

INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA SOBRE CRÓNICA

ACUTE-ON CHRONIC LIVER FAILURE

A. Selfa-Muñoz¹, F. Padilla-Ávila², S. Chamorro-Benítez³

¹Hospital Comarcal Santa Ana. Motril, Granada.

²Hospital San Juan de la Cruz. Úbeda, Jaén.

³Hospital General San Agustín. Linares, Jaén.

Resumen

La insuficiencia hepática aguda sobre crónica (ACLF, acute-on-chronic liver failure) es un síndrome caracterizado por la descompensación aguda (ascitis, encefalopatía, infecciones bacterianas o hemorragia digestiva) de una cirrosis, asociada al fallo de diferentes órganos y a elevada mortalidad a corto plazo. Es especialmente severo en pacientes sin historia previa de descompensación aguda. Los factores precipitantes más frecuentes son las infecciones bacterianas, el alcoholismo activo y la reactivación de hepatitis virales, aunque hasta en el 40% de los casos no se identifica ningún factor. El desarrollo de ACLF ocurre en el contexto de una inflamación sistémica, la severidad de la cual se correlaciona con el número de fallo de órganos y la mortalidad. El curso de la ACLF es dinámico y cambia durante el ingreso hospitalario, estableciéndose el pronóstico del paciente entre los días tres y siete de hospitalización. Lo cual permitiría adaptar las decisiones clínicas tales como el ingreso en unidades de cuidados intensivos, la evaluación para trasplante de hígado o plantear la limitación de tratamiento.

CORRESPONDENCIA

Aída Selfa Muñoz
Unidad de Medicina Interna
Hospital Comarcal Santa Ana
18600 Motril (Granada)
aidasale@hotmail.com

Fecha de envío: 10/07/2018

Fecha de aceptación: 25/07/2018

Palabras clave: insuficiencia hepática aguda, insuficiencia hepática crónica, hepatopatía, descompensación, cirrosis.

Abstract

Acute on chronic liver failure (ACLF) is a syndrome characterized by acute decompensation (ascites, encephalopathy, bacterial infections or gastrointestinal bleeding) of a cirrhosis, associated with organ failure and high mortality in the short term. It is especially severe in patients without a prior history of acute decompensation. The most frequent precipitating factors are bacterial infections, active alcoholism and the reactivation of viral hepatitis, although in up to 40% of cases no factor is identified. The development of ACLF occurs in the context of a systemic inflammation, the severity of which is correlated with the number of organ failure and mortality. The course of the ACLF is dynamic and changes during hospitalization. Establishing the patient's prognosis between days three and seven of hospitalization would allow adapting clinical decisions such as admission to intensive care units, the evaluation for liver transplantation or raising the limitation of treatment.

Keywords: acute liver insufficiency, chronic liver disease, decompensation, cirrhosis.

Listado de abreviaturas

TH: trasplante hepático. EH: encefalopatía hepática. ACLF: acute-on-chronic liver failure (insuficiencia hepática aguda sobre crónica). APASL: Asian Pacific Association for the Study of the Liver. INR: International Normalized Ratio. NASCELD: North American Consortium for the Study of End Stage Liver Disease. EASL: Asociación Europea para el Estudio del Hígado. CLIF: Chronic Liver Failure. CANONIC: CLIF acute-on-chronic liver failure in cirrhosis. UCI: Unidad de Cuidados Intensivos. MELD: Model for End-stage Liver Disease. APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II. SOFA: Sequential Organ Failure Assessment (índice de evaluación secuencial de fallo orgánico). CLIF-SOFA: Chronic Liver Failure-Sequential Organ Failure Assessment. CLIF-C OF: CLIF-Consortium Organ Failure score. CLIF-C ACLF: CLIF-Consortium ACLF score. WBC: recuento de leucocitos en sangre. PCR: proteína C reactiva. PAMP: patrones moleculares asociados a patógenos. PPR: receptores de reconocimiento de patrón. DAMP: patrones moleculares asociados al daño. SNP: polimorfismos de nucleótido único. MARS: molecular adsorbent recirculating system.

Introducción y definición

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 de los programas de trasplante hepático (TH), no solo para los pacientes con cirrosis “estable” sino también para aquellos que presentan complicaciones graves de la enfermedad, la mayor eficacia de los tratamientos empleados en cuidados intensivos y la detección y tratamiento precoces de las complicaciones graves de la cirrosis, han motivado una mejoría sustancial del pronóstico de los pacientes cirróticos críticos. Hecho que ha facilitado su ingreso en las unidades de cuidados intensivos (UCI). La encefalopatía hepática (EH) grado III-IV, el shock séptico, la insuficiencia hepática aguda sobre crónica y la hemorragia variceal son descompensaciones que precisan un tratamiento intensivo específico en el paciente cirrótico¹.

La insuficiencia hepática aguda sobre crónica (ACLF, por sus siglas en inglés acute-on-chronic liver failure) ha sido un concepto heterogéneo en el que hasta hace poco las definiciones existentes se basan en consensos. En 2009 la Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) la definió como “daño hepático agudo manifestado en forma de ictericia (bilirrubina ≥ 5 mg/dL) y coagulopatía (INR $\geq 1,5$), complicado en el plazo de cuatro semanas con ascitis o EH”².

Posteriormente se han publicado dos estudios prospectivos dirigidos a establecer una definición de ACLF. El estudio del North American Consortium for the Study of End Stage Liver Disease (NASCELD) realizado en Estados Unidos y Canadá que incluyó únicamente a pacientes con cirrosis e infecciones bacterianas, por lo que no consideró al resto de los pacientes³. Y el estudio CANONIC, realizado por la European Association for the Study of the Liver-Chronic Liver Failure (EASL-CLIF) Consortium, incluyó 1.343 pacientes con cirrosis hepática ingresados en 29 hospitales europeos por una descompensación aguda de la enfermedad^{4,5}. Se trata de un estudio prospectivo, observacional, internacional y multicéntrico en el que se predefinió a priori la

mortalidad superior al 15%. Hasta el momento este último es el estudio prospectivo realizado con mayor número de pacientes y que incluye a todos los que ingresan por complicaciones de la cirrosis, de cualquier etiología.

De acuerdo con los resultados del estudio CANONIC, la ACLF se define como un síndrome caracterizado por una descompensación aguda de la cirrosis (ascitis, EH, hemorragia digestiva alta o baja de cualquier etiología, infección bacteriana o una combinación de los previos), asociada a fallo de diferentes órganos y a una elevada mortalidad a corto plazo (33% al mes y 51% a los tres meses)^{4,6}. 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.

La 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), que en muchos casos constituye la primera manifestación de su hepatopatía (27%)^{4,5}.

La prevalencia de ACLF en pacientes ingresados como consecuencia de una descompensación aguda de la cirrosis (ascitis, EH, infecciones bacterianas o hemorragia digestiva) es del 24-40%^{4,7}, con 20% de pacientes que presentan ACLF al ingreso hospitalario y 10% lo desarrollan durante el mismo.

Aunque los estudios prospectivos han incluido únicamente pacientes con cirrosis hepática, en la actualidad se ha propuesto que también puede aparecer en pacientes con hepatopatía crónica sin cirrosis. La World Gastroenterology Organisation (WGO), consciente de las diferencias entre las definiciones orientales y occidentales, para unificar los criterios diagnósticos de ACLF propone definirla como “síndrome que aparece en pacientes con hepatopatía crónica, con o sin cirrosis previamente diagnosticada, que se caracteriza por una descompensación hepática aguda que resulta en fallo hepático (ictericia y coagulopatía) asociada a uno o más fallos de órganos extrahepáticos y asociada con aumento de la mortalidad a los 28 días y hasta tres meses después”⁶. Divide la ACLF en tres categorías: tipo A (pacientes con hepatopatía crónica sin cirrosis), tipo B (cirrosis compensada) y tipo C (cirrosis descompensada).

Los pacientes con ACLF de tipo B y C son los incluidos en el estudio CANONIC⁴. Los ACLF-A son los pacientes con hepatopatía crónica que típicamente se presentan como una hepatitis aguda sobre una hepatopatía crónica o como la reactivación de una hepatitis vírica⁸. Esta clasificación y el concepto de ACLF-A deberá ser validado en futuros estudios prospectivos para confirmar si realmente presenta características similares a las de los pacientes con ACLF-B y ACLF-C.

Fisiopatología

Se ha objetivado que los pacientes con ACLF presentan una mayor respuesta inflamatoria sistémica, ya que presentan valores de proteína C reactiva (PCR) y número de leucocitos superiores a los de los pacientes con cirrosis descompensada sin

ACLF⁴. También la gravedad del ACLF se correlaciona con el grado de inflamación sistémica, ya que pacientes con formas más graves presentan un recuento de leucocitos en sangre periférica mayor y niveles más elevados de PCR que las formas menos graves^{4,6}.

Estos hallazgos llevaron a generar la hipótesis de la respuesta inflamatoria sistémica excesiva como base para explicar la patogenia de la ACLF. En los pacientes con ACLF existe un aumento marcado de citocinas proinflamatorias (IL-6, IL-8, MCP-1, TNF-alfa) en comparación con los pacientes con cirrosis hepática descompensada sin ACLF^{17,18}. Y los niveles de algunas de estas citocinas, como por ejemplo niveles elevados de IL-6 e IL-8 se asociaron con empeoramiento del síndrome y elevada mortalidad a corto plazo¹⁷.

El objetivo primario de la respuesta inflamatoria es, en las infecciones, eliminarla y en el contexto de una inflamación "estéril" promover la reparación de los tejidos. En ambos casos si la respuesta inflamatoria es excesiva puede causar daño orgánico e incluso fracaso multiorgánico. Este impacto negativo de la respuesta inmune del huésped sobre los tejidos se conoce como inmunopatología.

Los mecanismos responsables de la respuesta inflamatoria no están completamente aclarados. En general, los inductores de la inflamación^{15,16} pueden clasificarse en (Figura 1):

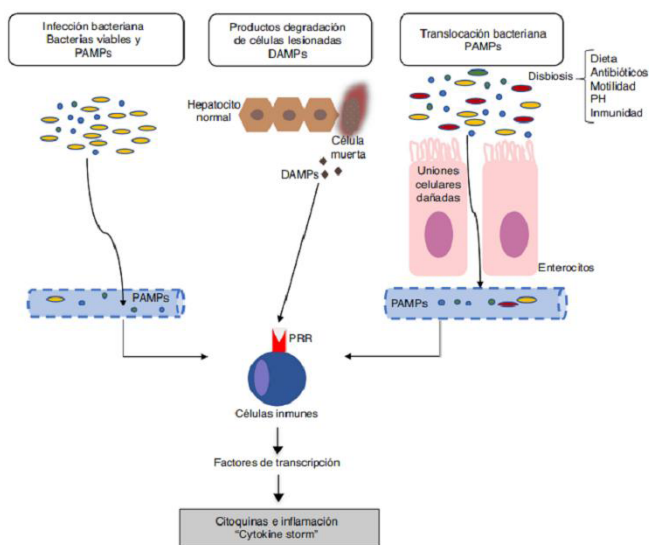


Figura 1

Fisiopatología de la ACLF (imagen tomada de Solé et al., Gastroenterología y Hepatología 2017). Potenciales mecanismos implicados en la inducción de una respuesta inflamatoria sistémica excesiva en la ACLF.

1. Inductores exógenos, sobre todo infecciones bacterianas. Los patógenos bacterianos pueden inducir la inflamación a través de dos tipos de mecanismos:

a) Por los factores de virulencia que no suelen estar reconocidos por ningún receptor específico, sino que se detectan al reconocer los efectos de su actividad (reconocimiento funcional).

b) Por la producción de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) (reconocimiento estructural). Los PAMP son firmas moleculares procedentes de bacterias que son reconocidas por los receptores de reconocimiento de patrón (PPR) expresados en las células inmunes y epiteliales. La unión de los PAMP con los PPR estimula una cascada de señales intracelulares que activan los factores de transcripción que, a su vez, inducen genes que codifican citocinas proinflamatorias. La existencia de un aumento en la permeabilidad intestinal y de translocación bacteriana en los pacientes con cirrosis avanzada contribuye a la presencia de PAMP en la circulación que pueden inducir un aumento en la inflamación sistémica en ausencia de una infección bacteriana demostrada⁶.

2. Inductores endógenos, por la liberación de los patrones moleculares asociados al daño (DAMP) procedentes de células necróticas, lesionadas o por la rotura de la matriz extracelular para alertar al sistema inmune de la existencia de una lesión tisular. Los DAMP son reconocidos por receptores del huésped y esta unión induce una inflamación denominada estéril, es decir, inflamación en ausencia de infección.

La excesiva respuesta inflamatoria a PAMPs o DAMPs puede deberse a factores genéticos del huésped. En la población general, en el contexto de infecciones, polimorfismos de nucleótido único (SNP) relacionados con genes que codifican moléculas implicadas en la respuesta inmune han demostrado estar asociados al riesgo de inflamación severa. Recientemente se han descrito dos SNP en genes que codifican la IL-1 que protegen de una inflamación sistémica excesiva en pacientes con cirrosis descompensada y por tanto disminuyen la probabilidad de desarrollar ACLF¹⁹.

Por otro lado, y contrariamente a lo que podría esperarse, los pacientes con ACLF sin historia previa de descompensación aguda desarrollan formas más graves de ACLF, mayores niveles de mediadores inflamatorios y mayores tasas de mortalidad comparado con los pacientes con historia previa de descompensación aguda (mortalidad a los 28 días, 42,2% vs. 29,6%, $p=0,03$)^{4,6}. Esto ha sido explicado por la teoría del fracaso de la tolerancia, es decir, por la falta de mecanismos de "resistencia" que normalmente son inherentes a los tejidos y los protegen del daño directo de bacterias y de la inmunopatología.

De manera que podría haber diferencias en la tolerancia de la enfermedad entre pacientes con ACLF, aquellos con antecedente de descompensación hepática aguda pueden haber adquirido una mayor capacidad de tolerancia a la enfermedad que les protegería cuando son expuestos a nuevos estímulos nocivos. Y de ahí que los casos de ACLF con episodios previos de descompensación hepática sean menos severos que los que no han tenido descompensaciones previas¹⁵.

Además del aumento en las citocinas proinflamatorias, los pacientes con ACLF también presentan un aumento de la producción de algunas citocinas antiinflamatorias como IL-10 e IL-1Ra^{17,18}. Asimismo, se ha demostrado que monocitos de pacientes con ACLF presentan una sobreexpresión del receptor MERTK, un inhibidor de la señalización de la vía de los toll-like receptors, lo que suprime la respuesta inmune²⁰. Otro estudio objetivó que en el plasma de pacientes con ACLF había niveles aumentados de

prostaglandina E2, que puede inhibir la producción de citoquinas por parte del macrófago²¹. Estos hallazgos indican la existencia de una inmunosupresión de los monocitos/macrófagos que podría justificar la elevada susceptibilidad a infecciones que presentan los pacientes con ACLF.

La patogenia de la ACLF es desconocida. Se necesitan más estudios para explorar los mecanismos de inflamación excesiva (inmunopatología), inmunosupresión y tolerancia que parecen estar implicados.

Factores precipitantes

El alcoholismo activo y las infecciones bacterianas (peritonitis bacteriana espontánea, bacteriemia, neumonía, etc), son los desencadenantes más frecuentes del ACLF en Europa y Estados Unidos. En Asia lo es la reactivación del VHB. Otros factores precipitantes son la hepatitis aguda por VHA o VHE o la hemorragia digestiva. Hasta en un 40% de los pacientes no se consigue identificar el factor precipitante⁴.

Los datos existentes muestran que la presencia o el tipo de factor precipitante no se relacionan con la gravedad de la ACLF o la mortalidad, sino que el pronóstico depende de otros factores como la evolución clínica y el número de fallos de órgano^{4,5}.

Diagnóstico de la ACLF

El índice de MELD (Model for End-stage Liver Disease) es un excelente factor predictivo de la mortalidad a tres meses en pacientes con cirrosis no críticos. Sin embargo, el MELD valora únicamente la función hepática, renal y la 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^{9,10}. Las limitaciones del MELD son también aplicables al índice Child-Pugh.

Se han propuesto distintos índices generales de UCI con el objetivo de evaluar la gravedad de la enfermedad y su evolución o de estratificar a los pacientes por el número de fallos de órgano. Los índices APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) y SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) son los más utilizados. Varios estudios^{9,10} han comparado los índices hepáticos (Child-Pugh y MELD) con los generales de UCI (APACHE II y SOFA) en pacientes con cirrosis críticos, mostrando que el SOFA es 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. Sin embargo, a pesar de tener 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 el índice SOFA, creando una nueva escala denominada CLIF-SOFA adaptada a

pacientes con cirrosis^{4,5}. Sus principales cambios son la sustitución del recuento de plaquetas y de la escala de Glasgow por el INR y la escala de encefalopatía West-Haven para valorar los fracasos de la coagulación y cerebral, respectivamente. La versión simplificada del CLIF-SOFA, es el CLIF-C Organ Failure score (CLIF-C OF) (Tabla 1) que de acuerdo al número y tipo de fallo de órganos define la presencia de ACLF y permite clasificar su gravedad en tres estadios (ver apartado Grados de la ACLF)¹³. La capacidad del CLIF-C OF en predecir la mortalidad a corto plazo fue similar a la del CLIF-SOFA y leve pero significativamente superior al MELD, MELD-Na y Child-Pugh¹³.

Tabla 1. Índice CLIF-C OF para el diagnóstico de la insuficiencia hepática aguda sobre crónica (ACLF).

Órgano/sistema	Puntuación = 1	Puntuación = 2	Puntuación = 3
Hígado, bilirrubina (mg/dl)	<6	≥6 - <12	≥12
Riñón, creatinina (mg/dl)	<2	de ≥2 a <3,5	≥3,5 ó terapia de sustitución renal
Cerebro (clasificación en grados de la encefalopatía hepática de West-Haven)	0	1-2	3-4
Coagulación (INR)	<2,0	≥2,0 a <2,5	≥2,5
Circulación, presión arterial media (mmHg)	≥70	<70	Vasoconstrictores
Respiratorio PAO ₂ /FiO ₂ ó SpO ₂ /FiO ₂	>300 >357	≤300 a > 200 >214 ≤357	≤200 ≤214

Un estudio también basado en la población del CANONIC⁴, desarrolla y valida un nuevo sistema de puntuación en pacientes con ACLF con mayor precisión pronóstica que los índices convencionales (MELD, MELD-Na y Child-Pugh)⁶ y que el CLIF-SOFA¹³. Es el llamado CLIF-C ACLF que combina el CLIF-COF con dos variables que fueron seleccionadas como las mejores predictores de mortalidad: edad y cifra de leucocitos en sangre (WBC). Su capacidad pronóstica mejora si se reevalúa a las 48 horas y a los tres a siete días del diagnóstico. La puntuación oscila entre 0 y 100 y se calcula por la fórmula: CLIF-C ACLF= 10 × [0,33 × CLIF-C OF + 0,04 × edad + 0,63 × ln(WBC) - 2]¹³. Este score puede calcularse fácilmente en la web <http://www.efclif.com>.

Grados de la ACLF

Los criterios de fracaso de órgano utilizados para definir la gravedad se definen mediante el índice CLIF-C OF (Tabla 1). El fallo hepático se define en base a una bilirrubina sérica ≥12 mg/dL;

el renal como una creatinina ≥ 2 mg/dL o diálisis; el fracaso cerebral como una EH grado 3 ó 4; el fallo de la coagulación en base a un INR $\geq 2,5$; el fracaso vascular por la necesidad de emplear vasopresores (dopamina, dobutamina, noradrenalina o terlipresina) para mantener la presión arterial, y el fracaso respiratorio en base a una presión parcial de O_2 / fracción O_2 inspirado ≤ 200 ó saturación de O_2 / fracción O_2 inspirado ≤ 214 ¹³

En base al número de fracasos de órganos en el momento del diagnóstico del síndrome y la mortalidad asociada se clasifica a los pacientes con ACLF en tres grados (Tabla 2). 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. Los pacientes sin ACLF presentan una mortalidad a los 28 días muy baja (4,7%).

Tabla 2. Grados de insuficiencia hepática aguda sobre crónica (ACLF). Creat: creatinina; EH: encefalopatía hepática.

Grado de ACLF	Definición
Sin ACLF	Pacientes sin fallos de órganos Frasco 1 órgano (hepático, coagulación, circulación o respiración) + creatinina $< 1,5$ mg/dl + no EH Frasco cerebral + creat $< 1,5$ mg/dl
ACLF grado 1	Frasco renal aislado Frasco 1 órgano (hepático, coagulación, circulación o respiración) + creatinina $< 1,5$ mg/dl + no EH Frasco cerebral + creat 1,5 - 1,9 mg/dl
ACLF grado 2	2 fracasos de órgano
ACLF grado 3	3 o más fracasos de órgano

Los pacientes con ACLF grado 1 son aquellos que presentan: a) fracaso renal aislado; b) fracaso de un órgano (hepático, coagulación, circulación o respiratorio) con creatinina 1,5-1,9 mg/dL y/o EH grado 1-2, o c) fracaso cerebral con creatinina 1,5-1,9 mg/dL. La ACLF grado 2 es definida en base a la presencia de dos fracasos de órgano, y la ACLF grado 3, ante la presencia de tres a seis fallos de órganos. En el estudio CANONIC^{4,5} el 51% de los pacientes con ACLF presentaron un grado 1, el 35% un grado 2 y el 14% un grado 3. Y la mortalidad a los 28 días en pacientes con grado ACLF 1, 2 y 3 fue de 22%, 32% y 76,7%, respectivamente. Demostrando que el pronóstico de los pacientes con ACLF depende del número de fallos de órgano.

Pronóstico de la ACLF

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%)^{4,6}.

En la cohorte de pacientes del estudio CANONIC⁴ se investigó el curso clínico y los predictores de severidad y mortalidad. Demuestran que la ACLF es un síndrome dinámico durante la

hospitalización¹⁴. Se resuelve o mejora en el 49% de pacientes, tiene un curso fluctuante o estable en el 30% y empeora en el 20% restante. Dicha tasa de resolución depende del grado inicial de la ACLF, mientras que se resuelve en el 55% de los pacientes con grado 1, esto ocurre sólo en el 15% de los pacientes con grado 3.

Por otro lado objetivan que la mortalidad sin trasplante a los 28 días es relativamente baja (6-18%) en pacientes con una evolución favorable (no ACLF o ACLF-1) y alta (42-92%) en pacientes con evolución desfavorable (ACLF-2 o ACLF-3) independientemente del grado de ACLF inicial. Este es otro hallazgo importante del estudio¹⁴ y es que, aunque el grado de ACLF al diagnóstico se correlaciona con el pronóstico, el curso clínico durante la hospitalización es el factor determinante más importante de la mortalidad a corto plazo. La mayoría de los enfermos alcanzan el grado final de ACLF durante la primera semana tras el diagnóstico, por lo que la evaluación del grado de ACLF a los tres a siete días permite predecir de forma más precisa la mortalidad a 28 y 90 días que el grado de ACLF calculado al diagnóstico.

Considerando los índices pronósticos anteriormente referidos (ver apartado Diagnóstico de la ACLF) y los datos que indican que la evaluación secuencial de la ACLF parece tener una mayor precisión sobre el pronóstico, se han propuesto algoritmos para ayudar en la toma de decisiones de pacientes con cirrosis y ACLF (Figura 2)^{15,16}.

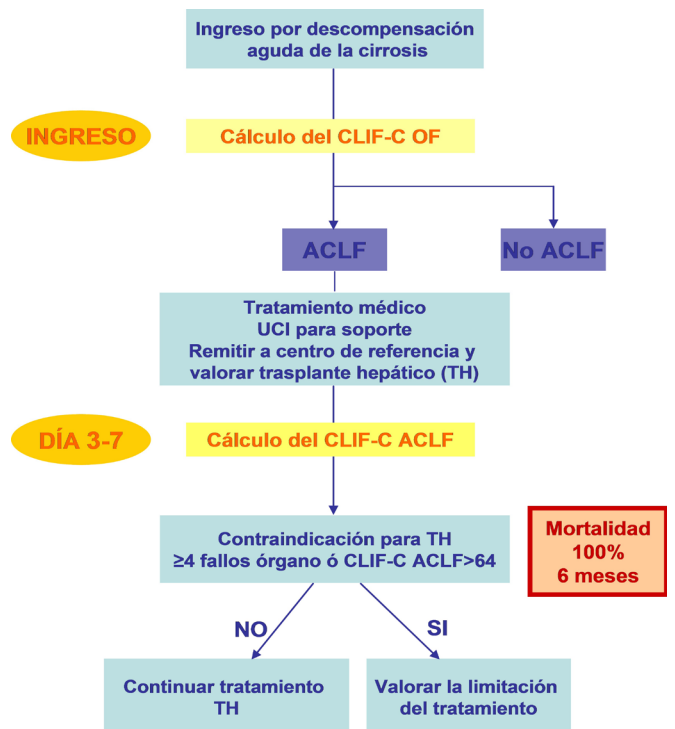


Figura 2

Algoritmo para diagnóstico y evaluación del pronóstico de la ACLF adaptado de Solé et al., Gastroenterología y Hepatología 2017. El cálculo al ingreso del CLIF-OF establece el diagnóstico de ACLF. El cálculo a los tres y siete días del CLIF-C ACLF establece el pronóstico, cuatro o más fallos de órgano y más de 64 puntos en pacientes sin posibilidad de trasplante hepático presentan mortalidad del 100% a los seis meses. Estos criterios deben ser validados mediante futuros estudios.

Tratamiento

Los órganos vitales deben monitorizarse y tratarse cada fallo orgánico de forma específica. Mantener el soporte circulatorio y pulmonar si hay una reducción significativa en la tensión arterial y los niveles de oxígeno. Medir la diuresis y la concentración de iones y creatinina sérica diariamente para vigilar la función renal. La expansión plasmática con albúmina o cristaloides si hay insuficiencia circulatoria o renal. La función cerebral debe ser evaluada con frecuencia y establecer precozmente el tratamiento de la encefalopatía hepática, intubando pacientes con grados III o IV para prevenir la aspiración. Por último, monitorizar la función hepática, especialmente la bilirrubina sérica y el tiempo de protrombina.

El manejo de las descompensaciones agudas de la enfermedad hepática debe hacerse en base a las guías clínicas y protocolos de manejo vigentes^{1,22}.

La alta mortalidad de los pacientes con ACLF exige un diagnóstico precoz del síndrome y el ingreso de muchos de estos pacientes en UCI. Idealmente los pacientes con ACLF grado 2 y 3 deberían ser tratados en UCI y si por la edad del paciente o por las comorbilidades asociadas el TH no está contraindicado, 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^{1,22}.

Aunque son escasos los estudios y con series cortas de pacientes, orientan a que el TH realizado de forma precoz puede mejorar el pronóstico de la ACLF, incluso hay trabajos con resultados similares con donante cadáver vs. donante vivo²³. Pero el pronóstico postrasplante de los pacientes con ACLF parecer ser peor que el de los trasplantados sin ACLF, con menor supervivencia, mayor estancia hospitalaria y en la UCI^{4,16}.

Por otro lado la ventana terapéutica para proponer TH a estos pacientes es muy estrecha debido a la elevada mortalidad a corto plazo (incluso estando en lista de espera), al gran número de contraindicaciones que pueden presentar, al frecuente desarrollo de infecciones o fallo de órganos que abocan a una extrema gravedad que impediría el trasplante, etc. Se deben realizar futuros trabajos que determinen el impacto real del TH en pacientes con ACLF y que permitan establecer criterios de selección y priorización de estos en la lista de espera¹⁶.

Un aspecto clave en el manejo de los pacientes con ACLF es tratar de manera precoz y adecuada el factor precipitante (antibióticos en infecciones bacterianas, tratamiento para el VHB, corticoides en la hepatitis alcohólica aguda grave, etc.).

En los últimos años se dispone de sistemas soporte hepático artificial que utilizan técnicas de diálisis para eliminar tanto sustancias hidrosolubles como liposolubles del plasma (ligadas a albúmina). Se han propuesto como opciones terapéuticas que podrían actuar como puente al TH para pacientes con ACLF. El más utilizado de estos sistemas es el Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS®), aunque existen otros dos sistemas similares: el PROMETHEUS® (Fractioned Plasma Separation And Absorption System) y el Single-Pass Albumin Dialysis (SPAD®) (en desuso

respecto a los anteriores). Diferentes estudios^{1,24} han demostrado que el sistema MARS®:

- Reduce significativamente los niveles séricos de bilirrubina total y conjugada, ácidos biliares, amoníaco, aminoácidos aromáticos, benzodiazepinas, ácidos grasos, cobre, urea, creatinina y lactato.
- Mejora la hemodinámica sistémica.
- Disminuye la presión portal.

Existen dos estudios aleatorizados, uno con MARS® y otro con Prometheus® que han evaluado su utilidad para los pacientes con ACLF. Aunque ambos mostraron algunos datos de mejoría respecto a la función hepática, renal y a la hemodinámica, ninguno de los dos mostró un beneficio significativo para la supervivencia a los 28 días respecto a los que recibieron tratamiento médico estándar (61-66% vs 60-63%, respectivamente)^{25,26}. Se ha sugerido la utilidad del recambio plasmático en pacientes con ACLF asociado al VHB, pero por el momento no existen estudios que hayan evaluado la utilidad del recambio plasmático en pacientes con etiologías diferentes al VHB²⁷. Son necesarias mejoras técnicas en los sistemas de soporte hepático artificial y nuevos ensayos controlados que re-evalúen las indicaciones y utilidad real de estas terapias.

Puesto que no hay tratamiento específico para la ACLF, la investigación se debe centrar en posibles nuevos tratamientos dirigidos a los mecanismos fisiopatológicos. Las evidencias de las últimas décadas sugieren que la translocación bacteriana y una excesiva inflamación sistémica son mecanismos claves que conducen a la progresión de la cirrosis y el desarrollo de ACLF. Intervenciones terapéuticas en la translocación bacteriana (probióticos, norfloxacino, rifaximina) probablemente actuarían más en la prevención del síndrome que en el manejo de la ACLF.

También se están desarrollando terapias dirigidas a mitigar la inflamación sistémica excesiva y a restaurar la respuesta inmunológica. Dos estudios aleatorizados^{28,29} han evaluado el papel del G-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos) en pacientes con ACLF con resultados prometedores, pero además del número limitado de pacientes, en ambos la ACLF se definió con los criterios del APASL, por lo que sólo se incluyó a pacientes con grados leves y quedaron excluidos los pacientes con grados más avanzados. Otro trabajo propone la terapia con células madre derivadas del cordón umbilical como un potencial tratamiento por su papel regenerativo e inmunomodulador³⁰. Ambas terapias (factor estimulante de colonias de granulocitos y células madre) se encuentran aún en fase experimental en pacientes con ACLF.

Conclusiones

- La ACLF es un síndrome muy frecuente en la cirrosis (un tercio de los pacientes hospitalizados con descompensación aguda) que presenta una elevada mortalidad a corto plazo.

- El diagnóstico debe ser precoz y el seguimiento estrecho para valorar ingreso en la UCI y TH si no está contraindicado.
- El curso es dinámico y cambia durante el ingreso hospitalario, estableciéndose el pronóstico entre los días tres y siete de hospitalización.
- Se debe tratar de manera precoz y adecuada el factor precipitante (aunque hasta en el 40% de los pacientes no se consigue identificar ninguno).
- Se necesitan futuros trabajos que evalúen el impacto real del TH en pacientes con ACLF y que permitan establecer criterios de selección y priorización de estos en la lista de espera.

Bibliografía

1. Fernandez J, Aracil C, Solà E, Soriano G, Cinta M, Coll S, et al. Evaluation and treatment of the critically ill cirrhotic patient. *Gastroenterol Hepatol* 2016; 39:607-26.
2. Sarin SK, Kumar A, Almeida JA, Chawla YK, Fan ST, Grag H, et al. Acute-on-chronic liver failure: Consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the study of the liver (APASL). *Hepatol Int* 2009; 3:269-82.
3. Bajaj JS, O'Leary JG, Rajender K, Wong F, Scott W, Patton H, et al. Survival in infection-related acute-on-chronic liver failure is defined by extra-hepatic organ failures. *Hepatology* 2014; 60:250-6.
4. 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(7):1426-37.
5. Catalina MV, Ibáñez L, Bñares R. Acute on chronic liver failure: A new concept for a classic complication. *Gastroenterol Hepatol* 2014; 37(4):229-32.
6. 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.
7. Shi Y, Yang Y, Hu Y, et al. Acute-on-chronic liver failure precipitated by hepatic injury is distinct from that precipitated by extrahepatic insults. *Hepatology* 2015; 62:232-42.
8. Jalan R, Yurdaydin C, Bajaj JS, Acharaya SK, Arroyo V, Lin HC, et al. Toward an improved definition of acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterology* 2014; 147:4-10.
9. 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.
10. Saliba F, Ichaï P, Levesque E, Samuel D. Cirrhotic patients in the ICU: Prognostic markers and outcome. *Curr Opin Crit Care* 2013; 19:154-60.
11. 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(4):554-62.
12. Levesque E, Hoti E, Azoulay D, Ichaï 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(1):95-102.
13. 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; 61:1038-47.
14. Gustot T, Fernandez J, García 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.
15. Hernaez R, Solà E, Moreau R, Ginès P. Acute-on-chronic liver failure: an update. *Gut* 2017; 66(3):541-553.
16. Solé C, Solà E. Update on acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterol Hepatol* 2018; 41(1):43-53.
17. Clària J, Stauber RE, Coenraad MJ, Moreau R, Jalan R, Pavesi M, et al. Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: Characterization and role in acute-on-chronic liver failure. *Hepatology* 2016; 64:1249-64.
18. Solé C, Solà E, Morales-Ruiz M, Fernandez G, Huelin P, Graupera I, et al. Characterization of inflammatory response in acute-on-chronic liver failure and relationship with prognosis. *Sci Rep* 2016; 6:32341.
19. Alcaraz-Quiles J, Titos E, Casulleras M, Pavesi M, López-Vicario C, Rius B, et al. Polymorphisms in the IL-1 gene cluster influence systemic inflammation in patients at risk for acute-on-chronic liver failure. *Hepatology* 2017; 65:202-16.
20. Bernsmeier C, Pop OT, Singanayagam A, Triantafyllou E, Patel VC, Weston CJ, et al. Patients with acute-on-chronic liver failure have increased numbers of regulatory immune cells expressing the receptor tyrosine kinase MERTK. *Gastroenterology* 2015;148:603-15.
21. O'Brien AJ, Fullerton JN, Massey KA, Auld G, Sewell G, James S, et al. Immunosuppression in acutely decompensated cirrhosis is mediated by prostaglandin E2. *Nat Med* 2014; 20:518-23.
22. Nadim MK, Durand F, Kellum JA, Levitsky J, O'Leary JG, Karvellas CJ, et al. Management of the critically ill patient with cirrhosis: A multidisciplinary perspective. *J Hepatol* 2016; 64:717-35.
23. Moon DB, Lee SG, Kang WH, Song GW, Jung DH, Park GC, et al. Adult Living Donor Liver Transplantation for Acute-on-Chronic Liver Failure in High-Model for End-Stage Liver Disease Score Patients. *Am J Transplant* 2017; 17(7):1833-1842.
24. 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.

25. 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.

26. 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.

27. Yue-Meng W, Yang LH, Yang JH, Xu Y, Yang J, Song GB. The effect of plasma exchange on entecavir-treated chronic hepatitis B patients with hepatic decompensation and acute-on-chronic liver failure. *Hepatol Int* 2016; 10:462-9.

28. 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.

29. Duan XZ, Liu FF, Tong JJ, Yang HZ, Chen J, Liu XY, et al. Granulocyte-colony stimulating factor therapy improves survival in patients with hepatitis B virus-associated acute-on-chronic liver failure. *World J Gastroenterol* 2013; 19:1104-10.

30. Shi M, Zhang Z, Xu R, Lin H, Fu J, Zou Z, et al. Human mesenchymal stem cell transfusion is safe and improves liver function in acute-on-chronic liver failure patients. *Stem Cells Transl Med* 2012; 1:725-31.