

PROGRESOS EN HEPATOLOGÍA

Acute on chronic liver failure

Àngels Escorsell Mañosa* y Antoni Mas Ordeig

UCI-Institut de Malalties Digestives i Metabòliques, Hospital Clínic, IDIBAPS, Universitat de Barcelona, CIBERehd, Barcelona, España

Recibido el 7 de octubre de 2009; aceptado el 9 de octubre de 2009

Disponible en Internet el 14 de diciembre de 2009

PALABRAS CLAVE

Hepatopatía crónica;
Encefalopatía
hepática;
Trasplante hepático;
Síndrome hepatorenal

KEYWORDS

Chronic liver disease;
Hepatic
encephalopathy;
Liver transplantation;
Hepatorenal
syndrome

Resumen

Acute-on-Chronic Liver Failure (ACLF) es una entidad de reciente introducción que se define como un deterioro agudo y grave de una hepatopatía crónica conocida. Suele aparecer tras un acontecimiento precipitante agudo. Sus principales manifestaciones clínicas son el síndrome hepatorenal, la encefalopatía hepática y el fracaso orgánico, y comporta un elevado riesgo de muerte a corto plazo.

La incidencia de ACLF, aunque es difícil dar cifras por su confusa definición, parece ser del 40% a los 5 años en pacientes con cirrosis avanzada, lo que implica más de 4.000 casos en Europa durante este período.

El trasplante hepático se plantea como la terapéutica de elección en estos casos; no obstante, la falta de suficientes órganos adecuados para trasplante y la morbilidad del trasplante en pacientes en esta situación hacen que nos veamos obligados a tratar a estos pacientes con opciones distintas al trasplante.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Abstract

Acute-on-Chronic Liver Failure (ACLF) is a recently introduced term defined as severe acute deterioration of an established liver disease. This entity usually develops after an acute insult. The main clinical manifestations are hepatorenal syndrome, hepatic encephalopathy and organ failure, with a high risk of death in the short term.

The true incidence of ACLF remains difficult to determine due to confusions surrounding the definition of this entity, but seems to be 40% at 5 years in patients with advanced cirrhosis, which translates into 4,000 cases in Europe within this time span.

The treatment of choice is liver transplantation. However, due to the shortage of suitable organs and morbidity and mortality in these patients, other options must be used.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aescor@clinic.ub.es (À. Escorsell Mañosa).

Introducción

Acute-on-Chronic Liver Failure (ACLF), o simplemente *Acute-on-Chronic*, es un término de reciente introducción y sobre el que existen múltiples referencias sin que hasta la fecha se haya dado una definición clara y consensuada. De hecho, las definiciones propuestas y utilizadas en los distintos estudios publicados no coinciden. Esto también dificulta un cálculo exacto de su incidencia y prevalencia, aunque se estima que un 40% de los pacientes con cirrosis avanzada va a desarrollar ACLF en un período de 5 años, lo que implica más de 4.000 casos en Europa durante este período.

A pesar de esta indefinición, existen numerosos ensayos terapéuticos sobre esta enfermedad, que incluyen poblaciones muy heterogéneas¹⁻³.

Para nosotros, ACLF significa un deterioro agudo y grave de una hepatopatía crónica. Sobre esta amplia definición, vamos a hacer las siguientes consideraciones:

1. Todos los autores coinciden en que debe presentarse en un paciente con una cirrosis hepática conocida (por criterios clínicos, analíticos y de imagen o histológicos). A pesar de esto, diversos estudios publicados incluyen pacientes con hepatitis alcohólica aguda grave sin demostración histológica de cirrosis subyacente.
2. Debe desarrollarse tras un acontecimiento precipitante agudo. En este sentido se descarta la evolución natural de la cirrosis hacia etapas terminales de la enfermedad. El episodio precipitante debe haber acontecido en las 2-4 semanas previas al inicio del cuadro, si bien esta consideración es arbitraria y no existe consenso al respecto. La naturaleza del episodio precipitante puede estar relacionada o no con la enfermedad de base. Así, se incluyen desde hepatitis sobreañadidas (víricas, toxico-medicamentosas) hasta hemorragias digestivas, sepsis, traumatismos o intervenciones quirúrgicas de cualquier índole.
3. Se trata de un cuadro de extrema gravedad y que comporta un riesgo elevado de muerte en los siguientes ¿3 meses?, ¿6 meses?, otra vez queda por definir. Los parámetros que nos permiten definir la situación del paciente como de extrema gravedad pueden ser criterios clínicos o puntuaciones/clasificaciones pronósticas. En este último punto es en el que parece existir un mayor consenso basado en las múltiples referencias y conocimientos existentes sobre factores de mal pronóstico en la cirrosis hepática. Así, dentro de los criterios clínicos que se conoce que traducen un mal pronóstico a corto plazo, cabe destacar:
 - Síndrome hepatorrenal. Como puede observarse en la figura 1, la aparición de síndrome hepatorrenal de tipo 1 (en especial) y de tipo 2 comporta un riesgo de muerte muy notable en pacientes con cirrosis⁴. En el apartado correspondiente se comenta la fisiopatología, el diagnóstico y el tratamiento del síndrome hepatorrenal.
 - Encefalopatía hepática (EH). Se considera criterio de valoración para trasplante hepático la aparición de encefalopatía en un paciente con cirrosis, pues comporta un mal pronóstico (fig. 2)⁵. De manera

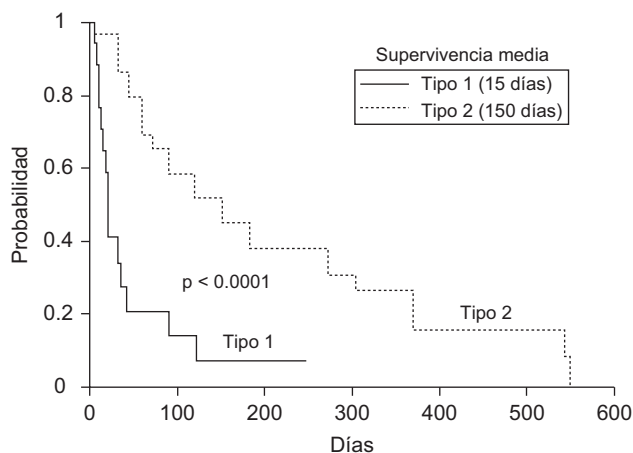


Figura 1 Probabilidad de supervivencia en pacientes con cirrosis que desarrollan síndrome hepatorrenal de tipo 1 y de tipo 2 (Ginès P, Guevara M, Arroyo V, Rodés J. Hepatorrenal syndrome. *Lancet*. 2003;362:1819-27). Leyenda figura castellano: probabilidad de supervivencia. Supervivencia media. Tipo 1. Tipo 2.

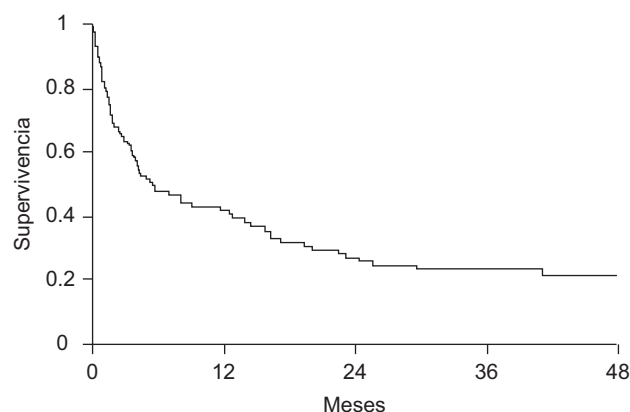


Figura 2 Probabilidad de supervivencia en pacientes con cirrosis que desarrollan un primer episodio de encefalopatía hepática. Cabe destacar que la mortalidad a los 3 meses de este episodio se acerca al 30%⁵. Leyenda figura castellano: supervivencia. Meses.

arbitraria, la mayoría de los estudios terapéuticos sobre ACLF consideran EH “clínicamente relevante” aquella de grado II o superior.

- Fracaso orgánico. Como en cualquier enfermedad, la presencia de fracaso orgánico se relaciona con un peor pronóstico. Los datos en la cirrosis hepática se basan en un estudio presentado como comunicación a un congreso⁶ en el que se estudiaron de manera retrospectiva 497 pacientes con cirrosis admitidos en el hospital por un deterioro rápido de su hepatopatía. De éstos, 317 no presentaron fracaso orgánico (distinto del hepático) asociado, y entre ellos la mortalidad durante el ingreso hospitalario fue del 8%. En los 180 pacientes restantes en los que se apreció el desarrollo de fracaso de algún órgano, la mortalidad fue del 53%. Dentro de este último grupo se observó que la mortalidad era especialmente

elevada (78%) en pacientes que habían requerido ingreso hospitalario durante los últimos 6 meses, frente al 34% en aquellos que no lo habían requerido.

En lo que hace referencia a clasificaciones pronósticas en la cirrosis, las más ampliamente utilizadas son el Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA) y el Model for End-stage Liver Disease (MELD).

El SOFA es una puntuación diseñada para valorar el pronóstico de los pacientes ingresados en unidades de críticos. Sin embargo, dada su amplia utilización, se ha intentado validar para otros grupos de pacientes como los que nos ocupan. En este sentido, Wehler et al⁷ compararon el valor pronóstico de la puntuación SOFA con la puntuación Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II) y el baremo de Child-Pugh (obtenidos en las primeras 24 h de ingreso) en 143 pacientes con cirrosis hepática admitidos en una unidad de cuidados intensivos por razones médicas. El estudio demostró que la puntuación SOFA era la que presentaba un mejor perfil predictivo de muerte en esta población. En concreto, se tomaron 8 puntos de SOFA como valor de corte y se observó una mortalidad hospitalaria del 4% en pacientes con puntuación inferior o igual a 8, frente al 88% en el resto de los pacientes. A pesar de estos excelentes resultados, no existe un estudio posterior que refrende estos datos, quizás por la falta de familiaridad de los hepatólogos con baremos específicos de cuidados intensivos como el SOFA.

Este último punto supone una clara ventaja para la puntuación MELD: se trata de un baremo diseñado específicamente para pacientes hepatópatas en fases avanzadas de la enfermedad; en todo el mundo se utiliza para establecer prioridades según gravedad en las listas de trasplante hepático⁸. En la figura 3 se especifica el cálculo del baremo MELD y se muestra un gráfico de supervivencia derivado de un estudio en pacientes con cirrosis en lista de espera de trasplante⁹.

En el presente artículo, además de revisar las principales manifestaciones clínicas de ACLF y su tratamiento, haremos un breve repaso de los sistemas de soporte hepático artificial y su potencial utilidad en esta entidad.

Síndrome hepatorrenal

La insuficiencia renal es una complicación frecuente en los pacientes con cirrosis evolucionada. Se define insuficiencia renal en la cirrosis hepática como aquella que se acompaña de cifras de creatinina sérica superiores a 1,5 mg/dl, aunque cifras entre 1 y 1,5 mg/dl ya pueden traducir cierta afectación renal en pacientes con hepatopatía crónica y, a menudo, pérdida de masa muscular¹⁰.

El síndrome hepatorrenal es sólo una de las causas de insuficiencia renal en la cirrosis. Su diagnóstico se basa en los criterios publicados por el International Ascites Club y que, en definitiva, van a establecer el diagnóstico diferencial respecto a otras entidades causantes de fallo renal: nefrotoxicidad (por fármacos principalmente), hipovolemia, infecciones bacterianas (que se acompañan de insuficiencia renal en el 30% de los casos), enfermedades renales intrínsecas, etc¹⁰.

A

$$\text{MELD} = 3.8^* \log_e (\text{Bilirrubina sérica, mg/dl}) + 11.2^* \log_e (\text{INR}) + 9.6^* \log_e (\text{creatinina sérica, mg/dl})$$

B

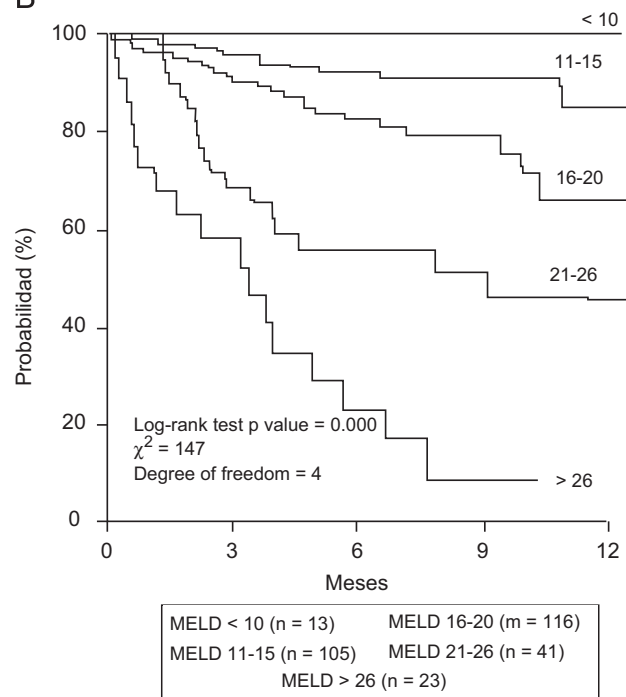


Figura 3 Variables incluidas en el cálculo de la puntuación Model for End-stage Liver Disease (MELD) (panel A) y supervivencia actuarial según valor del baremo MELD al ingreso en 308 pacientes con cirrosis hepática incluidos en lista de trasplante (panel B)⁹. Leyenda figura en castellano. Probabilidad de supervivencia. Valores de la p en el *log-rank* test. Grados de libertad=4.

El síndrome hepatorrenal de tipo 1 y de tipo 2 tienen los mismos criterios diagnósticos pero la evolución es menos progresiva en el tipo 2. Para diagnosticar un tipo 1, la creatinina debe aumentar más de un 100% respecto al valor basal hasta alcanzar un valor superior a 2,5 mg/dl en menos de 2 semanas^{10,11}.

Tratamiento

Medidas generales

En primer lugar, cabe destacar que un diagnóstico precoz es fundamental en la evolución del cuadro. Es más, en pacientes con cirrosis avanzada que ingresen en el hospital por cualquier motivo, deben monitorizarse de manera estrecha las constantes vitales, en especial la presión arterial y la diuresis, la clínica y la exploración física (en busca de signos de infección, encefalopatía, etc.) y la analítica (creatinina sérica, sodio y potasio plasmáticos y equilibrio acidobásico).

La presencia de inestabilidad hemodinámica o insuficiencia renal implica la colocación de una sonda urinaria para

controlar la diuresis y un catéter para medida de la presión venosa central. Las determinaciones analíticas deben ser, en principio, horarias, y espaciarse o incrementarse en caso necesario.

En la mayoría de los pacientes con cirrosis, el aporte de sodio y líquidos debe reducirse por la expansión del volumen extracelular que comporta la enfermedad hepática y que se traduce en la presencia de ascitis, edemas e hiponatremia (sodio plasmático inferior a 130 mEq/l) dilucional. Esta última obedece a la marcada incapacidad de eliminar agua libre que presenta el paciente hepatópata y que supera su incapacidad, también importante, de eliminar sodio¹². No obstante, en el menos cuantioso grupo de pacientes que presentan insuficiencia renal relacionada con una diuresis excesiva en el contexto de toma de diuréticos, debe considerarse el diagnóstico diferencial con la hiponatremia vera, cuyo tratamiento exigiría la administración de suero fisiológico. Los principales rasgos diferenciales corresponden a los signos de hipovolemia y deshidratación presentes en la hiponatremia vera.

Tratamiento específico

Este tratamiento es de reciente introducción y obedece a la fisiopatología del síndrome hepatorenal que se muestra en la figura 4.

La primera opción terapéutica en el síndrome hepatorenal es la combinación de vasoconstrictores, en especial terlipresina, y albúmina. Este tratamiento consigue revertir el síndrome hepatorenal en el 40–70% de los casos, lo que conlleva un aumento de la supervivencia de estos pacientes¹³. El tratamiento debe indicarse sólo en pacientes que

cumplan los criterios diagnósticos de síndrome hepatorenal según el International Ascites Club^{10,11}. El tratamiento se inicia con dosis bajas de terlipresina (0,5–1 mg/4h) i.v. junto con albúmina (1 g/kg de peso por vía i.v. lenta durante 24h). La dosis de albúmina posterior es de 20–40 g/día, se ajusta a la volemia del paciente y se suspende en caso de hipervolemia (presión venosa central > 15 cm H₂O). La dosis de terlipresina se mantiene inalterada durante 48 h. En ese momento, si no se observa respuesta positiva (descenso de la cifra de creatinina superior o igual al 25% respecto al valor basal), se incrementa la dosis hasta el máximo permitido (2 mg/4h). El tratamiento se mantiene hasta obtener creatininas inferiores a 1,5 mg/dl o hasta un máximo de 7 días¹³. Cabe recordar que terlipresina está contraindicada en pacientes con enfermedad coronaria y que, durante su administración, deben monitorizarse constantes vitales con frecuencia así como realizar un estudio clínico exhaustivo buscando signos de isquemia periférica. En el 10–20% de los casos en que aparecen estas complicaciones, el tratamiento con terlipresina debe suspenderse^{10,11}.

Otros agentes vasoconstrictores también utilizados en el tratamiento del síndrome hepatorenal han sido midodrina y noradrenalina. Si bien los estudios realizados muestran su eficacia para revertir esta entidad, el número de pacientes limitado y las pocas publicaciones existentes no permiten extraer conclusiones fehacientes¹¹.

Como tratamientos alternativos al uso combinado de vasoconstrictores y albúmina existe la derivación percutánea portosistémica intrahepática y la diálisis con albúmina (en concreto, los estudios existentes se han realizado con *molecular adsorbent recirculating system* [MARS]). Ambos métodos han presentado buenos resultados en series aisladas, si bien la experiencia es aún limitada¹¹.

El tratamiento definitivo del síndrome hepatorenal es el trasplante hepático, aunque es sabido que el trasplante en pacientes con fallo renal presenta peores resultados que en pacientes con función renal normal. Es por esto que en pacientes con síndrome hepatorenal, el objetivo debería ser revertir el síndrome con un tratamiento que sirviera de puente hacia el trasplante¹³.

Encefalopatía hepática

La EH comprende una serie de manifestaciones neurológicas de diferentes tipos, habitualmente reversibles, que aparecen o pueden aparecer en hepatopatías agudas o crónicas. Obedecen a 2 factores fisiopatológicos: la insuficiencia hepatocelular y el *shunting* portosistémico. La importancia relativa de cada una de ellas es variable según el paciente. En definitiva, lo que sucede es que sustancias nitrogenadas de origen intestinal, no depuradas a nivel hepático, pasan a circulación sistémica y alteran la función del sistema nervioso. De estas sustancias destacaría el amonio. Otras posibles alteraciones incluyen aumento de los sistemas inhibidores de la neurotransmisión (glutamatérgico, serotoninérgico, GABA-érgico), cambios en el flujo sanguíneo y en la permeabilidad cerebral a ciertos productos, aumento de manganeso en los ganglios de la base, etc. Muchas de estas alteraciones van a incidir en la morfología y función de los astrocitos, fundamentales en el metabolismo del amonio intracerebral.

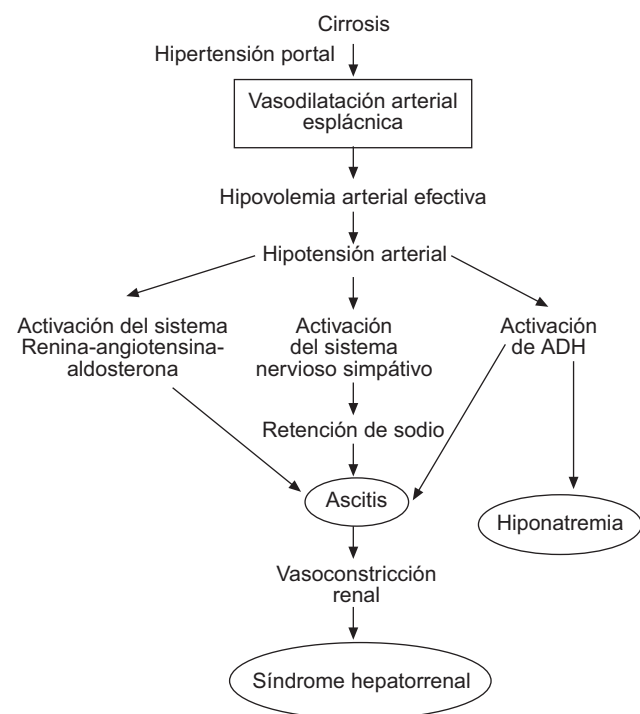


Figura 4 Fisiopatología de la formación de ascitis, hiponatremia y síndrome hepatorenal en la cirrosis hepática. Cortesía de la Dra. Mónica Guevara.

Clasificación y manifestaciones clínicas

La EH que acompaña a la cirrosis puede presentarse en 3 formas clínicas¹⁴: la EH aguda, desencadenada por un factor precipitante y cuyos síntomas suelen retrogradar con rapidez; la EH recurrente o permanente, en la que no es posible identificar ninguno de estos factores (los pacientes presentan episodios repetidos de EH separados por periodos de normalidad neurológica, o mantienen algún tipo de alteración, respectivamente) y podrían considerarse casos de EH crónica, y, finalmente, la EH mínima o subclínica, relevante desde el punto de vista científico pero no clínico.

La EH se clasifica según las manifestaciones neurológicas presentes según la clasificación de West Haven¹⁴. No obstante, en pacientes en grado IV, es decir, en coma, se considera más adecuado utilizar la escala de Glasgow.

Diagnóstico

El diagnóstico es básicamente clínico. Las exploraciones complementarias van dirigidas a establecer el diagnóstico diferencial respecto a otras enfermedades potencialmente causantes de alteraciones neurológicas en el paciente cirrótico (lesiones estructurales del sistema nervioso, meningitis o meningoencefalitis, epilepsia, intoxicaciones exógenas, etc.). Así, el diagnóstico de EH se realiza por exclusión de otras enfermedades en un paciente cirrótico conocido que presenta alteraciones neurológicas compatibles. La actitud tras el diagnóstico de EH implica evaluar la insuficiencia hepatocelular del paciente mediante analítica y realizar una búsqueda exhaustiva de posibles factores precipitantes (presentes en más del 70–80% de los episodios de EH aguda)¹⁴. Dentro de estos factores precipitantes destacaríamos los siguientes:

- trastornos de la función renal y el equilibrio hidro-electrolítico (a menudo secundarios al tratamiento diurético);
- hemorragia digestiva;
- infecciones bacterianas (es obligada la paracentesis para descartar una peritonitis bacteriana espontánea ante cualquier paciente cirrótico con EH y ascitis);
- ingesta de fármacos depresores del sistema nervioso central,
- y estreñimiento.

Tratamiento

Medidas generales

En gran parte van a depender de la situación neurológica del paciente, es decir, del grado de EH. En este sentido, cabe remarcar que al paciente en coma (grado IV) se lo deberá intubar para evitar la broncoaspiración.

En la EH avanzada (grado II a IV) es necesaria la colocación de una sonda nasogástrica para la administración de medicación o alimentación.

Dentro de las medidas generales deberíamos considerar una nutrición adecuada, más aun si se considera que tratamos con pacientes cirróticos, con una elevada incidencia de malnutrición, y que van a tener la ingesta limitada durante un período de tiempo por la alteración del nivel de

consciencia. De manera contraria a lo que se creía previamente, la reducción de la ingesta proteica (inferior a 1–1,2 g proteína/kg/día) está contraindicada en este grupo de pacientes, pues, por un lado, puede contribuir a aumentar la malnutrición y, por otro lado, se conoce que el amonio puede eliminarse a nivel muscular y una malnutrición puede empeorar la capacidad muscular de metabolizar amonio¹⁵.

Tratamiento del factor precipitante

Es un aspecto fundamental del tratamiento de la EH e incluso más eficaz que el tratamiento farmacológico “específico”¹⁶. Este tratamiento depende, claro está, de cuál es el factor precipitante en el caso que nos ocupa. Así, debemos suspender el tratamiento diurético para tratar o evitar trastornos de la función renal e ionograma, debemos iniciar antibióticos de manera empírica ante la mínima sospecha de infección (febrícula, leucocitosis, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica [SIRS], etc.). No obstante, debemos considerar que en un 20–30% de los casos no podremos identificar un factor precipitante claro.

Tratamiento específico

Disacáridos no absorbibles. La lactulosa y el lactitol por vía oral o en forma de enemas, son el tratamiento más utilizado en la EH, a pesar de la falta de evidencias científicas respecto a su eficacia, que asistencialmente se cifra en un 70%. Su potencial eficacia obedece tanto al efecto catártico como a la acidificación del colon, lo que conlleva un paso neto de amonio a la luz intestinal y su incorporación a determinadas cepas bacterianas. Todo esto acarrea un descenso de las cifras de amonio circulante.

La dosis oral (o por sonda nasogástrica) debe ser la suficiente para conseguir 2–3 deposiciones blandas diarias. Se suele iniciar el tratamiento con 20 ml de lactitol cada 8 h. En caso de aparecer diarrea intensa, debe reducirse o suspenderse la administración de lactulosa/lactitol. Los enemas deben contener 300 ml de lactulosa en 700 ml de agua (o 200 g de lactitol en 1 l de agua), y deben administrarse mediante algún mecanismo de retención (sonda rectal con globo)¹⁶.

Antibiótico poco o no absorbible. Su eficacia se basa en la inhibición de la flora proteolítica del colon, causante de la producción de amonio. Se han utilizado, entre otros, neomicina, paromomicina, metronidazol y amoxicilina-clavulánico. No existen evidencias de que *Helicobacter pylori*, productor de amonio a nivel gástrico, desempeñe ningún papel en la patogenia de la EH, por lo que no es necesario erradicarlo en este contexto.

Debemos considerar los efectos adversos de estos fármacos, entre los que destaca la posible aparición de resistencias, en especial en casos de tratamiento prolongado¹⁶.

Recientemente se han publicado diversos estudios con rifaximina, un antibiótico no absorbible que se ha mostrado más eficaz que el lactitol en el tratamiento de la EH aguda, en especial en la reducción de los niveles de amonio en sangre. Un metaanálisis reciente ha detectado una eficacia superior de los antibióticos no absorbibles respecto a los disacáridos en esta situación¹⁷.

Las dosis de neomicina son de 1 g/6 h, y las de rifaximina son de 400 mg/8 h, por vía oral o por sonda nasogástrica.

Fármacos que modifican el ciclo de la urea. Son la L-ornitina L-aspartato, el benzoato sódico y el cinc (cofactor de diversas enzimas que intervienen en el metabolismo de la urea). Existen escasos estudios clínicos sobre la eficacia de estos tratamientos¹⁶.

Antagonistas de las benzodiazepinas. La hipótesis de un aumento del tono GABA-érgico, y la presencia de sustancias inhibitoras de la neurotransmisión de origen endógeno similares a las benzodiazepinas motivaron el estudio de la posible eficacia de antagonistas como el flumazenil, que consigue una mejoría transitoria del grado de EH en una proporción escasa de pacientes (el 15%, aproximadamente). La utilidad clínica del flumazenil (en dosis de 1 mg por vía i.v.) es clara, en cambio, en casos de EH desencadenada por la administración de benzodiazepinas exógenas, en especial si tenemos en cuenta que su vida media puede estar muy incrementada en la insuficiencia hepatocelular avanzada¹⁶.

Diálisis con albúmina (MARS). Un estudio aleatorizado y controlado publicado de manera reciente demuestra una mayor eficacia del MARS, un sistema de depuración extrarrenal que utiliza albúmina, en comparación con el tratamiento convencional en la EH aguda (véase más adelante)¹⁸.

Consideraciones tras la resolución de un episodio de encefalopatía hepática aguda

Incluyen el control y prevención de factores precipitantes (hemorragia digestiva, peritonitis bacteriana espontánea, uso de diuréticos, evitar medicación depresora del sistema nervioso, etc.), la administración continuada de disacáridos no absorbibles (aun a pesar de la falta de evidencia de su eficacia) y la valoración de la necesidad de trasplante hepático, dado que la presencia de un episodio de EH comporta un mal pronóstico en la cirrosis, tal como se muestra en la [figura 2](#)⁵.

Sistemas de soporte hepático artificial

Dada la trascendencia que están adquiriendo estos métodos, creemos indicado dedicarles un apartado específico en la terapéutica del ACLF. Los sistemas de soporte hepático se dividen en soporte artificial (fundamentalmente diálisis con albúmina) y bioartificial. Este último se caracteriza por incorporar al sistema células hepáticas de distinto origen y se reservan para casos con insuficiencia hepática aguda grave o hepatitis fulminante, es decir, sin hepatopatía previa.

Base racional para el uso de los sistemas de soporte hepático artificial

Los sistemas de soporte artificial, sin presencia de material celular, persiguen desintoxicar el organismo de componentes tóxicos de metabolismo hepático y, como veremos, también renal. Su uso se justifica en la llamada “teoría tóxica”, por la que estos componentes tóxicos no eliminados desencadenarían daño celular con necrosis y apoptosis de células hepáticas, liberación de más componentes tóxicos y,

finalmente, disfunción cerebral, renal, circulatoria y fracaso multiorgánico.

Entre los componentes tóxicos que se acumulan en la insuficiencia hepatocelular destacaríamos ácidos biliares, bilirrubina, prostaciclina, óxido nítrico, ácidos grasos, triptófano, amonio, lactato, citoquinas proinflamatorias, etc. Como puede observarse, la mayor parte de estos componentes circulan unidos a albúmina. Esto justificaría la baja eficacia de los sistemas basados exclusivamente en la eliminación de sustancias hidrosolubles, entre los que se incluyen el recambio sanguíneo y plasmático, la hemofiltración venovenosa continua, la hemoperfusión a través de carbón activado o macrorresinas, la hemodiálisis de alto flujo, la plasmaféresis e incluso el sofisticado sistema BioLogic DT, que no ha demostrado ninguna eficacia en cuanto a supervivencia en pacientes con fallo hepático^{19,20}.

En la actualidad, pues, los sistemas de soporte hepático artificial utilizados son aquellos capaces de eliminar sustancias tanto hidrosolubles como unidas a proteínas, y esto se consigue mediante la diálisis con albúmina o el fraccionamiento del plasma y posterior filtración. A estos sistemas nos referiremos a continuación.

Tipos de sistemas de soporte artificial

En la actualidad, los sistemas de soporte hepático artificial utilizados en clínica son MARS (Gambro, Suecia) y Fractionated Plasma Separation, Adsorption, and Dialysis System (FPAD, Prometheus[®], Fresenius Medical Care, Germany). El método Single Pass Albumin Dialysis (SPAD) está en desuso respecto a los 2 anteriores.

El sistema MARS es el más ampliamente estudiado y utilizado ([fig. 5](#)). Se desarrolló inicialmente en Rostock (Alemania) y utiliza albúmina exógena al 10–20% y una membrana de polisulfona perforada con una superficie de adsorción de 2,2 m² y poros que no permiten el paso de sustancias con un peso molecular mayor de 50 kD²¹. El sistema Prometheus presenta como diferencia esencial respecto al anterior, el uso de la albúmina propia del paciente. Esta albúmina es separada del plasma mediante una membrana que permite el paso de sustancias de ~300 kD y que posteriormente se recircula a través de 2 columnas con diferentes adsorbentes²². Al igual que MARS, se añade también una diálisis convencional, en este caso de alto flujo, a fin de separar las sustancias hidrosolubles.

Resultados de los sistemas de soporte artificial

En este apartado vamos a diferenciar 2 tipos de estudios. Los primeros son estudios para consolidar la base racional para el uso de estos sistemas, es decir, analizan su eficacia en la depuración de sustancias tóxicas y sus consecuencias (efectos clínicos). Los últimos son estudios sobre la eficacia clínica de estos sistemas (resultados clínicos).

Efectos clínicos

Estudios iniciales muestran que el sistema MARS es capaz de depurar las sustancias que se detallan a continuación²¹:

- Ligadas a albúmina: ácidos biliares, bilirrubina, aminoácidos aromáticos, ácidos grasos de cadena corta y media,

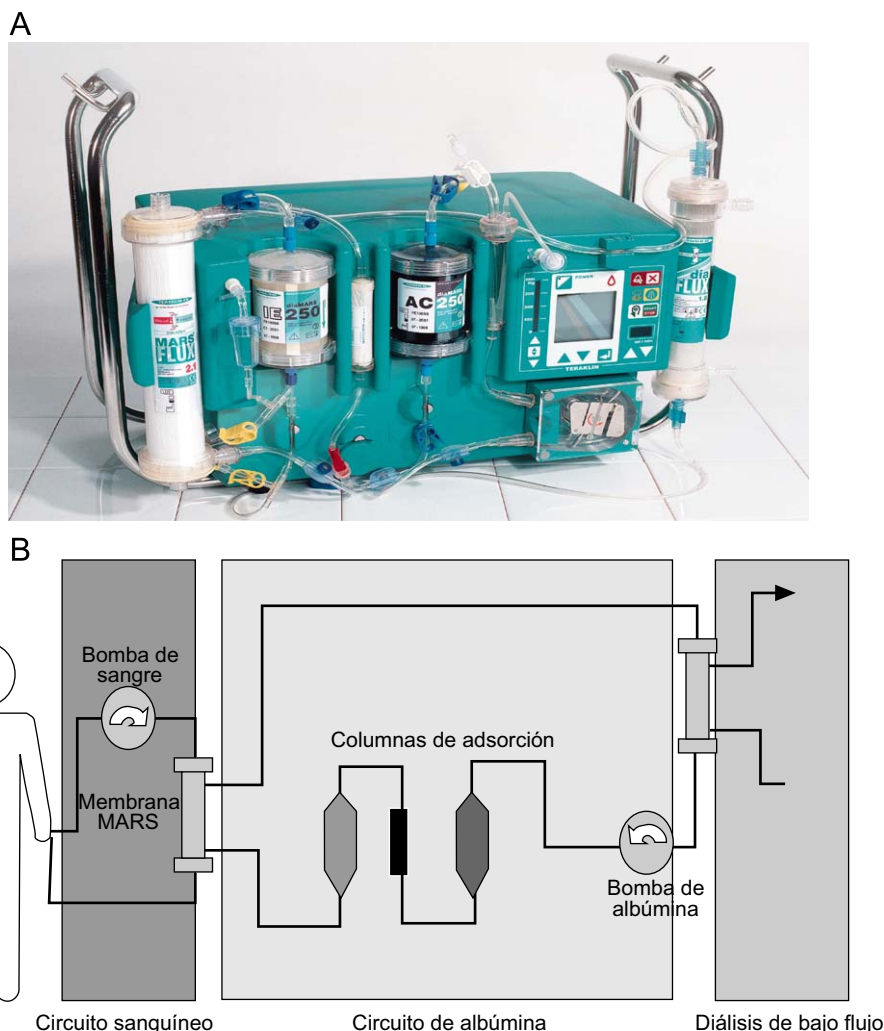


Figura 5 Sistema Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS). A) Apariencia real del sistema, que debe conectarse a un equipo de diálisis convencional. B) Esquema de funcionamiento del sistema MARS. El paciente se conecta a un circuito sanguíneo que contiene el módulo con la membrana MARS. La solución de albúmina con toxinas ligadas a sus receptores es regenerada en el circuito de albúmina, que contiene 600 ml al 20%, mediante columnas de adsorción (carbón activado y resinas de intercambio aniónico). A este segundo circuito se añade un módulo de diálisis convencional de bajo flujo con bicarbonato para controlar el balance hidroelectrolítico.

sustancias similares a benzodiazepinas, indoles, fenoles, triptófano, mercaptanos, cobre, interleucinas 6 y 10, TNF- α .

- Hidrosolubles: amonio, creatinina, urea.

También se ha mostrado capaz de reducir los niveles de sustancias vasoactivas como los metabolitos del óxido nítrico. En consecuencia, se produce una desactivación de los sistemas vasoactivos endógenos con descenso de los niveles de angiotensina, actividad renina plasmática, aldosterona, norepinefrina y vasopresina. Esto se traduce en un mejoría hemodinámica sistémica tras la instauración de tratamientos con MARS en pacientes con ACLF (aumento de la presión arterial media)²³. En cuanto a la hemodinámica hepática, MARS reduce la presión portal²⁴ y aumenta el flujo sanguíneo hepático²⁵. A nivel renal existe un aumento del flujo sanguíneo renal independiente de la presión arterial

media²⁵. Una única sesión de MARS también es capaz de aumentar la velocidad del flujo sanguíneo cerebral en pacientes con ACLF²⁶.

El sistema Prometheus se ha mostrado capaz de arrastrar o depurar tanto sustancias ligadas a proteínas (bilirrubina, ácidos biliares) como hidrosolubles (amonio, colinesterasa, creatinina y urea)²⁷. También, al igual que MARS, elimina citoquinas aunque sin traducción en el nivel de citoquinas circulantes²³.

Se han comparado ambos sistemas en estudios de corta duración. Así, un análisis retrospectivo mostró un mayor aclaramiento de ciertas toxinas (bilirrubina, ácidos biliares, urea) con Prometheus, mientras que la eliminación de metabolitos del óxido nítrico era superior con MARS^{23,28}. El uso de Prometheus, pues, no se acompaña de desactivación de los sistemas vasoactivos endógenos y no mejora la hemodinámica sistémica^{23,29}. Queda por ver si esto puede ser secundario al efecto de la albúmina sobre la estabiliza-

ción de las membranas. No obstante, no existen datos clínicos de relevancia que apoyen la superioridad clínica de un sistema respecto al otro.

Resultados clínicos

Las primeras series de tratamiento con MARS, publicadas en el año 2000, mostraron una reducción significativa de la bilirrubina, el grado de EH y la puntuación de Child-Pugh³⁰. El primer estudio prospectivo controlado en el que se utilizó MARS mostró una mejoría de la función renal, la EH y la presión arterial, así como un aumento de la supervivencia a los 30 días. Sin embargo, resulta difícil extraer conclusiones fehacientes de este estudio por su inclusión de pacientes muy heterogéneos y en escaso número³¹. Con posterioridad se realizó un metaanálisis incluyendo 4 estudios aleatorizados y 2 no aleatorizados que no mostró ningún beneficio en cuanto a supervivencia del uso de MARS frente a tratamiento convencional. No obstante, parece prematura la realización de metaanálisis cuando no existen suficientes estudios controlados de calidad al respecto²⁵.

Hassanein et al¹⁸ publicaron en 2007 los resultados de un estudio multicéntrico, prospectivo, aleatorizado y controlado, que comparaba MARS (6h diarias durante 5 días) y tratamiento médico convencional en 70 pacientes con cirrosis hepática avanzada y encefalopatía grado III-IV. Los pacientes tratados con MARS presentaron mayor porcentaje de éxito del tratamiento (definido como una mejoría ≥ 2 grados en la encefalopatía) respecto al resto (el 34 versus el 19%; $p=0,044$). Además, esta mejoría se alcanzó de manera mucho más rápida. Dado su corto seguimiento, el estudio no ofrece datos respecto a supervivencia, aunque los mismos autores habían observado, en un estudio anterior, mejoría de la sobrevida en los pacientes que respondían al tratamiento³².

Por lo que respecta al síndrome hepatorenal existe un único estudio aleatorizado y controlado, que incluye un número escaso de pacientes (8 en grupo MARS y 5 en grupo control) que mostró la eficacia de MARS en cuanto a descenso de creatinina y bilirrubina, aumento del sodio sérico, índice de protrombina, presión arterial y volumen urinario, así como de la supervivencia acumulada³³. Nuevamente, la escasez de la muestra no permite obtener conclusiones irrevocables.

Un último estudio en esta población, que comparaba MARS y Prometheus, aunque no de manera aleatorizada, mostró una supervivencia sin trasplante, a los 3 meses de tratamiento por insuficiencia hepática grave, del 48% en los pacientes tratados con MARS y del 33% en el grupo Prometheus. No existe grupo control³⁴.

Contraindicaciones y efectos adversos

De las observaciones y estudios publicados se deriva que los sistemas de soporte hepático artificial presentan escasos efectos adversos y estos acostumbran a ser bien tolerados²¹. Ahora bien, siempre deben respetarse unos criterios de exclusión que, si bien son relativos, aconsejan prudencia. Entre ellos destaca la coagulopatía grave, como sería en el caso de la coagulación intravascular diseminada y la hemorragia no controlada. Esto se debe tanto a un efecto intrínseco de estos sistemas que reduce la cifra de plaquetas (descenso leve pero significativo) como a la necesidad de

utilizar heparina sódica, epoprostenol o citrato, a fin de evitar la coagulación del circuito de diálisis.

La otra contraindicación relativa es la presencia de sepsis activa. Se recomienda la utilización de profilaxis antibiótica en los pacientes que se someten al procedimiento y la resolución previa del cuadro infeccioso en los que están a la espera de iniciar éste. Esto se debe más a la futilidad del tratamiento en pacientes con ACLF y sepsis activa que a un aumento del riesgo de infección directamente relacionado con la diálisis con albúmina³⁵.

A fin de minimizar el desarrollo de efectos adversos, se recomienda la monitorización hemodinámica del paciente durante el tratamiento así como determinaciones frecuentes de parámetros de coagulación, electrolitos, equilibrio ácido-básico y fármacos de fijación proteica²¹.

Estudios en marcha

En la actualidad existen 2 estudios independientes en marcha sobre la eficacia y seguridad de MARS y Prometheus en pacientes con ACLF. Se encuentran en fase de análisis de datos. Ambos estudios son aleatorizados, controlados y multicéntricos, e incluyen pacientes de características similares: cirrosis hepática con una descompensación aguda y grave. Esta gravedad se define por la presencia de una bilirrubina sérica ≥ 5 mg/dl junto con la presencia de EH $>$ grado II o síndrome hepatorenal (estudio MARS) o Child-Pugh ≥ 10 puntos (estudio Prometheus). Aunque estén definidos de manera distinta, estos criterios de inclusión corresponden a pacientes comparables. También ambos estudios excluyen pacientes con mayor riesgo de presentar los efectos adversos descritos en los estudios previos, a saber, coagulopatía grave, hemorragia activa, cirugía mayor reciente, y necesidad de drogas vasoactivas por inestabilidad hemodinámica.

El cálculo de la muestra en ambos estudios es lo suficientemente amplio como para responder al objetivo primario de los 2 estudios: aumento de la supervivencia libre de trasplante a los 28 días. En el transcurso del próximo año creemos que podremos disponer de los resultados preliminares de ambos estudios.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Jalan R, Williams R. Acute-on-chronic liver failure: Pathophysiological basis of therapeutic options. *Blood Purif.* 2002;20:252-61.
2. Kamath PS. Is there life in MARS? *Hepatology.* 2002;36:1017-9.
3. Sen S, Davies NA, Mookerjee RP, Cheshire LM, Hodges SJ, Williams R, et al. Pathophysiological effects of albumin dialysis in acute-on-chronic liver failure: A randomized controlled study. *Liver Transpl.* 2004;10:1109-19.
4. Ginès P, Cabrera J, Guevara M, Morillas R, Ruiz del Árbol L, Solà R, et al. Documento de consenso sobre el tratamiento de la ascitis, la hiponatremia dilucional y el síndrome hepatorenal en la cirrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol.* 2004;27:535-44.
5. Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ, Navasa M, Cirera I, Reggiardo V, et al. Prognostic significance of hepatic

- encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 1999;30:890–5.
6. Jalan R, Stadlbauer V, Sen S, Mookerjee RP, Davies N, Hodges S, et al. Natural history of acute decompensation of cirrhosis: The basis of the definition, prognosis and pathophysiology of acute on chronic liver failure. *Hepatology.* 2006;44:371A.
 7. 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.
 8. 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.
 9. Londoño MC, Cárdenas A, Guevara M, Quintó L, de Las Heras D, Navasa M, et al. MELD score and serum sodium in the prediction of survival of patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. *Gut.* 2007;56:1283–90.
 10. Moore KP, Wong F, Gines P, Bernardi M, Ochs A, Salerno F, et al. The management of ascites in cirrhosis: Report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology.* 2003;38:258–66.
 11. Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut.* 2007;56:1310–8.
 12. Angeli P, Wong F, Watson H, Ginès P, CAPPS Investigators. Hyponatremia in cirrhosis: Results of a patient population survey. *Hepatology.* 2006;44:1535–42.
 13. Restuccia T, Ortega R, Guevara M, Ginès P, Alessandria C, Ozdogan O, et al. Effects of treatment of hepatorenal syndrome before transplantation on postransplantation outcome. A case-control study. *J Hepatol.* 2004;40:140–6.
 14. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic Encephalopathy: Definition, nomenclature, diagnosis and quantification. Final report of the working party at the 11th World Congress of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology.* 2002;35:716–21.
 15. 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.
 16. Mas A. Hepatic encephalopathy: From pathophysiology to treatment. *Digestion.* 2006;73:78–85.
 17. Mas A, Rodés J, Sunyer L, Rodrigo L, Planas R, Vargas V, et al. Spanish Association for the Study of the Liver Hepatic Encephalopathy Cooperative Group. Comparison of rifaximin and lactitol in the treatment of acute hepatic encephalopathy: Results of a randomized, double-blind, double-dummy, controlled clinical trial. *J Hepatol.* 2003;38:51–8.
 18. Hassanein TI, Tofteng F, Brown Jr RS, 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.
 19. Ash SR, Steczko J, Knab WR, Blake DE, Carr DJ, Harker HD, et al. Push-pull sorbent-based pheresis and hemodiabsorption in the treatment of hepatic failure: Preliminary results of a clinical trial with the BioLogic-DTPF system. *Ther Apher.* 2000;4:218–28.
 20. Ellis AJ, Hughes RD, Nicholl D, Langley PG, Wendon JA, O'Grady JG, et al. Temporary extracorporeal liver support for severe acute alcoholic hepatitis using the BioLogic DT. *Int J Artif Organs.* 1999;22:27–34.
 21. Catalina MV, Bañares R. Sistemas de soporte hepático artificial: estado actual del tratamiento con diálisis de albúmina. *Gastroenterol Hepatol.* 2005;28:453–61.
 22. Rifai K, Manns MP. Review article: Clinical experience with Prometheus. *Ther Apher Dial.* 2006;10:132–7.
 23. Laleman W, Wilmer A, Evenepoel P, Elst IV, Zeegers M, Zaman Z, et al. Effect of the Molecular Adsorbent Recirculating System and Prometheus devices on systemic hemodynamics and vasoactive agents in patients with acute-on-chronic alcoholic liver failure. *Crit Care.* 2006;10:R108.
 24. Catalina MV, Barrio J, Anaya F, Salcedo M, Rincón D, Clemente G, et al. Hepatic and systemic hemodynamic changes after MARS in patients with acute-on-chronic liver failure. *Liver Int.* 2003;23:39–43.
 25. 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.
 26. Schmidt LE, Svendsen LB, Sorensen VR, Hansen BA, Larsen FS. Cerebral blood flow velocity increases during a single treatment with the molecular adsorbents recirculating system in patients with acute on chronic liver failure. *Liver Transpl.* 2001;7:709–12.
 27. Rifai K, Ernst T, Kreuschmer U, Bahr MJ, Schneider A, Hafer C, et al. Prometheus: A new extracorporeal system for the treatment of liver failure. *J Hepatol.* 2003;39:984–90.
 28. Krisper P, Haditsch B, Stauber R, Jung A, Stadlbauer V, Trauner M, et al. In vivo quantification of liver dialysis: Comparison of albumin dialysis and fractionated plasma separation. *J Hepatol.* 2005;43:451–7.
 29. Dethloff T, Tofteng F, Frederiksen HJ, Hojskov M, Hansen BA, Larsen FS. Effect of Prometheus liver assist system on systemic hemodynamics in patients with cirrhosis: A randomized controlled study. *World J Gastroenterol.* 2008;14:2065–71.
 30. Stange J, Mitzner S, Klammt S, Freytag J, Peszynski P, Look J, et al. Liver support by extracorporeal blood purification: A clinical observation. *Liver Transpl.* 2000;6:603–13.
 31. Heemann U, Treichel U, Look J, Philipp T, Gerken G, Malago M, et al. Albumin dialysis in cirrhosis with superimposed acute liver injury leading to severe hyperbilirubinemia. *Hepatology.* 2002;36:949–58.
 32. Stange J, Hassanein TI, Mehta R, Lynch P, Larsen FS, Tofteng F, et al. Short-term survival of patients with severe intractable hepatic encephalopathy: The role of albumin dialysis. *Hepatology.* 2005;42:286A.
 33. Mitzner SR, Stange J, Klammt S, Risler T, Erley CM, Bader BD, et al. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: Results of a prospective, randomized, controlled trial. *Liver Transpl.* 2000;6:277–86.
 34. Faenza S, Baraldi O, Bernardi M, Bolondi M, Coli L, Cucchetti A, et al. MARS and Prometheus: Our clinical experience in acute on chronic liver failure. *Transplant Proc.* 2008;40:1169–71.
 35. Doria C, Marino IR. Bacteremia using the Molecular Adsorbent Recirculating System in patients bridged to liver transplantation. *Exp Clin Transplant.* 2005;3:289–92.