



REVISIÓN

Evaluación y tratamiento del paciente cirrótico crítico[☆]



Javier Fernández^a, Carles Aracil^b, Elsa Solà^a, Germán Soriano^c,
Maria Cinta Cardona^d, Susanna Coll^e, Joan Genescà^f, Manoli Hombrados^g,
Rosa Morillas^h, Marta Martín-Llahíⁱ, Albert Pardo^j, Jordi Sánchez^k, Victor Vargas^f,
Xavier Xiol^l y Pere Ginès^{a,*}

^a Liver Unit, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, CIBERehd, Barcelona, España

^b Servei de Digestiu, Hospital Universitari Arnau de Villanova, Lleida, España

^c Servicio de Patología Digestiva, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. CIBERehd, Instituto de Salud Carlos III, Barcelona, España

^d Servicio de Digestivo, Hospital de Tortosa Verge de la Cinta, Tortosa, Tarragona, España

^e Servicio de Digestivo, Hospital del Mar, Barcelona, España

^f Servicio de Medicina Interna-Hepatología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Institut de Recerca Vall d'Hebron (VHIR), Universidad Autónoma de Barcelona CIBERehd, Barcelona, España

^g Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Dr. Josep Trueta, Facultat de Medicina, Universitat de Girona, Girona, España

^h Servicio de Hepatología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

ⁱ Servei de Digestiu, Hospital de Sant Joan Despí Moisès Broggi, Sant Joan Despí, Barcelona, España

^j Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII, Tarragona, España

^k Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell. CIBERehd, Instituto de Salud Carlos III, Sabadell, Barcelona, España

^l Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitari de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

Disponible en Internet el 8 de enero de 2016

PALABRAS CLAVE

Sepsis grave;
Insuficiencia renal;
Encefalopatía
hepática;
Hemorragia variceal;
Fracaso hepático
agudo sobre crónico;
Pronóstico

Resumen Los pacientes cirróticos presentan frecuentemente complicaciones graves de su enfermedad que requieren ingreso en la UCI. La encefalopatía hepática grado III-IV, el shock séptico, el fracaso agudo sobre crónico y la hemorragia variceal son descompensaciones que precisan un tratamiento intensivo específico en el paciente cirrótico. La mayor eficacia de los tratamientos empleados en cuidados intensivos y la generalización de los programas de trasplante hepático han mejorado de manera sustancial el pronóstico del paciente cirrótico crítico, hecho que ha facilitado su ingreso en las unidades de terapia intensiva. Sin embargo, el conocimiento de digestólogos e intensivistas sobre la patogenia, diagnóstico y tratamiento de estas complicaciones y sobre la evaluación pronóstica del paciente cirrótico crítico es limitado. Las alteraciones hemodinámicas y en la coagulación características de estos pacientes y la disfunción inmune que presentan aumentan la complejidad del tratamiento, el riesgo de presentar nuevas complicaciones y su mortalidad en comparación con la población general. Estas características diferenciales tienen implicaciones diagnósticas y terapéuticas clínicamente relevantes

[☆] Documento de Posicionamiento de la Societat Catalana de Digestologia.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pgines@clinic.cat (P. Ginès).

que deben ser conocidas por los intensivistas generales. En este contexto, la Sociedad Catalana de Digestología encomendó a un grupo de expertos la redacción de un documento de posicionamiento sobre la evaluación y el tratamiento del paciente cirrótico crítico. El presente artículo describe las recomendaciones acordadas en las reuniones de consenso y sus principales conclusiones.

© 2015 Elsevier España, S.L.U., AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Severe sepsis;
Acute kidney injury;
Hepatic encephalopathy;
Variceal bleeding;
Acute-on-chronic liver failure;
Prognosis

Evaluation and treatment of the critically ill cirrhotic patient

Abstract Cirrhotic patients often develop severe complications requiring ICU admission. Grade III-IV hepatic encephalopathy, septic shock, acute-on-chronic liver failure and variceal bleeding are clinical decompensations that need a specific therapeutic approach in cirrhosis. The increased effectiveness of the treatments currently used in this setting and the spread of liver transplantation programs have substantially improved the prognosis of critically ill cirrhotic patients, which has facilitated their admission to critical care units. However, gastroenterologists and intensivists have limited knowledge of the pathogenesis, diagnosis and treatment of these complications and of the prognostic evaluation of critically ill cirrhotic patients. Cirrhotic patients present alterations in systemic and splanchnic hemodynamics, coagulation and immune dysfunction what further increase the complexity of the treatment, the risk of developing new complications and mortality in comparison with the general population. These differential characteristics have important diagnostic and therapeutic implications that must be known by general intensivists. In this context, the Catalan Society of Gastroenterology and Hepatology requested a group of experts to draft a position paper on the assessment and treatment of critically ill cirrhotic patients. This article describes the recommendations agreed upon at the consensus meetings and their main conclusions.

© 2015 Elsevier España, S.L.U., AEEH y AEG. All rights reserved.

Introducción

La evaluación y el tratamiento de los pacientes con cirrosis y complicaciones graves de la enfermedad están evolucionando de forma muy rápida en los últimos años. La generalización del trasplante hepático, no solo para los pacientes con cirrosis «estable» sino también para aquellos que presentan complicaciones graves de la enfermedad, la mayor eficacia de las terapias intensivas empleadas en las unidades de críticos y la detección y tratamiento precoces de las complicaciones graves de la cirrosis, entre otros factores, han motivado una mejoría sustancial del pronóstico de los pacientes cirróticos críticos. No obstante, existen todavía muchos aspectos susceptibles de mejora relacionados tanto con entidades para las que aún no existe tratamiento específico (como el fallo hepático agudo sobre crónico, o *acute-on-chronic liver failure* [ACLF]), o en las que el tratamiento actual es solo moderadamente eficaz (encefalopatía hepática [EH] o síndrome hepatorenal [SHR]), como con las limitaciones que existen en la actualidad para el ingreso de pacientes cirróticos en unidades de cuidados intensivos (UCI). Es importante, asimismo, que el equipo médico (digestólogos, internistas, intensivistas, cirujanos) y de enfermería que atiende a estos pacientes tenga un conocimiento adecuado de las complicaciones graves que ocurren en la cirrosis. En este contexto, la Societat Catalana de Digestologia encomendó la redacción de un documento de posicionamiento sobre la evaluación y

el tratamiento del paciente cirrótico crítico a un grupo de expertos en el tema. Aunque el paciente cirrótico crítico presenta con frecuencia diversas descompensaciones de manera simultánea, para una mejor organización y comprensión el documento se divide en 6 partes: 1) Sepsis grave y shock séptico. 2) Insuficiencia renal aguda. 3) Encefalopatía hepática. 4) Hemorragia digestiva por varices esofagogástricas. 5) ACLF. 6) Evaluación pronóstica y reglas de futilidad. El presente artículo describe las recomendaciones acordadas en las reuniones de consenso y sus principales conclusiones.

Sepsis grave y shock séptico

La sepsis es la consecuencia de la reacción del huésped frente a la infección y se caracteriza por la liberación de diversos mediadores de la inflamación, como citocinas pro y antiinflamatorias y sustancias procoagulantes^{1,2}. Estos mediadores son responsables de la respuesta sistémica a la infección, que es más intensa en los pacientes con cirrosis en comparación con la de los pacientes con infección sin cirrosis. Esto supone un mayor riesgo de desarrollar sepsis, sepsis grave (es decir, fallo de órganos o hipoperfusión tisular), shock séptico (hipotensión refractaria a la administración de volumen que requiere fármacos vasopresores), fallo multiorgánico y muerte¹⁻⁴. La mortalidad hospitalaria de los pacientes con cirrosis y sepsis grave o shock

séptico es más alta que en la población general, superando el 50 y el 80%, respectivamente⁵.

Reanimación inicial

El inicio rápido y secuencial de la reanimación en la fase aguda de la sepsis grave es una medida muy importante en cualquier paciente. Esta reanimación debe iniciarse lo antes posible una vez detectados los signos de hipoperfusión periférica y sin esperar al ingreso del paciente en unidades de críticos. En la población general, las guías clínicas actuales recomiendan los siguientes objetivos a alcanzar en las primeras 6 h: presión arterial media ≥ 65 mmHg, presión venosa central entre 8 y 12 mmHg (12-15 mmHg en pacientes ventilados), saturación venosa central de oxígeno $\geq 70\%$ y diuresis $\geq 0,5$ ml/kg/h (objetivos precoces del tratamiento [OPT])⁶. La normalización de la concentración de lactato sérico es otro objetivo clínico relevante. Estos objetivos se alcanzan mediante la administración secuencial de fluidos, fármacos vasopresores, transfusiones y, en determinados pacientes, fármacos inotrópicos. Dos estudios multicéntricos recientes, también en población general, no han confirmado que el paquete de medidas incluidas en la OPT mejore la supervivencia en pacientes con sepsis grave, lo que sugiere que la disminución en la mortalidad reportada en estudios previos podría estar relacionada con el inicio precoz de la terapia convencional (administración precoz y enérgica de fluidos y de antibióticos)^{7,8}. Tras la reanimación precoz en el área de urgencias o en las salas de hospitalización convencional, guiada o no por la OPT, los pacientes deben ser trasladados a un área de cuidados intensivos o intermedios.

Aunque no hay estudios que hayan evaluado los OPT en la cirrosis, la práctica clínica habitual sugiere que la reanimación precoz es tanto o más importante en los pacientes con cirrosis debido a su fragilidad. Los objetivos, sin embargo, pueden ser diferentes a los de la población general, ya que los pacientes con cirrosis presentan habitualmente presiones arteriales más bajas, una saturación venosa central de oxígeno más elevada (circulación hiperdinámica), diuresis y hematocrito más bajos y alteraciones en el metabolismo del lactato^{9,10}.

Diagnóstico precoz y tratamiento antibiótico

El diagnóstico precoz de la infección y el inicio del tratamiento antibiótico intravenoso lo antes posible son puntos esenciales en el manejo de estos pacientes. El diagnóstico de infección no siempre es fácil, ya que a menudo los pacientes presentan síntomas y alteraciones analíticas inespecíficas. La determinación de proteína C reactiva (PCR) sérica (≥ 10 ng/ml) es útil para establecer la sospecha de infección, pero son frecuentes los falsos positivos y negativos^{2,4}. Se llevará a cabo una evaluación clínica sistemática del paciente dirigida a identificar la causa de la infección: anamnesis y exploración física cuidadosas, hemocultivos (2 o más), paracentesis diagnóstica y cultivo de líquido ascítico, sedimento y cultivo de orina y radiografía de tórax. Es importante obtener las muestras para cultivo antes de administrar el tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro, que siempre se debe iniciar lo antes posible, preferentemente dentro de la primera hora tras

el diagnóstico. Un tratamiento antibiótico precoz adecuado mejora la supervivencia en la sepsis grave tanto en población general como en los pacientes con cirrosis^{11,12}. La mortalidad aumenta un 10% por cada hora de retraso en el inicio de un tratamiento antibiótico adecuado. El tratamiento antibiótico empírico inicial debe cubrir los patógenos más probables teniendo en cuenta diferentes variables: el tipo de infección, si se trata de una infección comunitaria, asociada al sistema sanitario o intrahospitalaria (tabla 1), y la existencia de antecedentes de tratamientos antibióticos recientes o de infecciones o colonización por bacterias multirresistentes. Por otra parte, hay que considerar el perfil de resistencias de cada centro hospitalario. El tratamiento antibiótico empírico recomendado en las infecciones comunitarias son las cefalosporinas de tercera generación o la amoxicilina-ácido clavulánico. En las infecciones nosocomiales se recomienda un carbapenem o piperacilina-tazobactam, en áreas de alta y baja prevalencia de bacterias multirresistentes, respectivamente, asociados o no a un glucopéptido. Una vez se conocen los resultados de los cultivos y el antibiograma hay que ajustar el tratamiento (de-escalar) al(a los) antibiótico(s) más apropiado(s)⁴.

Fluidos

Las guías clínicas actuales en población general recomiendan la utilización de cristaloides (suero fisiológico y Ringer lactato) en la reanimación inicial del enfermo con sepsis grave. La dosis aconsejada es de al menos 30 ml/kg las primeras 3 h, aunque algunos pacientes pueden requerir dosis más elevadas⁶. Actualmente, el uso de hidroxietilalmidones está contraindicado en estos pacientes. Su administración en pacientes con sepsis grave o shock séptico se ha asociado con un aumento en la incidencia de insuficiencia renal y de terapia sustitutiva renal y, en algunos estudios, con una mayor mortalidad^{13,14}.

El uso de albúmina en la reanimación en la sepsis grave y el shock séptico es un tema controvertido. Actualmente la albúmina se recomienda únicamente en enfermos que requieren cantidades sustanciales de cristaloides, para disminuir el riesgo de sobrecarga hídrica y de anasarca⁶. Este riesgo está aumentado en pacientes con cirrosis que frecuentemente presentan una hipoalbuminemia significativa, por lo que su uso podría estar más justificado en el paciente con cirrosis. Un estudio reciente en población general no ha demostrado beneficios sobre la supervivencia de la administración combinada de albúmina y cristaloides en comparación con cristaloides en pacientes con sepsis grave¹⁵. Pese a que su utilidad en pacientes con cirrosis y sepsis grave y shock séptico se debe evaluar específicamente, existen evidencias claras de que su administración en pacientes con peritonitis bacteriana espontánea, una minoría con sepsis grave, previene el desarrollo de SHR y mejora la supervivencia hospitalaria¹⁶.

Soporte vasoactivo

Las guías actuales recomiendan la utilización de noradrenalina como agente vasoconstrictor de elección en pacientes con shock séptico⁶. La adrenalina (añadida a la noradrenalina o como sustituto de esta) puede utilizarse cuando

Tabla 1 Tratamiento antibiótico empírico recomendado en infecciones bacterianas extrahospitalarias y nosocomiales en pacientes cirróticos

Tipo de infección	Antibiótico recomendado	
	Infección extrahospitalaria	Infección nosocomial ^a
Peritonitis, empiema o bacteriemia espontánea Infección urinaria	Ceftriaxona, cefotaxima o amoxicilina/ácido clavulánico <i>No complicada</i> : ciprofloxacino o cotrimoxazol <i>Sepsis</i> : cefotaxima, ceftriaxona o amoxicilina/ácido clavulánico	Meropenem ^b ± glucopéptido ^c o Piperacilina/tazobactam ^d <i>No complicada</i> : nitrofurantoína o fosfomicina <i>Sepsis</i> : meropenem ^b ± glucopéptido ^c o piperacilina/tazobactam ^d
Neumonía	Amoxicilina/ácido clavulánico o ceftriaxona + macrólido, levofloxacino o moxifloxacino	Meropenem/ceftazidima + ciprofloxacino o Piperacilina/tazobactam ^d ± Glucopéptido ^c en pacientes con factores de riesgo de SARM ^e
Celulitis	Amoxicilina/ácido clavulánico o ceftriaxona + cloxacilina	Meropenem/ceftazidima + cloxacilina o glucopéptido ^c

SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina.

^a Tratamiento recomendado asimismo en infecciones urinarias y neumonías asociadas al sistema sanitario. El tratamiento empírico de las infecciones espontáneas y de las celulitis asociadas al sistema sanitario debe decidirse en base a la gravedad de la infección (los enfermos con sepsis grave deberían recibir el esquema recomendado para infecciones nosocomiales) y a la prevalencia local de bacterias multirresistentes.

^b Para cubrir *Enterobacteriaceae* productoras de betalactamasas de espectro ampliado (BLEA).

^c Vancomicina o teicoplanina en áreas con una alta prevalencia de SARM y de enterococo sensible a vancomicina (VSE). Linezolid/daptomicina en áreas con una alta prevalencia de enterococos resistentes a vancomicina (VRE). La daptomicina no está indicada en neumonías

^d En áreas con una baja prevalencia de bacterias multirresistentes.

^e Neumonía asociada de ventilación mecánica, antibioterapia previa, portador nasal de SARM.

se necesita otro agente vasopresor para mantener una presión arterial media adecuada. La vasopresina a dosis bajas (0,03 U/min) y la terlipresina en perfusión constituyen alternativas a la adrenalina en este tipo de pacientes¹⁷. Actualmente la dopamina se usa solo en casos seleccionados debido a su mayor riesgo de inducción de arritmias en comparación con la noradrenalina¹⁸. La administración de dobutamina en enfermos con cirrosis y shock séptico es excepcional, ya que estos pacientes presentan habitualmente gastos cardíacos elevados. Solo se recomienda en pacientes con disfunción miocárdica clínicamente relevante.

Por otra parte, debemos tener en cuenta que los pacientes con cirrosis presentan hiporreactividad a los agentes vasopresores y, consecuentemente, un mayor riesgo de shock refractario. La presencia de insuficiencia suprarrenal relativa aumenta significativamente este riesgo¹⁰.

Insuficiencia suprarrenal relativa: esteroides a dosis de estrés

La insuficiencia suprarrenal relativa es frecuente en enfermos con cirrosis y sepsis grave o shock séptico (51-77%) y se asocia con inestabilidad hemodinámica, disfunción renal y una alta mortalidad (81% frente al 37% en pacientes sin disfunción adrenal)¹⁹⁻²¹. La eficacia de los esteroides a dosis estrés (50 mg/6 h i.v.) en pacientes con cirrosis y shock séptico no está clara. Un pequeño estudio de cohortes

mostró que la administración de esteroides en pacientes con disfunción adrenal mejora la reversión del shock (96% vs 56%) y la supervivencia hospitalaria²¹. Sin embargo, un estudio aleatorizado reciente no mostró ningún beneficio de la administración de esteroides²². Las guías clínicas actuales en población general solo recomiendan la administración de esteroides a dosis de estrés en enfermos con shock refractario⁶.

Otras terapias de soporte

Ventilación mecánica protectora

La mortalidad en la UCI de los pacientes con cirrosis y sepsis grave que requieren ventilación mecánica es muy alta (alrededor del 70%)²³. Una ventilación protectora (volúmenes corrientes bajos: 6 ml/kg de peso corporal ideal y presiones meseta < 30 cmH₂O) mejora la supervivencia en pacientes con síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA) en la población general⁶. Los pacientes con cirrosis con SDRA deben ser ventilados de acuerdo a estas recomendaciones establecidas en la población sin enfermedad hepática¹⁰.

Sedación y analgesia

Al igual que en la población general, en la cirrosis hepática deben utilizarse protocolos con un objetivo de sedación e interrupciones/disminuciones diarias de la sedación continua. Los fármacos con vida media corta como el propofol y el remifentanilo son las opciones preferidas. Las

benzodiazepinas (midazolam) deben evitarse en estos pacientes, ya que la capacidad de eliminación del fármaco está reducida, lo que prolonga el tiempo de ventilación mecánica^{10,24}.

Terapias de soporte renal

Las terapias continuas de soporte renal y la hemodiálisis intermitente son equivalentes en pacientes sépticos con insuficiencia renal aguda. Las terapias continuas son preferibles en pacientes con inestabilidad hemodinámica. Los datos actuales indican que el soporte renal intensivo (35 ml/kg/h en técnicas continuas o la hemodiálisis intermitente diaria) no es superior a las estrategias convencionales (20-25 ml/kg/h)^{6,10,25}. No hay datos específicos sobre soporte renal en pacientes con cirrosis y sepsis grave o shock séptico.

Control glucémico

Los pacientes con sepsis grave e hiperglucemia relevante (2 determinaciones > 180 mg/dl) que ingresan en la UCI deben recibir terapia insulínica. La hiperglucemia puede actuar como procoagulante, inducir apoptosis celular y alterar la función de los neutrófilos. Por otra parte, la estrategia del control estricto de la glucemia (80-110 mg/dl) en pacientes sépticos no se recomienda, ya que aumenta los eventos hipoglucémicos y la mortalidad en comparación con un control glucémico convencional²⁶. En la actualidad se recomiendan objetivos de control glucémico menos estrictos (140-180 mg/dl), recomendación aplicable a los enfermos con cirrosis^{6,10}.

Hemoderivados

Las guías actuales en la población general recomiendan un umbral de transfusión de 7 g/dl una vez que la hipoperfusión tisular se ha resuelto⁶. Un umbral similar (7-8 g/dl) se ha recomendando en pacientes con cirrosis con hemorragia por hipertensión portal (Baveno VI)²⁷. No deben corregirse las alteraciones de la coagulación en ausencia de hemorragia¹⁰.

Instrumentalización, nutrición y otras estrategias profilácticas

Los pacientes con shock séptico y un porcentaje relevante de los pacientes con sepsis grave requieren la inserción de una vía central y de una sonda urinaria. La inserción de un catéter arterial es necesaria en pacientes con shock séptico y en enfermos con sepsis grave y fracaso respiratorio. La colocación de catéteres vasculares no requiere la corrección de las alteraciones de la coagulación excepto en los casos de trombocitopenia grave ($\leq 20.000 \cdot 10^9/l$). Vías y sondas deben ser retiradas de manera precoz tras la resolución del cuadro con el fin de prevenir infecciones nosocomiales secundarias.

El paciente con cirrosis presenta con frecuencia una desnutrición grave que requiere el inicio de soporte nutricional precoz. La nutrición enteral es la modalidad de elección. Debe evitarse el síndrome de realimentación y tratar las deficiencias de vitaminas y de oligoelementos. La nutrición parenteral se desaconseja de la sepsis grave excepto en desnutriciones graves.

La profilaxis de úlceras de estrés mediante inhibidores H2 o de la bomba de protones está indicada en pacientes con

cirrosis y sepsis grave o shock séptico. La trombocitopenia y la coagulopatía grave contraindican la profilaxis de la trombosis venosa profunda con heparina de bajo peso molecular en muchos pacientes, en los que deben utilizarse medias neumáticas¹⁰.

Insuficiencia renal

Definición

La insuficiencia renal se define como una reducción significativa del filtrado glomerular (FG). Clásicamente la insuficiencia renal en los pacientes con cirrosis hepática se define como una creatinina sérica > 1,5 mg/dl²⁸. Sin embargo, esta definición tiene limitaciones. En primer lugar, un valor de creatinina de 1,5 mg/dl corresponde a un FG muy reducido (30 ml/min), por lo que el diagnóstico se realiza cuando la insuficiencia renal ya es avanzada. Por otro lado, esta definición no tiene en cuenta las variaciones de la creatinina con respecto a los valores previos. La clasificación *Acute Kidney Injury Network* (AKIN), descrita inicialmente en pacientes críticos de la población general, define la insuficiencia renal no en base a un punto de corte, sino a pequeñas variaciones de la creatinina respecto a los valores previos²⁹. Esta clasificación define *Acute Kidney Injury* (AKI) como un aumento de la creatinina $\geq 0,3$ mg/dl o del 50% respecto al valor basal en 48 h. Se definen 3 estadios de AKI según la gravedad de la insuficiencia renal (AKI 1, AKI 2 y AKI 3).

Estudios recientes en pacientes con cirrosis indican que la combinación de ambas definiciones, la AKIN y la clásica, es superior a ambas clasificaciones por separado, ya que permite realizar un diagnóstico más precoz y mejora su capacidad pronóstica. En este sentido, el estadio AKI 1 se divide en 2 subgrupos en función de si la creatinina al diagnóstico de la insuficiencia renal es inferior o superior a 1,5 mg/dl (AKI 1A y AKI 1B, respectivamente)^{30,31}. A pesar de que esta nueva clasificación (AKI modificado; [tabla 2](#)) no se describe en las guías clínicas, la existencia de nueva información y el creciente interés en su utilización en la cirrosis sustentan su descripción en este consenso. La mayoría de los pacientes con cirrosis presentan insuficiencia renal en el momento del ingreso. Para establecer si presentan insuficiencia renal en base a criterios AKI al ingreso, es necesario utilizar una cifra de creatinina sérica previa, que por consenso es el último valor disponible en los 3 meses previos (un año en caso de que no exista ningún valor disponible en ese periodo).

Causas

Los pacientes con cirrosis hepática pueden presentar insuficiencia renal por múltiples causas²⁸. El diagnóstico etiológico es esencial, ya que el tratamiento y el pronóstico difieren sustancialmente. Las causas más frecuentes de insuficiencia renal son:

- a) SHR: insuficiencia renal de carácter funcional secundaria a una vasoconstricción renal intensa. Los criterios diagnósticos de SHR se describen en la [tabla 3](#)³².

Tabla 2 Propuesta de nueva clasificación de la insuficiencia renal en base a los criterios AKI adaptados a pacientes con cirrosis hepática

Estadio	Criterio
AKI 1A	Aumento de la creatinina $\geq 0,3$ mg/dl o del 50% respecto al valor basal con un valor final $\leq 1,5$ mg/dl
AKI 1B	Aumento de la creatinina $\geq 0,3$ mg/dl o del 50% respecto al valor basal con un valor final $> 1,5$ mg/dl
AKI 2	Aumento de la creatinina 2-3 veces respecto al valor basal
AKI 3	Aumento de la creatinina > 3 veces respecto al valor basal

Tabla 3 Criterios diagnósticos de síndrome hepatorenal

Cirrosis con ascitis
Creatinina sérica $> 1,5$ mg/dl*
Ausencia de mejoría de la creatinina después de 2 días de suspender el tratamiento diurético y de haber realizado expansión plasmática con dosis única de albúmina. La dosis recomendada es de 1 g/kg de peso (dosis máxima 100 g/día)
Ausencia de shock
Ausencia de tratamiento reciente con fármacos nefrotóxicos
Ausencia de enfermedad renal parenquimatosa evidenciada por proteinuria > 500 mg/día, microhematuria (> 50 hematíes/campo) y/o ecografía renal anormal

* Criterio sustituido en la última reunión de consenso por AKI 2 o 3 o progresión del AKI 1.

- b) Hipovolémica (disminución del volumen intravascular): las causas más frecuentes son las dosis excesivas de diuréticos, hemorragia digestiva y diarreas.
- c) Infecciones bacterianas: Son la causa más frecuente de insuficiencia renal, por lo que en todo paciente con cirrosis que presente insuficiencia renal debe descartarse una infección de forma activa. Es importante subrayar que en la definición actual de SHR, la existencia de una infección bacteriana no se considera un criterio de exclusión en ausencia de shock séptico.
- d) Nefrotóxicos: los fármacos que con más frecuencia ocasionan insuficiencia renal son los antiinflamatorios no esteroideos y los aminoglucósidos. Fármacos antihipertensivos como los betabloqueantes, los IECA o los ARA-II también pueden causar insuficiencia renal en la cirrosis.
- e) Nefropatía parenquimatosa: los pacientes con cirrosis pueden presentar nefropatía parenquimatosa asociada al VHC, VHB, etiología alcohólica, diabetes o hipertensión, entre otros. Su presencia debe sospecharse en caso de alteración en el sedimento urinario (proteinuria y/o hematuria relevantes).

Pronóstico

La insuficiencia renal es una complicación frecuente que se asocia a una morbimortalidad relevante en los pacientes con cirrosis. El pronóstico depende de la intensidad y de la causa de la insuficiencia renal. Respecto a la intensidad, estudios recientes indican que los pacientes con AKI 1A presentan un buen pronóstico, similar al de los pacientes sin insuficiencia renal. Los pacientes con AKI 1B presentan un pronóstico intermedio (supervivencia del 68% a los 3 meses)^{30,31}. Los pacientes con AKI 2 o 3 presentan un mal pronóstico, con una supervivencia a los 3 meses del 30-40%.

La causa de la insuficiencia renal también tiene un impacto pronóstico³³. Los pacientes con nefropatía parenquimatosa presentan un buen pronóstico, con una supervivencia del 73% a los 3 meses. Los pacientes con

insuficiencia renal por hipovolemia presentan un pronóstico intermedio (46% a los 3 meses). Los pacientes con insuficiencia renal asociada a infecciones y SHR son los que presentan un peor pronóstico (supervivencia del 31 y del 15% a los 3 meses, respectivamente).

Grupos de riesgo

Los pacientes con cirrosis hepática presentan una mayor susceptibilidad a desarrollar insuficiencia renal en comparación con la población general. Los pacientes con un mayor riesgo son los que presentan ascitis y los ingresados por complicaciones agudas de la cirrosis, fundamentalmente infecciones bacterianas, hiponatremia y hemorragia digestiva. En estos pacientes debe monitorizarse la creatinina sérica cada 48-72 h para detectar de forma precoz el desarrollo de insuficiencia renal.

Tratamiento

Medidas generales

Todos los pacientes con insuficiencia renal requieren un control clínico estrecho. Los pacientes con insuficiencia renal grave, en especial los que están en lista de espera de trasplante hepático, deberían ser ingresados en una UCI o en intermedios. Es esencial detectar de forma precoz la aparición de complicaciones intercurrentes, en especial infecciones bacterianas, EH o hemorragia digestiva³⁴.

La colocación de una sonda urinaria y de un catéter venoso central en pacientes cirróticos críticos es imprescindible. En el resto de pacientes debe individualizarse, ya que pese a que aportan una monitorización más estricta, también aumentan el riesgo de infecciones.

Como regla general, en todo paciente con insuficiencia renal aguda debe suspenderse el tratamiento diurético. Los pacientes con ascitis de gran volumen deben tratarse con paracentesis evacuadoras con expansión con albúmina (8 g/l de ascitis)³⁴. En los enfermos con insuficiencia renal aguda secundaria a hipovolemia esta debe corregirse mediante la

administración de fluidos. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes con cirrosis e insuficiencia renal aguda se ha de reducir el aporte de sodio y de líquidos, ya que habitualmente presentan un aumento del volumen de líquido extracelular con ascitis, edemas e hponatremia dilucional.

No existen datos definitivos para contraindicar el uso de betabloqueantes en pacientes con insuficiencia renal aguda. Sin embargo, es probable que en estos pacientes deba suspenderse la administración de los betabloqueantes por el efecto negativo que puedan tener: reducción del gasto cardíaco e hipertensión secundaria.

Algoritmos de tratamiento

Las [figura 1A-C](#) muestran los algoritmos de evaluación y tratamiento de la insuficiencia renal en la cirrosis propuestos en función de la creatinina sérica al ingreso y del desarrollo de insuficiencia renal de acuerdo a los criterios AKI modificados^{30,31}, algoritmos que también se han de aplicar a los pacientes que cumplan los criterios AKI durante la hospitalización.

Tratamiento del síndrome hepatorenal tipo 1

Tratamiento farmacológico. El tratamiento de primera elección en pacientes con SHR tipo 1 es la administración de fármacos vasoconstrictores (terlipresina, noradrenalina o midodrina) y albúmina^{34,35}. La mayoría de estudios y de información disponible hacen referencia a la terlipresina administrada en forma de bolo³⁶⁻³⁸, por lo que consideramos que el tratamiento de primera línea del SHR tipo 1 en nuestro país, en el que está disponible la terlipresina, es su combinación con albúmina. Datos recientes sugieren que su administración en perfusión continua podría mejorar su eficacia y reducir los efectos secundarios. No obstante, los datos existentes, aún limitados, no permiten recomendar de manera firme esta forma de administración. En pacientes no candidatos a trasplante hepático, la decisión de tratar el SHR tipo 1 con fármacos vasoconstrictores y albúmina debe ser individualizada.

Trasplante hepático. El trasplante hepático es el tratamiento definitivo de los pacientes con SHR tipo 1 y tipo 2^{34,35}. Por este motivo, todo paciente con SHR debe ser derivado a un centro de trasplante hepático. El SHR es reversible después del trasplante, por lo que en estos pacientes se debe indicar únicamente el trasplante hepático. El doble trasplante hepatorenal solo debería considerarse en pacientes que hayan requerido tratamiento de soporte renal prolongado durante 6-8 semanas, ya que en estos pacientes la probabilidad de reversión del SHR es muy baja.

A los pacientes con SHR tipo 1 se les debe dar prioridad en la lista de espera de trasplante, ya que presentan una elevada mortalidad. La utilización del MELD como sistema de priorización en lista ha facilitado el acceso al trasplante en estos pacientes. Diversos grupos han propuesto que para calcular el MELD en estos pacientes se utilice la creatinina previa al inicio del tratamiento, dándoles así prioridad en la lista de trasplante³⁹.

A pesar de que no existe información de estudios prospectivos, las guías clínicas actuales recomiendan que los pacientes con SHR tipo 1 sean tratados con vasoconstrictores y albúmina antes del trasplante hepático, ya que la mejoría

de la función renal previa al trasplante puede mejorar el pronóstico en el período postrasplante^{34,35}.

Terapia de soporte renal. No existen estudios que hayan evaluado específicamente la utilidad de las terapias de soporte renal (TSR) en pacientes con SHR tipo 1. La TSR no se considera un tratamiento de primera línea, ya que no actúa sobre la fisiopatología del SHR. La TSR, bien sea continua o intermitente en función de la tolerancia hemodinámica del paciente, estaría únicamente indicada en pacientes con SHR tipo 1 que no responden al tratamiento farmacológico y que desarrollan criterios de diálisis urgente (hipervolemia, hiperpotasemia, acidosis metabólica, etc.)^{34,35}. No obstante, la experiencia clínica indica que esta situación es poco frecuente en pacientes con SHR tipo 1.

Otros métodos de diálisis alternativos, como el *molecular adsorbent recirculating system* (MARS) o el *fractionated plasma separation and adsorption* (Prometheus) se han propuesto como potenciales tratamientos del SHR^{40,41}. No obstante, la información existente sobre su utilidad en estos pacientes todavía es limitada y poco concluyente.

Terapia de soporte renal en la insuficiencia renal en la cirrosis hepática

Como se ha descrito anteriormente para el SHR, la TSR en general no es un tratamiento de primera elección en pacientes con cirrosis e insuficiencia renal. Sin embargo, existen situaciones concretas en las que debe considerarse su utilización. Respecto al tipo de TSR, continua o intermitente, la decisión debe individualizarse en función de la estabilidad hemodinámica del paciente y de su tolerancia. Las situaciones en las que se debe indicar TSR en paciente con cirrosis son: a) SHR tipo 1 (ver apartado anterior) y b) necrosis tubular aguda: en pacientes que no responden al tratamiento estándar con perfusión de furosemida y/o vasopresores y que desarrollan criterios de TSR (hipervolemia, acidosis metabólica, hponatremia grave, hiperpotasemia, etc.).

Indicaciones de ingreso en cuidados intensivos o intermedios

Los pacientes con indicación de ingreso en unidades de críticos son los pacientes con SHR tipo 1 candidatos a trasplante y los pacientes con insuficiencia renal asociada a otras complicaciones graves de la cirrosis que requieran monitorización intensiva (sepsis, hemorragia digestiva, etc.).

Indicaciones de contactar con un centro de referencia de trasplante

Durante el proceso agudo, debería contactarse con un centro de trasplante en el caso de pacientes con SHR tipo 1 o con cualquier otro tipo de insuficiencia renal si el paciente está en lista de espera o es un potencial candidato a trasplante. En el caso de los pacientes con SHR tipo 1 debe iniciarse tratamiento con terlipresina y albúmina de acuerdo al protocolo y contactar para traslado. Al alta, debe contactarse con un centro de trasplante en los pacientes con SHR tipo 2 o con insuficiencia renal parenquimatosa que cumplan criterios de trasplante.

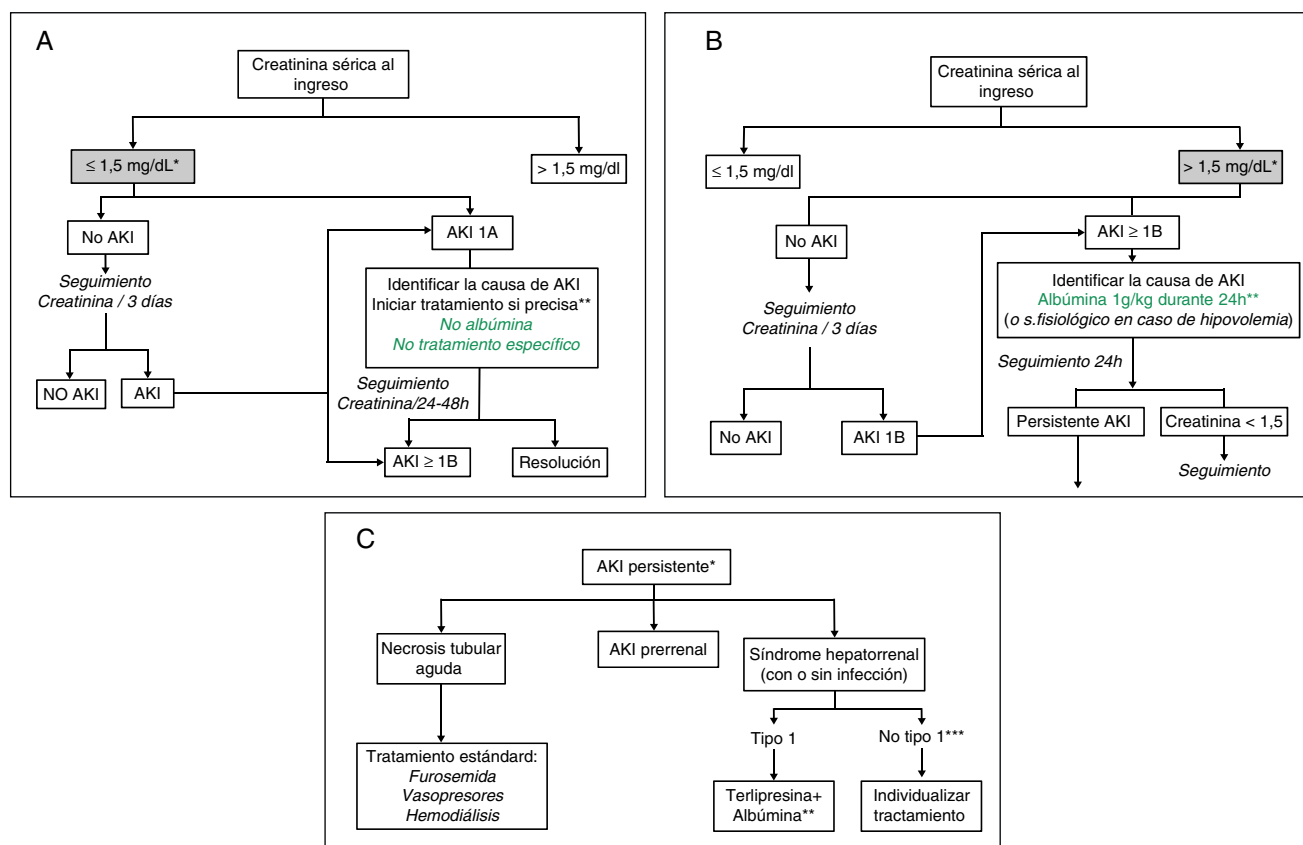


Figura 1 Propuesta de algoritmo diagnóstico y terapéutico de insuficiencia renal aguda en pacientes con cirrosis en función del valor de creatinina sérica al ingreso y del desarrollo de insuficiencia renal: clasificación AKI adaptada a los pacientes con cirrosis hepática.

A) Pacientes con creatinina sérica al ingreso $\leq 1,5$ mg/dl.

* El valor basal de creatinina utilizada para la definición de AKI es la última creatinina disponible en los últimos 3 meses anterior al ingreso.

** Debe identificarse de forma precoz la causa de la insuficiencia renal para iniciar el tratamiento lo antes posible. Ante todo paciente con insuficiencia renal debe suspenderse el tratamiento diurético y eliminar fármacos potencialmente nefrotóxicos. Es esencial descartar la existencia de una infección bacteriana como causa de la insuficiencia renal. No existen datos sobre la eficacia de la albúmina intravenosa en pacientes con AKI 1A.

B) Pacientes con creatinina sérica al ingreso $> 1,5$ mg/dl.

* El valor basal de creatinina utilizada para la definición de AKI es la última creatinina disponible en los últimos 3 meses anterior al ingreso.

** La administración de albúmina intravenosa se debe realizar de forma lenta para evitar la sobrecarga de volumen.

C) Pacientes con AKI persistente

* Se definirán como aquellos pacientes que presenten un empeoramiento progresivo de la función renal o aquellos pacientes con AKI 1B en los que la creatinina sérica se haya reducido $< 25\%$ con respecto a la creatinina de las 48 h previas

** El tratamiento con terlipresina se inicia a dosis de 1 mg/4 h. Si a las 48 h la creatinina sérica no ha disminuido un 25% respecto al valor basal, debe aumentarse la dosis a 2 mg/4 h. Se considerará respuesta completa cuando la creatinina sérica descienda hasta valores $< 1,5$ mg/dl. El tratamiento se mantendrá hasta obtener la respuesta o un máximo de 14 días. Si al día 7 de tratamiento la creatinina no ha bajado $> 25\%$ se suspenderá el tratamiento. De forma concomitante debe administrarse albúmina intravenosa a dosis de 20-40 g/dl^{7,8}.

*** Pacientes con SHR pero que no cumplen criterio de SHR tipo 1.

Encefalopatía hepática

Definición, clínica y clasificación

La EH es una disfunción cerebral causada por insuficiencia hepática y/o shunts portosistémicos⁴². Otros elementos importantes en la fisiopatología de la EH en los pacientes con cirrosis son las alteraciones en la microbiota, la

hiperamoniemia y la respuesta inflamatoria⁴³. En la mayoría de los casos existe un factor precipitante, principalmente infecciones bacterianas, estreñimiento, hemorragia digestiva y fármacos como los diuréticos y los sedantes⁴². La EH se manifiesta por un amplio espectro de alteraciones neurológicas y/o psiquiátricas que van desde las alteraciones subclínicas (la EH mínima, solo detectable mediante tests neuropsicológicos o neurofisiológicos) hasta el coma.

Al tratarse de un espectro continuo, no es fácil clasificarla. La clasificación más utilizada sigue siendo la de West Haven, que va desde el grado I (pérdida de atención) hasta el grado IV (coma), pasando por el grado II (desorientación temporal, letargia) y el grado III (desorientación temporal y espacial, confusión grave, estupor, somnolencia pero el paciente puede ser despertado con estímulos)⁴². Con frecuencia no es fácil diferenciar entre el grado I y el grado II. Recientemente, la *International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism* (ISHEN) ha establecido una nueva clasificación de la EH en la cirrosis: EH encubierta («*covert*»), que incluye la EH mínima y la EH grado I, y EH manifiesta («*overt*»), que incluye los grados II, III y IV^{42,44}.

Pronóstico y grupos de riesgo

La EH es una complicación frecuente, ya que el 30-40% de los pacientes con cirrosis presentan en algún momento de su evolución un episodio de EH manifiesta^{42,45}. Además, determina un mal pronóstico, ya que la mortalidad al año de un episodio de EH es del 50% aproximadamente⁴⁶. Es una causa de frecuentes reingresos y de un grave deterioro de la calidad de vida de los pacientes y de sus familias, y supone una elevada carga no solo familiar, sino también social y económica para la comunidad^{42,47,48}. Por otro lado, recientemente se ha demostrado que los episodios repetidos de EH pueden dejar secuelas cognitivas permanentes en los pacientes⁴⁹. Algunos factores predisponentes de EH manifiesta son la EH previa, la EH mínima, la hiponatremia, la insuficiencia renal, el grado de insuficiencia hepática y la presencia de shunts portosistémicos de gran calibre^{42,43,50,51}.

Diagnóstico

El diagnóstico de la EH se basa en la historia y en la exploración clínica. La presencia de asterix («*flapping tremor*») es frecuente pero no patognomónica^{42,42}. Con frecuencia es preciso realizar una prueba de imagen como la TC craneal para descartar otras causas de la alteración neuropsicológica, como una hemorragia cerebral, un accidente vascular cerebral isquémico o un tumor cerebral^{42,43}. Se ha descrito un riesgo de hemorragia cerebral 5 veces mayor en pacientes con cirrosis en comparación con la población general⁵², hallazgo no confirmado por otros autores⁵³.

La determinación de la amoniemia es poco útil, ya que no contribuye al diagnóstico, estadificación ni pronóstico de la EH. Además, para que los resultados sean fiables, deben seguirse una serie de requisitos técnicos (muestra en frío y realización de la determinación con rapidez tras la extracción). Sin embargo, unos niveles normales de amonio cuestionan que nos encontremos ante un episodio de EH⁴².

Tratamiento de la encefalopatía hepática aguda

El tratamiento de la EH requiere una intervención rápida. Los objetivos de dicha intervención son 2: a) identificar y tratar lo antes posible el factor precipitante, que puede ser

potencialmente grave, como una infección o una hemorragia digestiva, y b) evitar la progresión de la EH y las complicaciones derivadas de la disminución del nivel de conciencia, como la broncoaspiración^{42,43,47}.

El tratamiento de los pacientes con cirrosis y EH debe adecuarse al grado de EH. Los pacientes con EH grado I o II con frecuencia pueden ser dados de alta desde el servicio de urgencias si mejoran durante su estancia. Por el contrario, los pacientes más graves (grado III-IV) requieren ingreso en una UCI e intubación orotraqueal^{23,42}. Los pacientes con grados I o II suelen ingresarse en salas de hospitalización convencional.

En pacientes con EH grado III o IV, tras su intubación, debe colocarse una sonda nasogástrica para administrar la medicación y la nutrición hasta que el nivel de conciencia permita reiniciar la ingesta oral^{42,47}.

El punto más importante del tratamiento de la EH es la búsqueda sistemática y el subsiguiente tratamiento del factor precipitante: infecciones bacterianas, hemorragia digestiva, estreñimiento, insuficiencia renal, alteraciones hidroelectrolíticas, o fármacos como los diuréticos y los sedantes^{42,43,47}.

Otro aspecto importante del tratamiento de la EH aguda es la disminución de la amoniemia, actuando especialmente sobre la microbiota mediante disacáridos no absorbibles o antibióticos^{42,43}. El tratamiento de primera línea son los disacáridos no absorbibles, lactulosa y lactitol. Suelen administrarse por vía oral (EH grado I y potencialmente II), pero también por sonda nasogástrica (grados II-III-IV) o en enema cuando la situación del paciente no permite la vía oral^{42,43,47,54}. Como alternativa a los disacáridos pueden utilizarse los antibióticos no absorbibles (neomicina, metronidazol y, más recientemente, rifaximina a dosis de 400 mg/8 h)⁴². Sin embargo, no existe suficiente evidencia sobre la utilidad de la rifaximina en combinación con los disacáridos en el tratamiento de un episodio de EH⁴⁷. La rifaximina, añadida a la lactulosa, previene la recurrencia de la EH⁵⁵. Otros tratamientos que disminuyen la amoniemia, como la L-ornitina-L-aspartato (LOLA) o el fenilacetato de ornitina, no se utilizan en la práctica clínica habitual debido a su falta de disponibilidad o a que aún están en fase de investigación.

El flumazenilo puede mejorar de forma transitoria el nivel de conciencia en los pacientes con EH, especialmente en pacientes con historia de ingesta previa de benzodiazepinas. Se puede ensayar en determinadas situaciones para confirmar el diagnóstico de EH desencadenado por benzodiazepinas, al comprobar la reversibilidad del cuadro clínico⁴².

Los sistemas de diálisis con albúmina (MARS) mejoran el nivel de conciencia en pacientes con EH grados III y IV que no responden al tratamiento convencional⁵⁶. Sin embargo, la aplicación de este tratamiento está limitada por su complejidad, elevado coste y escasa disponibilidad, y por el hecho de que no ha demostrado que mejore la supervivencia^{47,56}.

En los pacientes con EH hay que mantener el soporte nutricional sin restricción de proteínas. Las dietas hipoproteicas no están justificadas y pueden empeorar el estado nutricional y aumentar la amoniemia al favorecer la pérdida de masa muscular. Los aminoácidos ramificados por vía intravenosa no son útiles en el tratamiento de la EH, pero los suplementos por vía oral pueden contribuir a mejorar el estado nutricional^{42,43,57}.

Indicaciones de ingreso en cuidados intensivos o intermedios

Como hemos comentado previamente, los pacientes con EH grado III o IV precisan ingreso en una intermedios o en UCI para una monitorización estricta y ventilación mecánica si es preciso^{42,54}. Se considera indispensable la intubación oro-traqueal en los pacientes con una puntuación inferior a 8 en la escala de coma de Glasgow⁵⁴. En estos pacientes se recomienda evitar los sedantes⁵⁴. Cuando sean imprescindibles, es preferible utilizar los de vida media corta y escaso metabolismo hepático, como el remifentanilo y el propofol.

Trasplante hepático

Considerando el mal pronóstico de los pacientes que han presentado un episodio de EH, la mayoría deben ser evaluados para trasplante hepático y derivados al centro de referencia⁴². Esta evaluación podría posponerse en los pacientes con función hepática conservada, ya que tienen mejor pronóstico y pueden beneficiarse de otros tratamientos, como la embolización de shunts portosistémicos en pacientes con MELD bajo (< 12)⁵¹.

Las medidas comentadas anteriormente permiten el tratamiento de los episodios de EH en un hospital sin precisar técnicas de alta complejidad. Sin embargo, un episodio de difícil control por su evolución o por los factores precipitantes (hemorragia digestiva, sepsis grave) en un paciente en lista de espera debe llevar a contactar con el centro de trasplante para valorar su traslado.

Prevención de la recurrencia

La educación de los pacientes y sus familiares es muy importante: identificación de signos y síntomas precoces, consejo nutricional, adherencia y modificación del tratamiento, evitar el estreñimiento y administración de enemas^{42,47}. Se recomiendan los disacáridos no absorbibles en la prevención de la recurrencia después de un primer episodio de EH y añadir rifaximina después del segundo episodio^{42,55}. Estos tratamientos no se recomiendan de forma rutinaria después de la colocación de una derivación portosistémica percutánea intrahepática (DPPI o TIPS)⁵⁸. La embolización de shunts portosistémicos detectados por ecografía o TC puede ser eficaz en la prevención de EH recurrente en pacientes con función hepática preservada⁵¹. En pacientes portadores de TIPS y EH recurrente puede considerarse la reducción del calibre del TIPS⁵⁹.

Hemorragia digestiva por varices esofagogástricas

Definiciones

Se considera que una hemorragia digestiva en un paciente con cirrosis es debida a varices esofagogástricas en cualquiera de las siguientes 3 situaciones: a) sangrado activo procedente de una variz esofágica o gástrica; b) presencia

de signos de sangrado reciente en una variz (coágulo de fibrina o coágulo adherido), o c) presencia de sangre en el estómago en ausencia de otras lesiones potencialmente sangrantes.

Se considera inicio de la hemorragia (momento cero) el momento de la primera atención médica, o bien la hora en la que se manifiesta la hemorragia si esta se presenta en un paciente ingresado.

La duración del período hemorrágico abarca 120 h (5 días). En este intervalo es cuando se producen la mayoría de las recidivas precoces y complicaciones asociadas a la hemorragia.

Se considera fracaso terapéutico la muerte del paciente o la necesidad de cambiar el tratamiento, definido por: a) hematemesis o aspirado nasogástrico de más de 100 ml de sangre fresca en 2 h, a pesar de haber iniciado el tratamiento farmacológico y/o endoscópico; b) desarrollo de shock hipovolémico, o c) descenso de 3 g o más de la cifra de hemoglobina (9% de hematocrito) en un período de 24 h sin transfusión.

La recidiva hemorrágica precoz es la que sucede en los primeros 5 días, siendo su incidencia del 10-15%^{27,60}.

Factores pronósticos

Con el tratamiento actual, que consiste en la combinación de fármacos vasoactivos, tratamiento endoscópico y antibióticos, se consigue el control de la hemorragia aguda hasta en un 80-90% de los casos. A pesar de la mejoría pronóstica en los últimos años, la mortalidad actual todavía es de un 15-20% durante las primeras 6 semanas tras el episodio inicial (27,60).

La recidiva se produce hasta en un 15-20% de los pacientes tratados durante las primeras 6 semanas. Aproximadamente el 40% de estas nuevas hemorragias aparecen durante los 5 primeros días después del episodio hemorrágico. Por otra parte, el fracaso del tratamiento inicial ocurre en un 10-20% de los casos, con una mortalidad que puede superar hasta el 50%²⁷.

En estudios previos, la presencia de una hemorragia activa en la endoscopia urgente, así como la visualización de varices grandes, eran factores de riesgo de recidiva hemorrágica²⁷. No obstante, estudios recientes demuestran que la efectividad actual del tratamiento endoscópico (ligadura con bandas) hace que no se observen diferencias en el fracaso terapéutico en aquellos pacientes con hemorragia activa en el momento de la endoscopia, en comparación con los que no presentan hemorragia activa⁶¹.

Un gradiente de presión venosa hepática (GPVH) ≥ 20 mmHg durante las primeras 48 h se ha asociado a un riesgo elevado de recidiva hemorrágica y muerte. Por otro lado, otras variables clínicas, como el grado de insuficiencia hepática, determinado por la puntuación de Child-Pugh o MELD, también tienen un importante valor predictivo de fracaso del tratamiento a los 5 días. Así, los pacientes con un Child C o MELD ≥ 18 tienen una elevada probabilidad de recidiva o muerte.

La presencia de trombosis portal, las infecciones bacterianas, así como la presencia de insuficiencia renal también se asocian a un mayor riesgo de fracaso terapéutico a

los 5 días. La profilaxis antibiótica ha demostrado mejorar el pronóstico de estos pacientes, al reducir la tasa de recidiva y mortalidad. La insuficiencia renal, presente hasta en un 10% de los pacientes, es un factor independiente de mortalidad⁶⁰. Los pacientes con creatinina basal $\geq 1,35$ mg/dl tienen una mayor mortalidad a las 6 semanas.

Grupos de riesgo

El objetivo de estratificar a los pacientes en grupos de riesgo radica en identificar aquellos individuos con una mayor probabilidad de fracaso terapéutico o con un peor pronóstico y que, por tanto, pueden beneficiarse de una estrategia terapéutica más agresiva. En cohortes recientes se han evaluado diferentes modelos predictivos que permiten identificar los factores que definen a los pacientes con un mayor riesgo de fracaso terapéutico.

Así, los pacientes con un $GPVH \geq 20$ mmHg en las primeras 24 h del ingreso tienen un mayor riesgo de fracaso y un mayor probabilidad de complicaciones asociadas que los pacientes con un $GPVH < 20$ mmHg. Se ha demostrado que la determinación del $GPVH$ es uno de los mejores factores predictivos de fracaso terapéutico y de supervivencia a largo plazo; la cateterización hepática permite además realizar una descompresión precoz del sistema venoso portal mediante la implantación de una DPPI o TIPS.

Por otro lado, los pacientes Child-Pugh B con hemorragia activa en el momento de la endoscopia o Child-Pugh C tienen un elevado riesgo de fracaso terapéutico y, por tanto, un mal pronóstico. A pesar de ello, se ha cuestionado si los pacientes Child-Pugh B con sangrado activo son realmente un grupo de alto riesgo⁶¹.

Debido a que la determinación del $GPVH$ no puede realizarse en todos los centros y que ciertos modelos utilizan variables subjetivas (Child-Pugh, hemorragia activa en la endoscopia), se ha propuesto un modelo más objetivo basado en la puntuación MELD. En este estudio los pacientes con un $MELD \leq 11$ presentaron un riesgo de mortalidad del 5% (bajo riesgo) y los pacientes con $MELD \geq 19$, una mortalidad del 20% (alto riesgo)⁶². El único modelo predictivo de estratificación del riesgo que ha sido validado en cohortes externas es el que se basa en la puntuación MELD. Por tanto, son necesarios más estudios para validar estos modelos de estratificación y poder identificar correctamente a los pacientes que se beneficiarían de una estrategia terapéutica diferente.

La implantación de un TIPS en las primeras 72 h del episodio hemorrágico (idealmente en las primeras 24 h) es un tratamiento que podría beneficiar a los pacientes previamente definidos como de alto riesgo⁶³. No obstante, en el estudio que describía el $GPVH$ para definir a los pacientes de alto riesgo, en el brazo de tratamiento médico no se utilizaba el tratamiento estándar actual, hecho que puede justificar que los resultados en este grupo fuesen inferiores a los esperados⁶⁴.

Otras situaciones especiales, como la presencia de hepatocarcinoma avanzado, el shock hemorrágico, el coma hepático o la sepsis, pueden empeorar el pronóstico del paciente cirrótico con hemorragia por varices.

Tratamiento

Medidas generales

Comprenden las medidas iniciales de reanimación y protección de la vía aérea. En pacientes con hemorragia masiva o presencia de EH el riesgo de complicaciones respiratorias y de broncoaspiración es elevado, motivo por el que se ha de valorar la necesidad de intubación orotraqueal.

La reposición del volumen ha de iniciarse de forma precoz para mantener una presión arterial sistólica entre 90-100 mmHg. Los coloides son las soluciones de elección por presentar menos alteraciones de la hemostasia y reacciones anafilácticas que los dextranos. No existe una recomendación específica sobre el uso de plasma fresco congelado y plaquetas en estos pacientes, aunque parece razonable transfundir a aquellos pacientes con hemorragia activa y coagulopatía severa. El uso de factores de coagulación, como el factor VII recombinante, no se recomienda. A pesar de que las recomendaciones recientes abogan por mantener cifras de hemoglobina entre 7-8 g/dl, estas están basadas en opiniones de expertos²⁷. Estas recomendaciones han sido validadas y confirmadas en el único estudio publicado hasta la fecha, en el que los pacientes con transfusión restrictiva (transfusión si $Hb < 7$ g/dl, para mantenerla entre 7-9 g/dl) tenían una menor tasa de recidiva hemorrágica y una mejor supervivencia que los pacientes con transfusión liberal (transfusión si $Hb < 9$ g/dl, para mantenerla entre 9-10 g/dl). Este beneficio se observó en pacientes Child-Pugh A y B, sin mostrar diferencias significativas en los Child-Pugh C⁶⁵. Este estudio refuerza la recomendación de evitar la sobretransfusión en pacientes con hemorragia por varices esofagogástricas, a pesar de que la decisión final ha de ser individualizada en función de la edad y de las comorbilidades asociadas, como la cardiopatía isquémica o la insuficiencia cardíaca, entre otras.

Un metaanálisis reciente confirma que la profilaxis antibiótica se asocia a una reducción significativa de la mortalidad, recidiva hemorrágica y tiempo de hospitalización⁶⁶. A pesar de que el norfloxacin sigue siendo de elección, en pacientes con enfermedad hepática avanzada (Child-Pugh B y C), en aquellos que estén en profilaxis con quinolonas y en ámbitos con elevada prevalencia de resistencia a quinolonas, la ceftriaxona i.v. es el antibiótico de elección²⁷. La duración del tratamiento es de 7 días.

Tratamiento específico

El tratamiento combinado de agentes vasoactivos y terapia endoscópica constituye el tratamiento hemostático primario, que consigue un control inicial del episodio hemorrágico entre el 80 y 90% de los casos.

Fármacos vasoactivos. Su administración ha de ser lo más precoz posible, y antes de la endoscopia, puesto que esta estrategia mejora el control inicial de la hemorragia, facilita la realización de terapéutica endoscópica y disminuye el riesgo de recidiva precoz. Las pautas habituales son:

- Somatostatina: 250 μ g/h en infusión continua. Bolos de 250 μ g/h (se pueden repetir hasta en 3 ocasiones en las primeras 3 h). Los pacientes con hemorragia activa pueden beneficiarse de dosis dobles (500 μ g/h).

- b) Terlipresina: 2 mg/4 h i.v. en bolo (1,5 mg pacientes con peso entre 50-70 kg, 1 mg en pacientes con peso inferior a 50 kg) durante las primeras 48 h, y 1 mg/4 h hasta el 5.º día. No existen evidencias que permitan recomendar el uso de ambos fármacos vasoactivos combinados.

La recomendación actual es mantener el tratamiento vasoactivo de 2 a 5 días.

Tratamiento endoscópico. La ligadura endoscópica de varices (LEV) constituye el tratamiento de elección en el episodio agudo²⁷. La escleroterapia únicamente está indicada cuando la ligadura no es técnicamente posible. En general, la LEV debe realizarse lo antes posible, y preferiblemente en las primeras 6-12 h, una vez estabilizado al paciente. Para la sedación de la endoscopia, el propofol es preferible a otros agentes sedantes por sus características farmacocinéticas.

Derivación portosistémica percutánea intrahepática. Tradicionalmente, la principal indicación de la DPPI o TIPS ha sido como tratamiento de rescate tras el fracaso del tratamiento endoscópico y farmacológico combinados. El TIPS permite el control de la hemorragia en más del 95% de los casos, a pesar de que se asocia a una elevada mortalidad. Este hecho se debe a que los pacientes con fracaso del tratamiento estándar tienen una enfermedad hepática más grave (Child-Pugh C), han presentado recidiva hemorrágica y presentan un deterioro intenso de la función hepática, hechos que inciden en una mayor mortalidad cuando se implanta el TIPS. Con la finalidad de evitar el fracaso terapéutico en pacientes de alto riesgo y así mejorar la supervivencia, se ha propuesto el concepto de TIPS precoz (*early TIPS*). Un estudio preliminar demostró que la colocación del TIPS precoz no-recubiertos en pacientes de alto riesgo (identificados con un GPHV > 20 mmHg), se asoció a una menor tasa de recidiva hemorrágica precoz y una mayor supervivencia⁶⁴. Un estudio reciente exploró este concepto en pacientes de alto riesgo de fracaso (Child-Pugh B con sangrado activo y Child-Pugh C ≤ 13). Los pacientes con TIPS precoz presentaron una menor tasa de recidiva hemorrágica o fracaso en el control inicial (3% vs 45%; p = 0,001) y una menor mortalidad (12% vs 39%; p = 0,01) respecto al grupo control, sin observar diferencias en cuanto a la presencia de EH⁶³. A pesar de que su eficacia en el control de la hemorragia inicial y en la prevención de la recidiva precoz han sido confirmadas en un escenario de práctica clínica real^{67,68}, su impacto real sobre la supervivencia debe ser más contrastado⁶⁹.

Taponamiento con balón y prótesis esofágicas. En pacientes con hemorragia masiva o inestabilidad hemodinámica refractaria es necesario instaurar un tratamiento puente para controlar el episodio hemorrágico, con el objetivo de realizar un tratamiento más definitivo como el TIPS. El balón de Sengstaken-Blakemore y el balón de Linton (para varices esofágicas y gástricas, respectivamente) consiguen hemostasia en casi el 90% de los casos, a pesar de que su utilización se asocia a una elevada tasa de complicaciones graves como neumonía, úlceras esofágicas e incluso perforación. Es muy conveniente proceder a la intubación previa del paciente y mantener el taponamiento el menor tiempo posible, no más de 24 h. Recientemente, y con la finalidad de evitar estos inconvenientes, se ha explorado la eficacia de la colocación de prótesis esofágicas autoexpandibles en estos pacientes en pequeñas series de casos, reportándose tasas de control de

la hemorragia del 100%⁶⁹. Las ventajas de las prótesis radican en un mayor control de la hemorragia, una importante disminución de los efectos adversos graves, y en el hecho de que pueden dejarse en el esófago hasta 7-10 días, permitiendo alimentar al paciente. Aun así, su verdadero papel en el manejo de la hemorragia grave debe establecerse en ensayos clínicos aleatorizados y controlados.

En la [figura 2](#) se presenta un algoritmo de tratamiento de la hemorragia digestiva alta por varices esofagogástricas en la cirrosis hepática.

Criterios de ingreso en cuidados intensivos e intermedios

Los pacientes con cirrosis que necesitan ingreso en la UCI presentan una mayor mortalidad que otro tipo de paciente crítico, debido a que su pronóstico no solo depende de la severidad de la enfermedad hepática, sino también de la disfunción de otros órganos¹⁰. A pesar de ello, la hemorragia aguda por varices, como complicación de la HTP, presenta un mejor pronóstico que otras complicaciones de la cirrosis, como la sepsis grave o el SHR. A pesar de que los índices pronósticos son de gran utilidad, no deben ser utilizados de forma categórica para excluir pacientes que precisen atención superespecializada, sino como herramientas de soporte al juicio clínico. Recientemente se ha demostrado que la admisión precoz en la UCI es una de las acciones que permiten mejorar la supervivencia de estos pacientes⁷⁰.

Debe valorarse ingreso en la UCI en las diferentes situaciones: a) HDA grave o HDA no controlada que requiera la utilización de un balón de taponamiento; b) pacientes con criterios de trasplante, independientemente de la gravedad de la hemorragia, y c) pacientes con fracaso terapéutico en los primeros 5 días.

A pesar de las recomendaciones, es necesario individualizar cada caso y valorar la derivación a un centro de referencia de forma precoz (preferiblemente dentro de las primeras 24-48 h) para valoración de la colocación TIPS y/o trasplante hepático.

Situaciones de futilidad

A pesar de que ha de individualizarse en función de la situación y de las características específicas de cada paciente, deben considerarse situaciones de futilidad: insuficiencia hepática avanzada (Child-Pugh ≥ 14), en la que el TIPS está contraindicado, aunque puede intentarse optimizar el tratamiento inicial; hepatocarcinoma multifocal (estadio D de la clasificación BCLC); hemorragia aguda en pacientes con MELD ≥ 30, y pacientes con fallo hepático agudo sobre crónico tipo 3 (fracaso de 3 órganos).

Fallo hepático agudo sobre crónico

Aproximadamente un 30% de los pacientes ingresados como consecuencia de una descompensación de la cirrosis presentan un fallo hepático agudo sobre crónico (*acute-on-chronic liver failure* [ACLF]). Este síndrome, recientemente redefinido, se caracteriza por el desarrollo de fracaso(s) de órgano(s), con o sin un factor precipitante, y presenta una

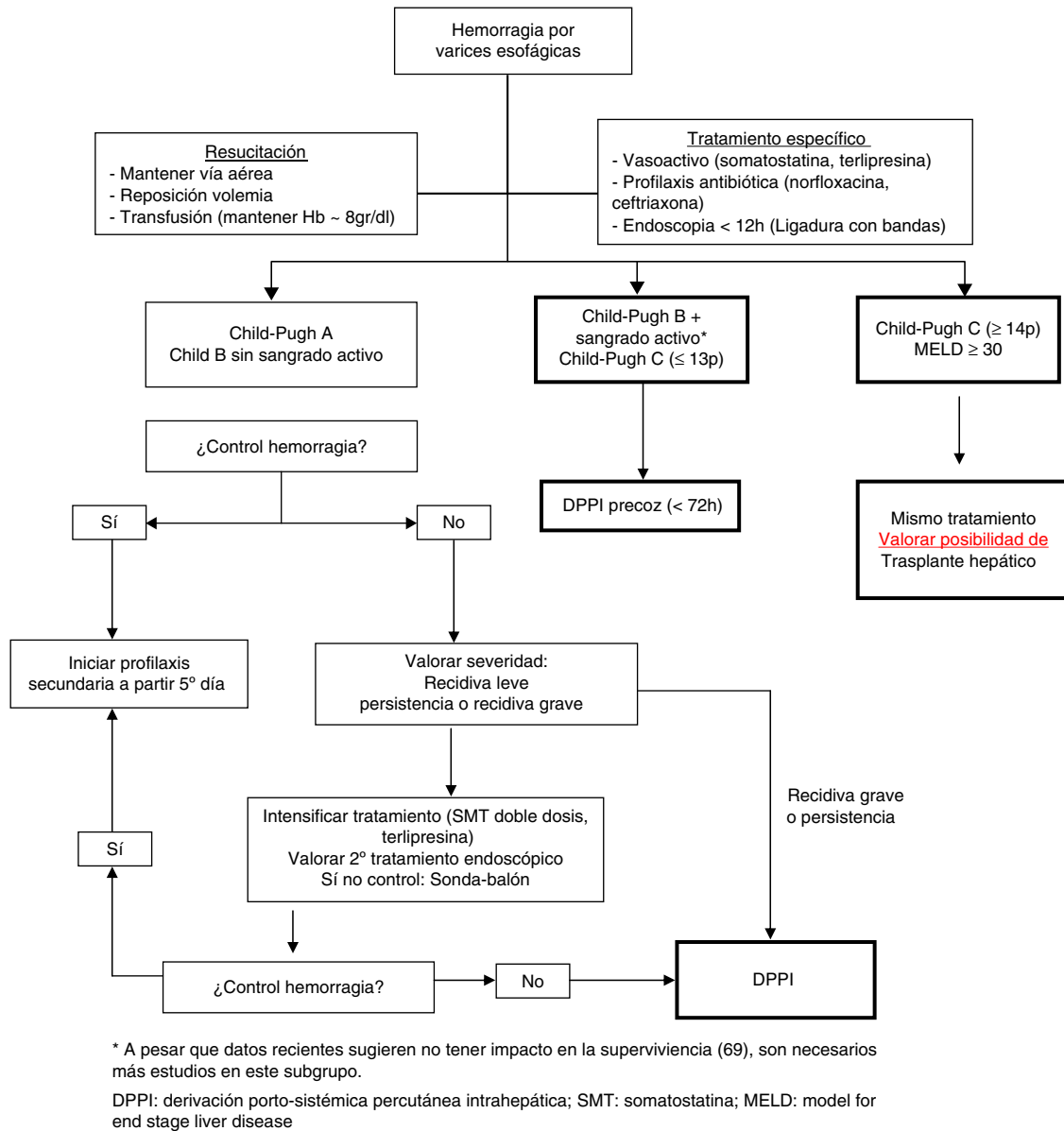


Figura 2 Algoritmo de tratamiento de la hemorragia digestiva alta por varices esofágicas en la cirrosis hepática.

elevada mortalidad a corto plazo (33% al mes y 51% a los 3 meses)^{71,72}. Esta elevada mortalidad exige un diagnóstico precoz del síndrome y de su potencial factor precipitante, el ingreso del paciente en la UCI o en cuidados intermedios en muchos de los casos, y la derivación del paciente a centros especializados.

Los criterios de fracaso de órgano utilizados para definir el ACLF derivan de una adaptación del *sepsis-related organ failure assessment* (SOFA) para pacientes con cirrosis (tabla 4). El fallo hepático se define en base a una bilirrubina sérica ≥ 12 mg/dl; el renal como una creatinina ≥ 2 mg/dl; el fracaso cerebral como una EH grado 3 o 4; el fallo de la coagulación en base a un INR $\geq 2,5$ o a un recuento de plaquetas ≤ 20.000 $10^9/l$; el fracaso vascular en base a la necesidad de emplear vasopresores para mantener la presión arterial, y el fracaso respiratorio en base a una $PaO_2/FiO_2 \leq 200$ o $SpO_2/FiO_2 \leq 214$ ⁷¹. El alcoholismo activo y las infecciones bacterianas, especialmente la

peritonitis bacteriana espontánea, la bacteriemia y la neumonía, son los desencadenantes más frecuentes del ACLF. En un 40-50% de los pacientes no se consigue identificar un factor precipitante. El ACLF no es un síndrome propio de pacientes con cirrosis en fase terminal, sino una entidad compleja observada frecuentemente en pacientes jóvenes (edad media 56 ± 12 años vs 58 ± 12 años en pacientes sin ACLF), que en muchos casos constituye la primera manifestación de su hepatopatía (27%). La mortalidad a corto plazo (28 días) de los pacientes que ingresan con un ACLF sin descompensaciones previas es mayor a la observada en pacientes previamente descompensados (42% vs. 30%)^{71,72}.

Patogenia del ACLF

La patogenia del ACLF es desconocida. Estudios realizados en la década de 1990 demostraron que en la cirrosis hepática

Tabla 4 Definición de fracaso de órgano en pacientes con cirrosis hepática

Órgano/sistema	Índice CLIF-SOFA (puntos)				
	0	1	2	3	4
Hígado (bilirrubina, mg/dl)	< 1,2	≥ 1,2 a ≤ 1,9	≥ 2 a ≤ 5,9	≥ 6 a < 12	≥ 12
Riñón (creatinina, mg/dl)	< 1,2	≥ 1,2 a ≤ 1,9	≥ 2 a < 3,5	≥ 3,5 a < 5 o diálisis	≥ 5
Cerebral (grado de encefalopatía)	No	1	2	3	4
Coagulación (INR)	< 1,1	≥ 1,1 a < 1,25	≥ 1,25 a < 1,5	≥ 1,5 a < 2,5	≥ 2,5 o plaquetas
Vascular (PAM mm Hg)	≥ 70	< 70	Dopamina ≤ 5 o dobutamina o terlipresina	Dopamina > 5 o adrenalina ≤ 0,1 o noradrenalina ≤ 0,1	Dopamina > 15 o adrenalina > 0,1 o noradrenalina > 0,1
Respiratorio	> 400	> 300 a ≤ 400	> 200 a ≤ 300	> 100 a ≤ 200	≤ 100
PaO ₂ /FiO ₂ o SpO ₂ /FiO ₂	> 512	> 357 a ≤ 512	> 214 a ≤ 357	> 89 a ≤ 214	≤ 89

El CLIF-SOFA incluye sub-scores del 0 al 4 para los 6 órganos/sistemas evaluados; a mayor disfunción de órgano, mayor puntuación. Las dosis de catecolaminas se muestran en µg/kg/min.

FiO₂: fracción de oxígeno inspirado; PAM: presión arterial media; PaO₂: presión parcial de oxígeno arterial; SpO₂: saturación de oxígeno por pulsioximetría.

El área sombreada define los fallos de órgano.

descompensada existe una importante respuesta inflamatoria sistémica, con aumento de citoquinas proinflamatorias en plasma (IL-6, TNF-alfa) y del estrés oxidativo^{73,74}. Se ha sugerido que esta respuesta inflamatoria, moderada en la cirrosis descompensada, sería más intensa en los pacientes con ACLF, lo que conduciría a la afectación de otros órganos o sistemas⁷². La gravedad del ACLF se correlaciona con el grado de inflamación sistémica. Los pacientes con formas más graves de ACLF presentan un recuento de leucocitos en sangre periférica mayor y niveles más elevados de PCR que los pacientes con formas menos graves. La susceptibilidad/tolerancia individual al fracaso de órganos es otro aspecto probablemente implicado en su patogenia.

Grados de ACLF

El estudio Canonic clasifica a los pacientes con ACLF en 3 grados en base al número de fracasos de órganos en el momento del diagnóstico del síndrome y la mortalidad asociada (tabla 5). Los pacientes sin ACLF son aquellos que: a) no presentan fracasos de órgano; b) tienen fracaso de un órgano no renal (insuficiencia hepática, coagulación, circulación o pulmonar) con creatinina sérica < 1,5 mg/dl y sin EH, o c) presentan fallo cerebral y función renal con creatinina < 1,5 mg/dl. Estos pacientes sin ACLF presentan una mortalidad a los 28 días muy baja (1,9%). Los pacientes con ACLF grado 1 son aquellos que presentan insuficiencia renal o el fallo de un órgano con creatinina sérica ≥ 1,5 mg/dl y/o EH grado 1-2. El ACLF grado 2 es definido en base a la presencia de 2 fracasos de órgano, y el ACLF grado 3, ante la presencia de 3-6 fallos de órgano. En el estudio Canonic el 51% de los pacientes con ACLF presentaron un grado 1, el 35% un grado 2 y el 14% un grado 3⁷¹.

Pronóstico

Como hemos comentado con anterioridad, el pronóstico de los pacientes con ACLF depende del número de fallos de órgano, tal y como se define por la puntuación CLIF-SOFA (tabla 4). La mortalidad global a los 28 días es remarcable, de alrededor del 30%, y varía entre el 22% en pacientes con ACLF grado 1, el 32% en enfermos con ACLF grado 2, el 68% en pacientes con 3 fallos de órgano y el 89% en pacientes con 4 o más fallos de órgano al diagnóstico del ACLF⁷¹.

Un estudio reciente demuestra que el ACLF es un proceso dinámico cuyo pronóstico se precisa mejor tras analizar la evolución del paciente⁷⁵. El ACLF se resuelve o mejora a un grado 1 en casi un 50% de los enfermos y empeora a un alrededor del 20% de los casos. La mortalidad sin trasplante a los 28 días es relativamente baja (6-18%) en pacientes con una evolución favorable (no ACLF o ACLF-1 final) y alta (42-92%) en pacientes con evolución desfavorable (ACLF-2 o -3 final) independientemente del grado de ACLF inicial. Los factores predictivos independientes de un curso desfavorable (ACLF-2 o -3 final) son el índice CLIF-Consortium ACLF (CLIF-C ACLFs) y la presencia de insuficiencia hepática (bilirrubina total ≥ 12 mg/dl) en el momento del diagnóstico del síndrome. La gran mayoría de los enfermos alcanzan el grado final de ACLF durante la primera semana tras el diagnóstico, por lo que su evaluación a los 3-7 días permite predecir de forma más precisa su mortalidad a corto plazo que la evaluación inicial. Sin trasplante, los pacientes con 4 o más fallos de órgano a los 3-7 días del diagnóstico o con un índice CLIF-C ACLFs > 64 puntos presentan una mortalidad a los 28 días del 100%. Por el contrario, los pacientes con ACLF grado 2-3 que se trasplantan de manera precoz tienen una tasa de supervivencia del 75% al año⁷⁵. Estos datos sugieren

Tabla 5 Definición de ACLF y grados

Grado de ACLF	Definición
No	Pacientes sin fallos de órgano Fracaso de un órgano (hepático, coagulación, circulación o respiratorio) + creatinina < 1,5 mg/dl + no encefalopatía hepática
Grado 1	Fracaso cerebral + creatinina < 1,5 mg/dl Fracaso renal aislado Fracaso de un órgano (hepático, coagulación, circulación o respiratorio) + creatinina 1,5-1,9 mg/dl y/o encefalopatía hepática grado 1-2
Grado 2	Fracaso cerebral + creatinina 1,5-1,9 mg/dl Dos fracasos de órgano
Grado 3	Tres o más fracasos de órgano

que en pacientes con ACLF, el pronóstico y las decisiones terapéuticas que de este derivan se han de establecer no en el momento del diagnóstico del síndrome, sino tras evaluar a corto plazo su respuesta al tratamiento (3-7 días).

Tratamiento

La alta mortalidad de los pacientes con ACLF exige un diagnóstico precoz del síndrome y el ingreso de muchos de estos pacientes en UCI o intermedios. Dicho ingreso es necesario si existe un fracaso vascular (shock), respiratorio o cerebral (encefalopatía grado III-IV) y es aconsejable en pacientes con fracaso renal¹⁰. En el estudio Canonic el 50% de los pacientes con ACLF fueron ingresados en la UCI (86% de los enfermos con ACLF grado 3)⁷¹.

Si por la edad del paciente o por las comorbilidades asociadas el trasplante hepático no está contraindicado, los pacientes deben ser derivados a un centro de trasplante, ya que este es en la actualidad el único tratamiento que mejora la supervivencia de estos pacientes. En el caso de pacientes alcohólicos activos es asimismo aconsejable su derivación a unidades especializadas, ya que estos enfermos pueden beneficiarse de potenciales terapias en investigación.

Un aspecto clave en el manejo de los pacientes con ACLF es tratar de manera precoz y adecuada el factor precipitante (antibióticos correctos en pacientes infectados, esteroides en pacientes con hepatitis alcohólica aguda grave, etc.)¹⁰. En los últimos años se dispone asimismo de sistemas de soporte hepático artificial que utilizan técnicas de diálisis para eliminar tanto sustancias hidrosolubles como liposolubles del plasma (diálisis con albúmina). El más utilizado de estos sistemas es el MARS®, aunque existen otros 2 sistemas similares: el PROMETHEUS® y el *Single-Pass Albumin Dialysis* (SPAD®)^{76,77}.

Diferentes estudios han demostrado que el sistema MARS®: a) reduce significativamente los niveles séricos de bilirrubina total y conjugada, ácidos biliares, amoníaco, aminoácidos aromáticos, benzodiazepinas, ácidos grasos, cobre, urea, creatinina y lactato; b) mejora la hemodinámica sistémica, y c) disminuye la presión portal. Dos estudios aleatorizados demuestran asimismo que el MARS® es eficaz en el tratamiento de pacientes con fracaso cerebral (EH grado 3-4)^{56,76,77}. Sin embargo, la diálisis con albúmina (MARS® o PROMETHEUS®) no mejora la supervivencia de los pacientes con ACLF. Dos estudios recientes soportan

esta afirmación^{40,41}. La supervivencia a los 28 días de los pacientes que fueron tratados con sistemas de soporte hepático fue superponible a la observada en los que recibieron tratamiento médico estándar (61-66% vs 60-63%, respectivamente). No obstante, un subanálisis del estudio que evaluó el sistema PROMETHEUS® sugiere que este tratamiento podría mejorar la supervivencia en el subgrupo de pacientes con un MELD > 30 puntos (57% vs. 42%; p = 0,02)⁴¹.

Un pequeño estudio aleatorizado contra placebo sugiere que la administración de factores estimulantes de colonias granulocíticas en pacientes con ACLF mejora su supervivencia a los 60 días (66% vs. 26%, p = 0,001)⁷⁸. Estos interesantes resultados deberían ser confirmados en otros estudios.

La heterogeneidad de los pacientes incluidos en todos estos estudios y de las definiciones de ACLF empleadas, la diversidad de los eventos precipitantes y la falta de tratamientos que promuevan la regeneración hepática en el paciente con cirrosis hacen extremadamente difícil la evaluación de la eficacia de una única estrategia terapéutica. Son por ello necesarias mejoras técnicas en los sistemas de soporte hepático artificial y nuevos ensayos controlados que reevalúen indicaciones, momentos del tratamiento, otras terapias como el recambio plasmático o la terapia celular y terapias combinadas.

Pronóstico del paciente cirrótico crítico

Los pacientes con cirrosis requieren con frecuencia cuidados intensivos por descompensaciones graves de su enfermedad hepática. Independientemente del motivo de ingreso, la cirrosis añade complejidad y un mal pronóstico al paciente crítico, pronóstico que en cualquier caso ha mejorado en los últimos años^{10,79}. Datos recientes muestran una mortalidad en la UCI del 35-48%, que depende básicamente de 2 variables: el motivo de ingreso y el número de fracasos de órgano. Los pacientes con hemorragia variceal o EH tienen un excelente pronóstico (supervivencia del 87-90% y del 74%, respectivamente) en comparación con los ingresados por causas sépticas (mortalidad en la UCI: 64%)^{80,81}. Por otra parte, la presencia de un solo fracaso de órgano (criterio SOFA) se asocia a una mortalidad del 30-48%, que aumenta al 65% y 70-89% si existen 2 o 3 fracasos de órgano, respectivamente⁸². Otros factores que empeoran el pronóstico son la necesidad de ventilación mecánica o de TSR y la presencia de sepsis. Un 59% de los pacientes con cirrosis que

requieren ventilación mecánica mueren durante su estancia en la UCI, tasa que se eleva al 70% si el soporte ventilatorio es secundario a una sepsis grave²³. La necesidad de 3 o más tratamientos de soporte (diálisis, ventilación mecánica, soporte vasoactivo o MARS) eleva la mortalidad en la UCI al 96%⁸⁰. Esta mortalidad es mayor a la observada en pacientes críticos sin cirrosis. La mayoría de las muertes se producen durante la primera semana y su causa principal es el fracaso multiorgánico (ACLF)^{81,83}. La ausencia de sistemas de soporte hepático artificial eficientes y la cascada de eventos que abocan al paciente a un círculo vicioso, deterioro de la función hepática que promueve la aparición de otros fracasos de órganos que a su vez acentúan el deterioro de la función hepática, explican este mal pronóstico del paciente con cirrosis crítica. Poder identificar de manera precisa los pacientes que pueden sobrevivir al ingreso en la UCI, evitando en lo posible un ingreso fútil, es por ello necesario^{10,83}.

A pesar de que el pronóstico de los pacientes con cirrosis en estado crítico es relativamente pobre, existe un interés renovado en estos pacientes tras la generalización del sistema MELD como criterio de asignación de órganos («primero el más enfermo»), que prioriza el trasplante de pacientes con una mayor puntuación MELD. De hecho, el número de pacientes con cirrosis que ingresan en UCI está aumentando en estos últimos años⁷⁹.

Limitaciones de los índices MELD y Child-Pugh

El índice de MELD, basado en las cifras de la bilirrubina sérica, INR y creatinina, es un excelente factor predictivo de la mortalidad a 3 meses en pacientes con cirrosis no críticos. Sin embargo, el MELD valora únicamente la función de hígado, riñón y coagulación, y no considera otros

órganos clave en pacientes críticos (vascular, cerebral y respiratorio). Aunque los pacientes con un MELD más elevado al ingreso en la UCI tienen una mayor mortalidad, este índice no discrimina de manera adecuada la población de pacientes con una probabilidad razonable de supervivencia en la UCI. El MELD-Na, Refit MELD y Refit MELD-Na no mejoran su capacidad pronóstica^{80,82,83}. Por el contrario, el MELD integrado, o iMELD, basado en el MELD, la edad y el grado de encefalopatía, tiene una excelente capacidad pronóstica en pacientes con ACLF cuyo factor precipitante es un evento hepático (virus hepatotropos, fármacos hepatotóxicos, alcohol)⁸⁴. Las limitaciones del MELD son aplicables al índice Child-Pugh.

Utilidad y limitaciones de los índices pronósticos generales de la unidad de cuidados intensivos

Se han propuesto distintos índices generales de UCI con el objetivo de evaluar la gravedad de la enfermedad y su evolución (APACHE II, APACHE III, SAPS II y MPM) o de estratificar a los pacientes por el número de fallos de órgano (LODS, MODS y SOFA). Los índices APACHE II y SOFA son los más utilizados para valorar el pronóstico de los pacientes ingresados en las UCI generales, siendo el SOFA el más utilizado en pacientes con cirrosis críticos^{80,82,83}.

Varios estudios han comparado los índices hepáticos (Child-Pugh y MELD) con los generales de UCI (APACHE II, SAPS II y SOFA) en pacientes con cirrosis críticos (tabla 6). Estos estudios muestran que el SOFA es el más útil en la predicción de la mortalidad en la UCI en estos pacientes probablemente porque incluye marcadores de función cerebral, cardiovascular, renal, respiratoria, hematológica y hepática. Su modificación, excluyendo la valoración de las plaquetas (mSOFA o SOFA no hematológico), parece ser el mejor índice

Tabla 6 Capacidad de diferentes índices pronósticos para predecir la mortalidad de pacientes cirróticos críticos ingresados en la UCI

Autor, año	Pacientes	Mortalidad	Precisión de los índices pronósticos (c statistic)						
			Child-Pugh	MELD	APACHE II	SAPS II	SOFA	CLIF-SOFA	RFH
Wehler, 2001	143	36% ^a	0,74	—	0,79	—	0,94	—	—
Rabe, 2004	76	59% ^a	0,87	—	0,66	—	—	—	—
Chen, 2006	102	69% ^b	0,74	—	0,79	—	0,92	—	—
Cholongitas, 2006	312	65% ^a	0,72	0,81	0,78	—	0,83	—	—
Cholongitas, 2006	128	55% ^b	0,75	0,78	0,75	—	0,81	—	—
Das, 2010	138	41% ^a	0,76	0,77	—	0,78	0,84 ^d	—	—
Tu, 2011	202	60% ^b	0,71	0,87	—	—	0,87	—	—
Carvallaci, 2012	441	48% ^a	—	0,77	—	—	—	—	—
Juneja, 2012	73 ^e	75% ^a	0,83	0,93	0,77	—	0,94	—	—
Levesque, 2012	377	35% ^a	0,79	0,82	—	0,89	0,92	—	—
Lee, 2013	262	28% ^c	0,77	0,85	—	—	—	0,96	—
Theocharidu, 2014	306	39% ^a	0,68	0,73	0,73	—	0,74	0,75	0,78
Pan, 2014	250	59% ^b	0,67	0,86	0,78	—	0,88	0,90	—

RFH: Royal Free Hospital.

^a Mortalidad en la UCI.

^b Mortalidad hospitalaria.

^c Mortalidad a las 4 semanas.

^d SOFA score modificado (recuento de plaquetas no incluido).

^e Pacientes ventilados mecánicamente.

pronóstico general en la población de pacientes con cirrosis críticos. Su precisión aumenta cuando se reevalúa al segundo o tercer día del ingreso^{81,85}. Las limitaciones pronósticas de los índices generales de la UCI en la población con cirrosis probablemente están en relación con una evaluación inapropiada de la función hepática, central en el pronóstico de estos pacientes¹⁰.

Nuevos índices pronósticos

Pese a que el índice SOFA tiene mejor capacidad pronóstica que las escalas Child-Pugh y MELD, sus componentes no tienen en cuenta características fisiopatológicas y clínicas de la cirrosis. Por ello, el EASL CLIF-Consortium modificó dicho índice, creando una nueva escala denominada CLIF-SOFA adaptada a pacientes hepáticos (tabla 4)⁷¹. Sus principales cambios son la sustitución del recuento de plaquetas y de la escala de Glasgow por el INR y la escala de West-Haven para valorar los fracasos de la coagulación y cerebral, respectivamente. Este índice pronóstico, recientemente creado, ha demostrado tener una capacidad pronóstica superior al SOFA y al APACHE III en algunos estudios, especialmente si se valora a las 48 h del ingreso en intensivistas (AUROC: 0,85-0,90)⁸⁶.

Dos nuevos índices pronósticos de potencial aplicabilidad en el paciente con cirrosis crítica han sido generados recientemente: el *Royal Free Hospital* (RFH) score y el CLIF-C ACLFs score^{87,88}. El RFH score es complejo e incluye bilirrubina, INR, lactato, gradiente de presión alveoloarterial de O₂, urea y causa de ingreso en UCI (sepsis, hemorragia variceal u otras). El CLIF-C ACLFs score simplifica y mejora la capacidad pronóstica del CLIF-SOFA score, reduce de 5 a 3 los subscores para definir la disfunción de órgano, e incluye la edad y el recuento de leucocitos en sangre. Su capacidad pronóstica es superior a la de los índices hepáticos en pacientes con ACLF y mejora si se reevalúa a las 48 h y a los 3-7 días. Su capacidad pronóstica parece ser inferior al iMELD en pacientes con ACLF desencadenado por eventos hepáticos. La verdadera utilidad clínica de estos nuevos scores en el paciente con cirrosis crítica debe ser evaluada en nuevos estudios.

Criterios de futilidad

Como se ha comentado previamente, el pronóstico global de los pacientes con cirrosis ingresados en la UCI es relativamente pobre. Sin embargo, a nivel individual, qué probabilidad de supervivencia justifica un ingreso en la UCI y cuál lo impide es todavía un tema de debate. La decisión de proporcionar un tratamiento intensivo depende de una serie de factores, incluyendo el pronóstico a corto y a largo plazo del paciente, la posibilidad de realizar un trasplante de «rescate» y la disponibilidad de recursos. Por otra parte, varios estudios han demostrado buenos resultados en pacientes con cirrosis críticos seleccionados. Por tanto, las reticencias al ingreso en la UCI de estos pacientes deben de ser matizadas. En general, cualquier paciente con una complicación aguda potencialmente mortal con un MELD bajo debe ser admitido en la UCI antes de que desarrolle complicaciones más graves. Por el contrario, en los pacientes con una cirrosis avanzada (MELD > 30), 3 o más fracasos

de órgano y sin perspectivas de trasplante de «rescate», el manejo intensivo es cuestionable. Un enfoque práctico es proporcionar a estos enfermos un apoyo intensivo sin restricciones durante 3 días¹⁰. De acuerdo con esta política, la presencia de 3 o 4 fracasos de órgano no hematológicos no debe contraindicar el ingreso en la UCI. Sin embargo, su persistencia (3 o más fallos) tras 3 días de intervención debe considerarse como un criterio para establecer una limitación del tratamiento intensivo, ya que la evolución fatal es prácticamente constante. Más recientemente se ha sugerido otro criterio de futilidad basado en la evolución de los pacientes con ACLF a los 3-7 días del inicio del tratamiento. Según los resultados de este estudio, los pacientes con 4 o más fallos de órgano o con un índice CLIF-C ACLFs > 64 puntos a los 3-7 días del diagnóstico del ACLF presentan una mortalidad a los 28 días muy elevada (100% en el estudio), por lo que, si no existe posibilidad de un «trasplante de rescate», se debería plantear la limitación del esfuerzo terapéutico⁷⁵.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Gustot T, Durand F, Lebrec D, Vincent JL, Moreau R. Severe sepsis in cirrhosis. *Hepatology*. 2009;50:2022-33.
- Fernandez J, Gustot T. Management of bacterial infections in cirrhosis. *J Hepatol*. 2012;56 Suppl 1:S1-12.
- Foreman MG, Mannino DM, Moss M. Cirrhosis as a risk factor for sepsis and death: Analysis of the National Hospital Discharge Survey. *Chest*. 2003;124:1016-20.
- Jalan R, Fernández J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P, et al. Bacterial infections in cirrhosis: A position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol*. 2014;60:1310-24.
- Gustot T, Felleiter P, Pickkers P, Sakr Y, Rello J, Velissaris D, et al. Impact of infection on the prognosis of critically ill cirrhotic patients: Results from a large worldwide study. *Liver Int*. 2014;34:1496-503.
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013;41:580-637.
- ProCESS Investigators Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, Pike F, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370:1683-93.
- Peake SL, Delaney A, Bailey M, Bellomo R, Cameron PA, Cooper DJ, et al., ARISE Investigators, ANZICS Clinical Trials Group. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med*. 2014;371:1496-506.
- Moreau R, Lee SS, Soupison T, Roche-Sicot J, Sicot C. Abnormal tissue oxygenation in patients with cirrhosis and liver failure. *J Hepatol*. 1988;7:98-105.
- Gines P, Fernandez J, Durand F, Saliba F. Management of critically-ill cirrhotic patients. *J Hepatol*. 2012;56 Suppl 1:S13-24.
- Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. 2006;34:1589-96.
- Arabi YM, Dara SI, Memish Z, al-Abdulkareem A, Tamim HM, al-Shirawi N, et al. Antimicrobial therapeutic determinants of

- outcomes from septic shock among patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2012;56:2305–15.
13. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Åneman A, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med*. 2012;367:124–34.
 14. Zarychanski R, Abou-Setta AM, Turgeon AF, Houston BL, McIntyre L, Marshall JC, et al. Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2013;309:678–88.
 15. Caironi P, Tognoni G, Masson S, Fumagalli R, Pesenti A, Romero M, et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370:1412–21.
 16. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del-Arbol 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.
 17. Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hébert PC, Cooper DJ, et al., VASST Investigators. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2008;358:877–87.
 18. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, et al., SOAP II Investigators. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med*. 2010;362:779–89.
 19. Fede G, Spadaro L, Tomaselli T, Privitera G, Germani G, Tsochatzis E, et al. Adrenocortical dysfunction in liver disease: A systematic review. *Hepatology*. 2012;55:1282–91.
 20. Tsai MH, Peng YS, Chen YC, Liu NJ, Ho YP, Fang JT, et al. Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis, severe sepsis and septic shock. *Hepatology*. 2006;43:673–81.
 21. Fernandez J, Escorsell A, Zabalza M, Felipe V, Navasa M, Mas A, et al. Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis and septic shock: Effect of treatment with hydrocortisone on survival. *Hepatology*. 2006;44:1288–95.
 22. Arabi YM, Aljumah A, Dabbagh O, Tamim HM, Rishu AH, Al-Abdulkareem A, et al. Low-dose hydrocortisone in patients with cirrhosis and septic shock: A randomized controlled trial. *CMAJ*. 2010;182:1971–7.
 23. Levesque E, Saliba F, Ichai P, Samuel D. Outcome of patients with cirrhosis requiring mechanical ventilation in ICU. *J Hepatol*. 2014;60:570–8.
 24. Khamaysi I, William N, Olga A, Alex I, Vladimir M, Kamal D, et al. Sub-clinical hepatic encephalopathy in cirrhotic patients is not aggravated by sedation with propofol compared to midazolam: A randomized controlled study. *J Hepatol*. 2011;54:72–7.
 25. Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, Chertow GM, Crowley ST, Choudhury D, et al., VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med*. 2008;359:7–20.
 26. NICE-SUGAR Study Investigators Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;360:1283–97.
 27. De Franchis R. Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol*. 2015;63:743–52.
 28. Ginès P, Shcrier RW. Renal failure in cirrhosis. *New Engl J Med*. 2009;361:1279–90.
 29. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al., Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: Report as an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11:R31.
 30. Fagundes C, Barreto R, Guevara M, Garcia E, Solà E, Rodriguez E, et al. A modified acute kidney injury classification for diagnosis and risk stratification of impairment of kidney function in cirrhosis. *J Hepatol*. 2013;59:474–81.
 31. Piano S, Rosi S, Maresio G, Fasolato S, Cavallin M, Romano A, et al. Evaluation of the Acute Kidney Injury Network criteria in hospitalized patients with cirrhosis and ascites. *J Hepatol*. 2012;59:482–9.
 32. Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut*. 2007;56:1310–8.
 33. Martin-Llahi M, Guevara M, Torre A, Fagundes C, Restuccia T, Gilabert R. Prognostic importance of the cause of renal failure in patients with cirrhosis. *Gastroenterol*. 2011;140:48–96.
 34. Ginès P, Angeli P, Lenz K, Møller S, Moore K, Moreau R, et al., for the European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol*. 2010;53:397–417.
 35. Fagundes C, Ginès P. Hepatorenal syndrome: A severe, but treatable, cause of kidney failure in cirrhosis. *Am J Kidney Dis*. 2012;59:874–85.
 36. Sanyal A, Boyer T, Garcia-Tsao G, Regenstein F, Rossaro L, Appenrodt B, et al. A prospective, randomized, double blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome (HRS). *Gastroenterology*. 2008;134:1360–8.
 37. Martin-Llahi M, Pepin MN, Guevara G, Díaz F, Torre A, Monescillo A, et al. Terlipressin and albumin vs albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: A randomized study. *Gastroenterology*. 2008;134:1352–9.
 38. Gluud LL, Christensen K, Christensen E, Krag A. Systematic review of randomized trials on vasoconstrictor drugs for hepatorenal syndrome. *Hepatology*. 2010;51:576–84.
 39. Angeli P, Ginès P. Hepatorenal syndrome, MELD score and liver transplantation: An evolving issue with relevant implications for clinical practice. *J Hepatol*. 2012;57:1135–40.
 40. Bañares R, Nevens F, Larsen FS, Jalan R, Albillos A, Dollinger M, et al. Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: The RELIEF trial. *Hepatology*. 2013;57:1153–62.
 41. Kribben A, Gerken G, Haag S, Herget-Rosenthal S, Treichel U, Betz C, et al. Effects of fractionated plasma separation and adsorption on survival in patients with acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterology*. 2012;142:782–9.
 42. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J Hepatol*. 2014;61:642–59.
 43. Córdoba J, Mínguez B. Hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis*. 2008;28:70–80.
 44. Bajaj JS, Cordoba J, Mullen KD, Amodio P, Shawcross DL, Butterworth RF, et al. Review article: The design of clinical trials in hepatic encephalopathy—an International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) consensus statement. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:739–47.
 45. Amodio P, del Piccolo F, Pettenò E, Mapelli D, Angeli P, Iemolo R, et al. Prevalence and prognostic value of quantified electroencephalogram (EEG) alterations in cirrhotic patients. *J Hepatol*. 2001;35:37–45.
 46. 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.
 47. Leise MD, Poterucha JJ, Kamath PS, Kim WR. Management of hepatic encephalopathy in the hospital. *Mayo Clin Proc*. 2014;89:241–53.
 48. Bajaj JS, Wade JB, Gibson DP, Heuman DM, Thacker LR, Sterling RK, et al. The multi-dimensional burden of cirrhosis and hepatic encephalopathy on patients and caregivers. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:1646–53.
 49. Bajaj JS, Schubert CM, Heuman DM, Wade JB, Gibson DP, Topaz A, et al. Persistence of cognitive impairment after

- resolution of overt hepatic encephalopathy. *Gastroenterology*. 2010;138:2332–40.
50. Guevara M, Baccaro ME, Torre A, Gómez-Ansón B, Ríos J, Torres F, et al. Hyponatremia is a risk factor of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: A prospective study with time-dependent analysis. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:1382–9.
 51. Laleman W, Simon-Talero M, Maleux G, Perez M, Ameloot K, Soriano G, et al. Embolization of large spontaneous portosystemic shunts for refractory hepatic encephalopathy: A multicenter survey on safety and efficacy. *Hepatology*. 2013;57:2448–57.
 52. Grønbaek H, Johnsen SP, Jepsen P, Gislum M, Vilstrup H, Tage-Jensen U, et al. Liver cirrhosis, other liver diseases, and risk of hospitalisation for intracerebral haemorrhage: A Danish population-based case-control study. *BMC Gastroenterol*. 2008;8:16.
 53. Donovan LM, Kress WL, Strnad LC, Sarwar A, Patwardhan V, Piatkowski G, et al. Low likelihood of intracranial hemorrhage in patients with cirrhosis and altered mental status. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:165–9.
 54. Olson JC, Wendon JA, Kramer DJ, Arroyo V, Jalan R, García-Tsao G, et al. Intensive care of the patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2011;54:1864–72.
 55. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med*. 2010;362:1071–81.
 56. Hassanein TI, Tofteng F, Brown 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.
 57. Amodio P, Bemeur C, Butterworth R, Cordoba J, Kato A, Montagnese S, et al. The nutritional management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism. *Hepatology*. 2013;58:325–36.
 58. Riggio O, Masini A, Efrati C, Nicolao F, Angeloni S, Salvatori FM, et al. Pharmacological prophylaxis of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: A randomized controlled study. *J Hepatol*. 2005;42:674–9.
 59. Madoff DC, Wallace MJ, Ahrar K, Saxon RR. TIPS-related hepatic encephalopathy: Management options with novel endovascular techniques. *Radiographics*. 2004;24:21–36.
 60. Bosch J, Abraldes JG, Albillos A, Aracil C, Banares R, Berzigotti A, et al. Portal hypertension: Recommendations for evaluation and treatment: Consensus document sponsored by the Spanish Association for the Study of the Liver (AEEH) and the Biomedical Research Network Center for Liver and Digestive Diseases (CIBERehd). *Gastroenterol Hepatol*. 2012;35:421–50.
 61. Augustin S, Altamirano J, Gonzalez A, Dot J, Abu-Suboh M, Armengol JR, et al. Effectiveness of combined pharmacologic and ligation therapy in high-risk patients with acute esophageal variceal bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:1787–95.
 62. Reverter E, Tandon P, Augustin S, Turon F, Casu S, Bastiampillai R, et al. A MELD-based model to determine risk of mortality among patients with acute variceal bleeding. *Gastroenterology*. 2014;146, 412-e3-419-e5.
 63. García-Pagan JC, Caca K, Bureau C, Laleman W, Appenrodt B, Luca A, et al. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *N Engl J Med*. 2010;362:2370–9.
 64. Monescillo A, Martínez-Lagares F, Ruiz-del-Arbol L, Sierra A, Guevara C, Jiménez E, et al. Influence of portal hypertension and its early decompression by TIPS placement on the outcome of variceal bleeding. *Hepatology*. 2004;40:793–801.
 65. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepción M, Hernandez-Gea V, Aracil C, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med*. 2013;368:11–21.
 66. Chavez-Tapia NC, Barrientos-Gutierrez T, Tellez-Avila FI, Soares-Weiser K, Mendez-Sanchez N, Gluud C, et al. Meta-analysis: Antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding — an updated Cochrane review. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34:509–18.
 67. Garcia-Pagán JC, di Pascoli M, Caca K, Laleman W, Bureau C, Appenrodt B, et al. Use of early-TIPS for high-risk variceal bleeding: Results of a post-RCT surveillance study. *J Hepatol*. 2013;58:45–50.
 68. Rudler M, Cluzel P, Corvec TL, Benosman H, Rousseau G, Poynard T, et al. Early-TIPSS placement prevents rebleeding in high-risk patients with variceal bleeding, without improving survival. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40:1074–80.
 69. Fortune B, Garcia-Tsao G. Current management strategies for acute esophageal variceal haemorrhage. *Curr Hepatology Rep*. 2014;13:35–42.
 70. Al-Freah MA, Gera A, Martini S, McPhail MJ, Devlin J, Harrison PM, et al. Comparison of scoring systems and outcome of patients admitted to liver intensive care unit of tertiary referral centre with severe variceal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39:1286–300.
 71. Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013;144:1426–37.
 72. Arroyo V, Moreau R, Jalan R, Ginès P, EASL-CLIF Consortium CANONIC Study. Acute-on-chronic liver failure: A new syndrome that will re-classify cirrhosis. *J Hepatol*. 2015;62 Suppl 1:S131–43.
 73. Navasa M, Follo A, Filella X, Jiménez W, Francitorra A, Planas R, et al. Tumor necrosis factor and interleukin-6 in spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: Relationship with the development of renal impairment and mortality. *Hepatology*. 1998;27:1227–32.
 74. Albillos A, de la Hera A, González M, Moya JL, Calleja JL, Monserrat J, et al. Increased lipopolysaccharide binding protein in cirrhotic patients with marked immune and hemodynamic derangement. *Hepatology*. 2003;37:208–17.
 75. Gustot T, Fernandez J, Garcia E, Morando F, Caraceni P, Alessandria C, et al. Clinical course of acute-on-chronic liver failure syndrome and effects on prognosis. *Hepatology*. 2015;62:243–52.
 76. Nevens F, Laleman W. Artificial liver support devices as treatment option for liver failure. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012;26:17–26.
 77. Donati G, la Manna G, Cianciolo G, Grandinetti V, Carretta E, Cappuccilli M, et al. Extracorporeal detoxification for hepatic failure using molecular adsorbent recirculating system: Depurative efficiency and clinical results in a long-term follow-up. *Artif Organs*. 2014;38:125–34.
 78. Garg V, Garg H, Khan A, Trehanpati N, Kumar A, Sharma BC, et al. Granulocyte colony-stimulating factor mobilizes CD34(+) cells and improves survival of patients with acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterology*. 2012;142:505–12.
 79. O'Brien AJ, Welch CA, Singer M, Harrison DA. Prevalence and outcome of cirrhosis patients admitted to UK intensive care: A comparison against dialysis-dependent chronic renal failure patients. *Intensive Care Med*. 2012;38:991–1000.
 80. Levesque E, Hoti E, Azoulay D, Ichai P, Habouchi H, Castaing D, et al. Prospective evaluation of the prognostic scores for cirrhotic patients admitted to an intensive care unit. *J Hepatol*. 2012;56:95–102.
 81. Das V, Boelle PY, Galbois A, Guidet B, Maury E, Carbonell N, et al. Cirrhotic patients in the medical intensive care unit: Early prognosis and long-term survival. *Crit Care Med*. 2010;38:2108–16.
 82. Galbois A, Das V, Carbonell N, Guidet B. Prognostic scores for cirrhotic patients admitted to an intensive care unit: Which consequences for liver transplantation? *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2013;37:455–6.

83. Saliba F, Ichai P, Levesque E, Samuel D. Cirrhotic patients in the ICU: Prognostic markers and outcome. *Curr Opin Crit Care.* 2013;19:154–60.
84. Shi Y, Yang Y, Hu Y, Wu W, Yang Q, Zheng M, et al. Acute-on-chronic liver failure precipitated by hepatic injury is distinct from that precipitated by extrahepatic insults. *Hepatology.* 2015;62:232–42.
85. Cholongitas E, Betrosian A, Senzolo M, Shaw S, Patch D, Manousou P, et al. Prognostic models in cirrhotics admitted to intensive care units better predict outcome when assessed at 48 h after admission. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008;23:1223–7.
86. McPhail MJ, Shawcross DL, Abeles RD, Chang A, Patel V, Lee GH, et al. increased survival for patients with cirrhosis and organ failure in liver intensive care and validation of the chronic liver failure-sequential organ failure scoring system. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13:1353–60.
87. Theocharidou E, Pieri G, Mohammad AO, Cheung M, Cholongitas E, Agarwal B, et al. The Royal Free Hospital score: A calibrated prognostic model for patients with cirrhosis admitted to intensive care unit. Comparison with current models and CLIF-SOFA score. *Am J Gastroenterol.* 2014;109:554–62.
88. Jalan R, Saliba F, Pavesi M, Amoros A, Moreau R, Ginès P, et al. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol.* 2014;61:1038–44.