



# Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



## EDITORIAL

### Insuficiencia hepática crónica: una entidad clínica necesitada de investigadores

### Chronic liver failure: A clinical entity in need of researchers

La insuficiencia hepática crónica es una entidad clínica frecuente. Representa la octava causa de muerte entre los 18 y los 55 años, es la razón más habitual de ingreso hospitalario en unidades de gastroenterología y hepatología y constituye la principal indicación de trasplante hepático<sup>1</sup>. El fracaso hepático crónico es probablemente uno de los síndromes clínicos más complejos observados en patología humana. Además de los problemas asociados al deterioro de la función hepática, estos pacientes desarrollan complicaciones relacionadas con la hipertensión portal y con la situación estratégica que el hígado ocupa entre el intestino y la circulación sistémica.

El desarrollo de encefalopatía como consecuencia del deterioro del metabolismo hepático del amonio y de otras sustancias neurotóxicas producidas en el intestino es el evento clínico más directamente relacionado con el fallo hepático. Pese a que los pacientes pueden progresar a una situación de coma, la mortalidad asociada al desarrollo de encefalopatía es baja y la mayoría de los pacientes se recuperan. Solo si la encefalopatía se presenta en asociación con el fallo de otros órganos, particularmente el riñón, el pronóstico se agrava<sup>2</sup>. La coagulopatía secundaria a la disminución de la síntesis hepática de factores procoagulantes es otro de los datos característicos de la insuficiencia hepática crónica, aunque su relevancia clínica es baja debido al descenso simultáneo en la síntesis de factores anticoagulantes<sup>3</sup>. Finalmente, la hipoalbuminemia, consecuencia del déficit en su síntesis hepática, es otro de los rasgos fundamentales de la insuficiencia hepática crónica. Nuestro concepto a cerca de su relevancia clínica ha cambiado a lo largo del tiempo. Inicialmente, se consideró esencial en la patogenia de la disfunción circulatoria y del desarrollo de ascitis. Posteriormente, el deterioro circulatorio fue relacionado más con la vasodilatación arterial esplácnica, con lo que la importancia conceptual de la hipoalbuminemia disminuyó<sup>4</sup>. Finalmente, estudios recientes sugieren que la disminución de los niveles séricos de albúmina y particularmente el deterioro en su capacidad funcional pueden constituir un mecanismo patogénico relevante en la

insuficiencia hepática crónica<sup>5</sup>. La albúmina es un transportador esencial de hormonas y de otras sustancias endógenas básicas. Es, asimismo, fundamental en el transporte de sustancias tóxicas endógenas de los tejidos a los órganos excretores como el hígado o los riñones y de los fármacos a sus células diana. Finalmente, la albúmina posee funciones biológicas específicas, siendo su capacidad antioxidante la más importante. En la insuficiencia hepática crónica, la capacidad de unión y transporte de la albúmina están muy disminuidas debido a la saturación de sus locus de unión y a las profundas alteraciones que presenta en su estructura molecular<sup>5</sup>.

Aunque la complicación más característica de la hipertensión portal es la hemorragia digestiva por rotura de varices esofágicas<sup>6</sup>, el evento clínico más relevante es el desarrollo de una disfunción cardiocirculatoria secundaria a la disminución de las resistencias vasculares sistémicas y al deterioro de la función inotropa, cronotropa y del gasto cardíaco<sup>7,8</sup>. La disminución de las resistencias vasculares a nivel esplácnico es consecuencia tanto de la vasodilatación arterial como del aumento en la angiogénesis. Los mecanismos implicados en el deterioro de la función cardíaca aún no son bien conocidos. Ambas alteraciones se producen de manera progresiva a lo largo de la enfermedad, comprometen la presión arterial y conducen a la activación homeostática del sistema renina-angiotensina, del sistema nervioso simpático y de la vasopresina<sup>8</sup>. Estos sistemas vasoconstrictores disminuyen la capacidad renal de excretar sodio y agua, lo que conduce a la formación de ascitis, a la retención de agua libre y al desarrollo de hiponatremia dilucional y a la vasoconstricción de territorios extraespláncnicos. La vasoconstricción a nivel hepático aumenta la presión portal y reduce el flujo sanguíneo hepático. La vasoconstricción a nivel renal conduce al desarrollo del síndrome hepatorenal. Finalmente, otros territorios también presentan una vasoconstricción significativa como los músculos y el cerebro<sup>8</sup>. Estudios recientes indican que la reducción del flujo sanguíneo cerebral y el

edema cerebral secundario a la presencia de hiponatremia dilucional predisponen a los pacientes con hepatopatía crónica avanzada a desarrollar encefalopatía, lo que establece un claro vínculo entre la disfunción circulatoria y la disfunción cerebral en la insuficiencia hepática crónica<sup>9,10</sup>.

El hígado alberga la mayor parte de las células del sistema reticuloendotelial (células de Kupffer), por lo que es esencial en la prevención de la traslocación de productos bacterianos y de bacterias viables desde la luz intestinal al torrente circulatorio. En la cirrosis avanzada la motilidad intestinal está muy disminuida como consecuencia de la hiperactivación del sistema nervioso simpático, lo que conduce al sobrecrecimiento bacteriano intestinal. La hipertensión portal produce cambios anatómicos en la mucosa intestinal y aumenta la permeabilidad de la barrera mucosa. Finalmente, la actividad fagocítica del sistema reticuloendotelial hepático está marcadamente disminuida en la cirrosis avanzada<sup>11</sup>. La combinación de estos tres factores determina el paso intermitente de productos bacterianos (endotoxina, DNA bacteriano) a la circulación sistémica lo que conduce a un estado inflamatorio crónico caracterizado por una activación persistente de la inmunidad innata y a la síntesis de citocinas<sup>12,13</sup>. Todo ello predispone a los pacientes al desarrollo de infecciones bacterianas endógenas fundamentalmente de foco intestinal. La malnutrición y la disfunción cardiocirculatoria asociados a la insuficiencia hepática crónica podrían estar en relación con este hecho.

El desarrollo de un fallo hepático agudo sobre una insuficiencia hepática crónica, condición conocida como «acute on chronic liver failure» es otra complicación frecuente en pacientes con una cirrosis avanzada. Esta descompensación habitualmente se produce en relación cronológica estrecha con un factor precipitante, habitualmente una infección bacteriana<sup>8,14</sup>. Además del deterioro de la función hepática, reflejado en el aumento en los niveles séricos de bilirrubina y del INR, estos pacientes presentan un deterioro agudo y grave de otros órganos incluyendo el cerebro, los riñones, el corazón, la circulación periférica, los pulmones y las glándulas suprarrenales. El «acute on chronic liver failure» es una de las principales causas de muerte en la cirrosis hepática. Su mortalidad está claramente relacionada con el número de órganos que fallan, siendo superior al 90% en aquellos pacientes que presentan un fracaso de más de 3 órganos<sup>14</sup>. La incidencia de «acute on chronic liver failure» es particularmente alta en pacientes con una insuficiencia hepática crónica avanzada en lista de espera de trasplante hepático. La prevención de las infecciones bacterianas, la mejoría en el manejo del fracaso multiorgánico en cuidados intensivos y el desarrollo de sistemas de soporte hepático artificial clínicamente efectivos son factores clave si pretendemos mejorar la supervivencia de estos pacientes.

Como conclusión, la insuficiencia hepática crónica es un cuadro clínico complejo, de difícil estudio, consecuencia no solo del fracaso hepático, sino también del deterioro de la función de muchos otros órganos y sistemas. Por ello, aquellos médicos que deseen investigar sobre esta entidad clínica deberían idealmente ser expertos en hepatología clínica y cuidados intensivos y tener amplios conocimientos en fisiología cardiovascular y renal y en infecciones bacterianas. Este tipo de investigadores es infrecuente, lo que probablemente explica por qué el porcentaje de artículos publicados en las principales revistas de hepatología sobre insuficiencia

hepática crónica representa menos del 5% del total, pese a ser la principal causa de ingreso y de fallecimiento en unidades de gastroenterología y hepatología. El objetivo de esta editorial es estimular a los jóvenes médicos para que investiguen sobre esta entidad clínica, extraordinariamente compleja pero al mismo tiempo apasionante.

## Bibliografía

- Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *The Lancet*. 2008;371:838–51.
- Córdoba J, Mínguez B. Hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis*. 2008;28:70–80.
- Tripodi A, Primignani M, Mannucci PM. Abnormalities of hemostasis and bleeding in chronic liver disease: the paradigm is challenged. *Intern Emerg Med*. 2010;5:7–12.
- Schirer RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodés J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology*. 1988;8:1151–7.
- Jalan R, Schnurr K, Mookerjee RP, Sen S, Cheshire L, Hodges S, et al. Alterations in the functional capacity of albumin in patients with decompensated cirrhosis is associated with increased mortality. *Hepatology*. 2009;50:555–64.
- García-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med*. 2010;362:823–32.
- Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C, Valer P, Ginès P, Moreira V, et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology*. 2005;42:439–47.
- Arroyo V, Fernández J, Ginès P. Pathogenesis and treatment of hepatorenal syndrome. *Semin Liver Dis*. 2008;28:81–95.
- Ahl B, Weissenborn K, van den Hoff J, Fischer-Wasels D, Köstler H, Hecker H, et al. Regional differences in cerebral blood flow and cerebral ammonia metabolism in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2004;40:73–9.
- Iversen P, Sørensen M, Bak LK, Waagepetersen HS, Vafaei MS, Borghammer P, et al. Low cerebral oxygen consumption and blood flow in patients with cirrhosis and an acute episode of hepatic encephalopathy. *Gastroenterology*. 2009;136:863–71.
- Wiest R, García-Tsao G. Bacterial translocation in cirrhosis. *Hepatology*. 2005;41:422–33.
- Such J, Francés R, Muñoz C, Zapater P, Casellas JA, Cifuentes A, et al. Detection and identification of bacterial DNA in patients with cirrhosis and culture-negative, nonneutrocytic ascites. *Hepatology*. 2002;36:135–41.
- Francés R, Zapater P, González-Navajas JM, Muñoz C, Caño 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.
- Austin MJ, Shawcross DL. Outcome of patients with cirrhosis admitted to intensive care. *Curr Opin Crit Care*. 2008;14:202–7.

Javier Fernández  
*UCI hepática, IMDiM, Hospital Clínic de Barcelona,*  
*Barcelona, España*  
 Correo electrónico: Jfdez@clinic.ub.es

Vicente Arroyo  
 Director del CIBEK y del Consorcio de la European  
 Association for the Study of the Liver (EASL) para el estudio  
 del Chronic Liver Failure (CLIF), Servicio de Hepatología,  
 IMDiM, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España  
 Correo electrónico: Varroyo@clinic.ub.es