	Tétanos	I	S	S	N
	Polio inactivada	I	S	S	N
	<i>S. pneumoniae</i>	I	S	S	S
	<i>N. meningitidis</i>	I	S	S	N
	Rabia	I	S	S	N
	Varicela	VA	S	N	S
	Bacilo de Calmette-Guerin	VA	S	N	N
	Viruela	VA	N	N	N
	Ántrax	I	N	N	N
B	Gripe	I	S	S	
	Hepatitis B	I	S	S	
	Hepatitis A	I	S	S	
	<i>H. influenzae</i>	I	S	S	
	Varicela	VA	S	S	
	Sarampión	VA	S	S	
	Parotiditis	VA	S	S	
	Rubéola	VA	S	S	

Tomada de: Guidelines for vaccination²⁰.

I: virus inactivados; S: sí; N: no; VA: virus vivos atenuados.

necesidad de ventilación mecánica y la necesidad de fármacos vasopresores. La presencia de uno, 2 o los 3 factores supuso una mortalidad del 18, el 50 y el 84%, respectivamente. La estancia en la UCI se prolongó de manera significativa en los pacientes con infecciones (bacteriemia y neumonía) y en los que precisaron ventilación mecánica, uso de vasopresores, necesidad de broncoscopia o requerimiento de TIPS¹⁷. En un segundo estudio del mismo centro (pero esta vez con la exclusión de los candidatos a trasplante) se detectó una mortalidad en los cirróticos que ingresan en la UCI del 69% al año y del 77% a los 5 años, con una mediana de supervivencia de tan sólo un mes. De nuevo, la presencia de una puntuación APACHE ≥ 90 , la necesidad de vasopresores y la ictericia pronosticaron el fallecimiento del 92% de los casos en el plazo de un mes¹⁸. Estos estudios hablan de la gravedad y mal pronóstico de este tipo de pacientes y explican la reticencia de los intensivistas al ingreso de estos enfermos, salvo cuando se encuentren en lista de trasplante. En otros estudios, la insuficiencia renal duplica las posibilidades de fallecimiento de los cirróticos que ingresan en la UCI. Los sistemas tradicionales de predicción de supervivencia en cirróticos (Child, MELD) pierden en este entorno poder predictivo al influir otros factores como los mencionados, dejando paso a otros sistemas clasificatorios del estado de los

pacientes: el grado de insuficiencia renal en el sistema de clasificación RIFLE o el FMO en la clasificación SOFA, que valora parámetros de función respiratoria, hepática, cardiovascular, renal y neurológica.

Sistemas de soporte artificial de la función hepática

El fundamento de su empleo en los pacientes cirróticos es la eliminación de posibles toxinas, conocidas o no, de la circulación y que se supone son las causantes de la encefalopatía y el FMO asociado con el fallo hepático. Hay múltiples dispositivos, tanto «no biológicos» como «biológicos». Los primeros son combinaciones de diferentes tipos de diálisis y hemofiltraciones, de los que los más conocidos son el MARS y el Prometheus. Los segundos incorporan a esos mecanismos de diálisis el paso del plasma del paciente por bancos de hepatocitos humanos o animales (habitualmente porcinos) para recuperar en cierto modo la función de síntesis y metabolismo hepático. El más conocido y estudiado es el HepatAssist, con cartuchos cargados de hepatocitos porcinos. Aunque hay escasos estudios para cada dispositivo y muy pocos estudios aleatorizados y controlados, en general, los sistemas de soporte mejoran algunos parámetros

bioquímicos y el grado de encefalopatía, pero no demuestran taxativamente una mejoría en la supervivencia de los pacientes, por lo que son utilizados de modo aún experimental como tratamientos «puente» hacia el trasplante. Una revisión sistemática reciente de la Cochrane concluía que no aumentan la supervivencia en el fallo hepático agudo, aunque parecen reducir la mortalidad un 33% en los casos de fallo hepático sobre cirrosis subyacente¹⁹.

Vacunaciones

Los pacientes en lista de trasplante tienen un riesgo aumentado de infección. Se debe insistir en asegurar que estos pacientes, sus familiares, cuidadores y los sanitarios implicados en su tratamiento, estén correctamente vacunados. Además, cuanto antes se proceda a la vacunación de los enfermos hepáticos (idealmente en fase de cirrosis compensada o incluso antes) las posibilidades de respuesta a las vacunas aumentan. Para ello es necesario que haya en cada centro un protocolo definido de tratamiento de los enfermos cirróticos y de los candidatos a trasplante, con las indicaciones de vacunación pretrasplante y postrasplante. Después del trasplante no se pueden administrar vacunas de virus vivos atenuados, por lo que la triple viral (sarampión, rubéola y parotiditis) y la varicela deben administrarse antes del trasplante en los candidatos en edad pediátrica. Aunque no hay muchas pruebas científicas al respecto, la vacunación postrasplante podría iniciarse a partir de los 6 meses de la intervención²⁰. En la tabla V se esquematizan las vacunas que se deben administrar en estos colectivos y los tipos de vacuna.

Bibliografía

1. 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.
2. Cárdenas A, Ginés P. Management of complications of cirrhosis in patients awaiting transplantation. *J Hepatol.* 2005;42: S124-33.
3. Cuervas-Mons Martínez V. Receptores de trasplante hepático de alto riesgo. *Gastroenterol Hepatol.* 2006;29 Supl 1:65-9.
4. Ginés P, Cárdenas A, Arroyo V, Rodés J. Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med.* 2004;350:1646-54.
5. Cárdenas A, Ginés P. Hiponatremia dilucional, síndrome hepatorenal y trasplante hepático. *Gastroenterol Hepatol.* 2008; 31:29-36.
6. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, Benson JT, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med.* 2008;359: 1060-2.
7. Ginés P, Guevara M. Hyponatremia in cirrhosis: pathogenesis, clinical significance, and management. *Hepatology.* 2008;48: 1002-10.
8. García-Tsao G, Parikh CR, Viola A. Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology.* 2008;48:2064-77.
9. Salerno F, Gerbes A, Ginés P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut.* 2007;56:1310-8.
10. Angeli P, Merkel C. Pathogenesis and management of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 2008;48: S93-103.
11. Fernández J, Navasa M, Planas R, Montoliu S, Monfort D, Soriano G, et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology.* 2007;133:818-24.
12. García-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W, and the Practice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases, the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology.* 2007;46:922-38.
13. Cheruvattath R, Balan V. Infections in patients with end-stage liver disease. *J Clin Gastroenterol.* 2007;41:403-11.
14. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz del Árbol 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.
15. Terrault NA. Hepatitis C therapy before and after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2008;14:558-66.
16. Fontana RJ, Keefe EB, Carey W, Fried M, Reddy R, Kowdley KV, et al. Effect of lamivudine treatment on survival of 309 north american patients awaiting liver transplantation for chronic hepatitis B. *Liver Transpl.* 2002;8:433-9.
17. Aggarwal A, Ong JO, Younossi ZM, Nelson DR, Hoffman-Hogg L, Arroliga AC. Predictors of mortality and resource utilization in cirrhotic patients admitted to the medical ICU. *Chest.* 2001;119:1489-97.
18. Gildea TR, Cook WC, Nelson DR, Aggarwal A, Carey W, Younossi ZM, et al. Predictors of long-term mortality in patients with cirrhosis of the liver admitted to a medical ICU. *Chest.* 2004; 126:1598-603.
19. Liu JP, Gluud LL, Als-Nielsen B, Gluud C. Artificial and bioartificial support systems for liver failure. *Cochrane Database of systematic reviews* 2004. Issue 1. Art.No:CD003628.
20. Guidelines for vaccination of solid organ transplant candidates and recipients. *Am J Transplant.* 2004; Suppl 10:160-3.