

Falla hepática aguda sobre crónica

Castillo-Nevado, Oswaldo; Restrepo-Marín, Juan; Toro-Medina, Jorge Luis

Oswaldo Castillo-Nevado

oswaldojcn@hotmail.com

Universidad Libre de Colombia, Colombia

Juan Restrepo-Marín

Universidad Libre de Colombia, Colombia

Jorge Luis Toro-Medina

Fundación Santa Fe de Bogotá, Colombia

HepatoLogía

Asociación Colombiana de Hepatología, Colombia

ISSN: 2711-2330

ISSN-e: 2711-2322

Periodicidad: Semestral

vol. 4, núm. 2, 2023

editor@revistahepatologia.com

Recepción: 17 Junio 2022

Aprobación: 29 Enero 2023

URL: <http://portal.amelica.org/ameli/journal/774/7744075007/>

DOI: <https://doi.org/10.59093/27112322.175>

EDITORIAL



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivar 4.0 Internacional.

Resumen: La falla hepática aguda sobre crónica (ACLF) es un síndrome que se presenta en pacientes con cirrosis descompensada, y se caracteriza por una mortalidad elevada a 28 días, que se diagnostica con la combinación de falla hepática y extrahepática. Se han publicado numerosas definiciones, de las cuales se resalta la realizada por la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL), la cual tiene en cuenta 6 sistemas orgánicos (hígado, riñón, pulmón, cerebro, coagulación y circulación), y gradúa su gravedad basada en el número de sistemas comprometidos en el momento de la presentación. Entre los pilares en el abordaje del paciente con ACLF es imperiosa la búsqueda de los factores precipitantes, siendo los más frecuentes las infecciones bacterianas, el consumo excesivo de alcohol, la hemorragia de vías digestivas, la injuria hepática inducida por medicamentos y la cirugía hepática o cirugía mayor, teniendo en cuenta que aproximadamente en el 50 % de los casos no se logrará establecer la causa. Los pilares angulares del tratamiento constarán de la reversión o interrupción del factor precipitante, el soporte orgánico y, en aquellos pacientes que cumplan los criterios para trasplante, su realización oportuna.

Palabras clave: insuficiencia hepática crónica agudizada, falla hepática, cirrosis hepática, trasplante hepático.

Abstract: Acute-on-chronic liver failure is a syndrome that occurs in patients with acute decompensated cirrhosis and is characterized by high 28-day mortality that is diagnosed with a combination of hepatic and extrahepatic organ failure. Numerous definitions have been published with great concern related to the etiology and cause of the decompensation, of which the one made by the European Association for the Study of the Liver (EASL) stands out, taking into account 6 organic systems (liver, kidney, lung, brain, coagulation, and circulation), and grades its severity based on the number of systems involved at the time of presentation. Among the pillars in the approach to the patient with ACLF, the search for precipitating factors is imperative, the most frequent being bacterial infections, excessive alcohol consumption, digestive tract bleeding, drug-induced liver injury, liver surgery or major surgery, keeping in mind that in approximately 50% of cases the cause will not be established. The cornerstones of treatment will consist of the reversal or interruption of the precipitating factor, organ support and, in those patients who meet the criteria for transplantation, its timely performance.

Keywords: acute on chronic liver failure, liver failure, cirrhosis, liver transplant.

INTRODUCCIÓN

El término falla hepática aguda sobre crónica (ACLF, del inglés, *Acute on Chronic Liver Failure*) se ha utilizado para definir un síndrome que se observó en pacientes con cirrosis agudamente descompensada, caracterizado por una alta mortalidad a los 28 días [1,2], y que se diagnostica con una combinación de fallas orgánicas, incluidas tanto la hepática como extrahepáticas. El papel de la predicción de ACLF, los factores precipitantes, las fallas de órganos individuales, las estrategias de manejo, el impacto en el trasplante de hígado y la atención al final de la vida está evolucionando [3-5]; por lo que se hace indispensable tanto el reconocimiento de esta entidad como el tratamiento oportuno por parte del personal médico asistencial.

DEFINICIÓN

Aunque se han publicado en todo el mundo numerosas definiciones con sistemas de puntuación y pronósticos, que varían respecto a la etiología predominante y la causa de descompensación debido a la variabilidad poblacional, resaltan las definiciones realizadas por la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL), el Consorcio de América del Norte para el Estudio de la Enfermedad Hepática en Etapa Terminal (NACSELD) y la Asociación del Pacífico Asiático para el Estudio del Hígado (APASL) [6-8], las cuales se resumen en la **tabla 1** [9].

Independiente de los criterios que se utilicen para definir ACLF, existe un consenso en todas las organizaciones internacionales sobre los precipitantes comunes, entre los cuales se destacan la infección viral, ya sea por reactivación o sobreinfección, el sangrado variceal, el consumo de alcohol, el daño hepático inducido por fármacos, la isquemia, cirugía y sepsis [10-14]. Además, otro punto de confluencia entre las distintas organizaciones, radica en la vía desencadenante común hacia la ACLF, que está mediada por la inflamación, provocando falla orgánica y muerte [9,11].

TABLA 1.
Comparación de las definiciones disponibles para falla
hepática aguda sobre crónica. Tomado y adaptado de [9].

	APASL	EASL-CLIF	NACSELD
Marcadores de definición y gravedad	Falla hepática que resulta en ictericia (bilirrubina ≥ 5 mg/dL) y coagulopatía (INR $\geq 1,5$) complicada dentro de las 4 primeras semanas, por ascitis y/o encefalopatía hepática	El pronóstico depende de la cantidad de fallas orgánicas que se desarrollen (hasta 6 órganos: hígado, riñón, pulmón, cerebro, coagulación, circulación), y se clasifica según el número de fallas orgánicas presentes: • ACLF-1: insuficiencia renal sola, otra falla de órgano con disfunción renal* y/o encefalopatía hepática** o insuficiencia cerebral con disfunción renal* • ACLF-2: falla de 2 órganos • ACLF-3: 3 o más fallas orgánicas	El pronóstico depende del número de fallas orgánicas presentes; ACLF requiere al menos 2 fallas de órganos
Criterios de inclusión	Hepatopatía crónica o cirrosis compensada	Cirrosis compensada y descompensada	Cirrosis con una complicación que requiere hospitalización
Criterios de exclusión	• Infecciones bacterianas • Historia de descompensación hepática	• Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) • Carcinoma hepatocelular (CHC) fuera de los criterios de Milán • Enfermedades crónicas graves de origen extrahepático • Admisiones electivas/programadas	• Infección por VIH • Trasplante de órgano previo • Neoplasias malignas no tratadas o generalizadas • Admisiones electivas/programadas
Diseño del estudio	Grupo de consenso, observacional	Estudio observacional, prospectivo	Estudio observacional, prospectivo
Comentario	Precipitantes comunes, incluida la reactivación del VHB, así como superinfecciones con VHA, VHD, VHE	• Desencadenante desconocido en aproximadamente el 40 % • Hepatitis alcohólica e infecciones comunes	Infecciones incluidas

* Disfunción renal definida como una creatinina sérica de 1,5 mg/dL a 1,9 mg/dL.

** Encefalopatía hepática definida como grado 1 y 2 de West Haven.

APASL: Asociación del Pacífico Asiático para el Estudio del Hígado; EASL-CLIF: Asociación Europea para el Estudio del Hígado-Falla Hepática Crónica; NACSELD: Consorcio de América del Norte para el Estudio de la Enfermedad Hepática en Etapa Terminal; INR: índice internacional normalizado; ACLF: falla hepática aguda sobre crónica; VHA: virus de la hepatitis A; VHB: virus de la hepatitis B; VHD: virus de la hepatitis delta; VHE: virus de la hepatitis E.

DIAGNÓSTICO DE LA FALLA ORGÁNICA

La gravedad de la falla orgánica puede evaluarse mediante la puntuación de falla orgánica EASL-CLIF o la puntuación de falla orgánica NACSELD [15], presentadas en la **tabla 2** [3]. Los diferentes consorcios y guías de clasificación recomiendan que los pacientes con ACLF sean manejados en una unidad de cuidados intensivos (UCI) [1,3,16]. No obstante, las tasas de mortalidad en la UCI siguen siendo altas en ciertos grupos de pacientes, y se pueden utilizar algunos factores adicionales para guiar el ingreso de estos pacientes a las UCI. Como recomendación adicional, algunos de estos pacientes pueden beneficiarse de un trasplante de hígado temprano [17-19].

TABLA 2.
Variabilidad en la definición de falla orgánica. Tomado y adaptado de [3].

Falla de órganos	EASL-CLIF	NACSELD
Hígado	Bilirrubina >12mg/dL	-
Riñón	Creatinina ≥ 2 mg/dL o TRR	Necesidad de diálisis u otra forma de TRR
Cerebro	West-Haven grado 3-4	West-Haven grado 3-4
Coagulación	INR $\geq 2,5$	-
Circulación	Uso de vasopresor (terlipresina y/o catecolaminas)	Presencia de choque definida como una PAM <60 mmHg o una caída ≥ 40 mmHg en la presión arterial sistólica de base, después de una adecuada reanimación con líquidos
Respiratorio	Relación de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ o $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 214$ o la necesidad de ventilación mecánica	Necesidad de ventilación mecánica

EASL-CLIF: Asociación Europea para el Estudio del Hígado-Falla Hepática Crónica; NACSELD: Consorcio de América del Norte para el Estudio de la Enfermedad Hepática en Etapa Terminal; TRR: terapia de reemplazo renal; INR: índice internacional normalizado; PAM: presión arterial media; PaO_2 : presión parcial de oxígeno; FiO_2 : fracción inspirada de oxígeno; SpO_2 : saturación de oxígeno en sangre.

FACTORES PRECIPITANTES PARA EL DESARROLLO DE ACLF

Los eventos precipitantes para el desarrollo de ACLF varían según las áreas geográficas y pueden clasificarse como hepáticos o extrahepáticos [20] (**tabla 3**). Se reconoce, por ejemplo, que los datos en población asiática ubican como causas primarias de descompensación a la reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), la infección aguda por el virus de la hepatitis A (VHA) o el virus de la hepatitis E (VHE) [21-23], mientras que en la población occidental se destacan el alcoholismo activo, el sangrado variceal y las infecciones bacterianas

[24,25], sin embargo, en ambos grupos poblacionales existe una proporción considerable de pacientes en los cuales no hay un evento precipitante reconocible [26,27].

TABLA 3.
Factores precipitantes de falla hepática aguda sobre crónica (ACLF).

Hepáticos	Extrahepáticos
• Consumo excesivo de alcohol • DILI • Hepatitis viral (A, B, C, D y E) • Hepatitis isquémica • TIPS • Cirugía hepática	• Infección bacteriana aguda • Paracentesis sin albúmina • Cirugía mayor • Sangrado variceal • Evento precipitante no identificable (40 % a 50 %)

DILI: lesión hepática inducida por fármacos; TIPS: derivación portosistémica transyugular intrahepática (por sus siglas en inglés).

PRINCIPIOS DE TRATAMIENTO DE LA FALLA HEPÁTICA AGUDA SOBRE CRÓNICA

Es bien conocido que los principios fundamentales del tratamiento se basan en la detección y reconocimiento del evento precipitante y la terapia de soporte a las fallas orgánicas documentadas [13]. Realizar un manejo basado en una estrategia estructurada por pasos facilitará el manejo de estos pacientes:

1. **Día**
Diagnóstico de ACLF. En este punto es primordial realizar una anamnesis, un examen físico y paraclínicos encaminados a la documentación de la enfermedad hepática crónica o cirrosis y del factor precipitante del evento.
2. *Admisión a unidad de cuidados intensivos o especializados* [28,29].
3. *Nutrición*, manteniendo la ingesta calórica de 35 cal/kg/día a 40 cal/kg/día, que incluya una ingesta de proteína entre 1,2 g/kg/día a 2 g/kg/día. En aquellos pacientes que no pueden satisfacer sus necesidades nutricionales vía oral, la nutrición enteral es la mejor opción. La nutrición parenteral queda reservada para aquellos pacientes cuyas necesidades nutricionales no pueden satisfacerse por el tracto gastrointestinal o en aquellos con vía aérea no asegurada con compromiso del estado de consciencia, como en pacientes con encefalopatía hepática grado 3-4 [3,30].
4. *Confirmación de la causa desencadenante para realizar tratamiento específico*, recordando que hasta en un 50 % de los casos no se logrará encontrar el factor precipitante [9,30].
5. *Prevención y manejo de la falla orgánica.*
6. *Decisión de trasplante y referencia a centro especializado en esto*, en pacientes seleccionados [31,32].
7. *Opciones de manejo*, para aquellos pacientes no candidatos a trasplante [30].

TRATAMIENTO DE LOS PRECIPITANTES AGUDOS

Los factores precipitantes, para fines prácticos y de tratamiento, podrían clasificarse en extrahepáticos, de los cuales los más importantes son las infecciones y la hemorragia variceal aguda; y hepáticos, en los que se destacan la hepatitis alcohólica severa y la falla hepática aguda sobre crónica relacionada con VHB [33,34].

Infecciones

Es la principal causa de ACLF en países occidentales. Entre las infecciones más frecuentes en pacientes con cirrosis se encuentran: peritonitis bacteriana espontánea (23 %), infección del tracto urinario (19 %), infecciones de piel y tejidos blandos (10 %), infecciones respiratorias (9 %) e infecciones por *C. difficile* (5 %) [3].

En una cuarta parte de los pacientes no se logra documentar el patógeno causal y la fuente de infección, en un 33 % de los casos se reporta que son causadas por bacterias Gram positivas, y en un 27 % por Gram negativas [3,35].

Inicialmente se deben administrar antibióticos de amplio espectro, idealmente en la primera hora en pacientes con choque o ACLF 3, recordando que no se puede retrasar el inicio de la terapia antimicrobiana cuando existen atrasos en la toma de cultivos [36]; a su vez, es imperioso el ajuste del tratamiento empírico al patrón epidemiológico de resistencia local, la aplicación de estrategias de optimización farmacocinéticas como las infusiones extendidas o continuas de algunos betalactámicos, y el ajuste y desmonte de la terapia antimicrobiana dirigida por los resultados del cultivo. Una estrategia razonable de tratamiento antimicrobiano empírico se resume en la **tabla 4**.

TABLA 4.

Tratamiento empírico en pacientes con falla hepática aguda sobre crónica. Tomado y adaptado de [37].

Tipo de infección	Microorganismo	Opciones de antibióticos
Peritonitis bacteriana espontánea	<i>Escherichia coli</i> <i>Streptococcus viridans</i> <i>Enterobacter</i> spp.	• Cefotaxima (2 g/6 h IV o 2 g/12 h IV) • Amoxicilina/ácido clavulánico (1+0,2 g/8 h IV y luego 0,5+0,125 g/8 h VO) • Ofloxacina (400 mg/12 h VO) • Ciprofloxacina (200 mg/12 h IV y luego 500 mg/12 h VO)
Infección de tracto urinario	<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Enterococcus</i> spp.	• Ciprofloxacina (500 mg/12 h VO) • Cotrimoxazol (160-800 mg/12 h VO) • Amoxicilina/ácido clavulánico (1+0,2 g/8 h IV)
Neumonía	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Escherichia coli</i>	• Amoxicilina/ácido clavulánico (1+0,2 g/8 h IV) + macrólido • Moxifloxacina (400 mg/24 h VO)
Infecciones de tejido blando	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	• Ceftazidima (2 g/8 h IV) + oxacilina (2 g/6 h IV)

Hemorragia variceal aguda

Para el manejo de la hemorragia variceal aguda se utilizará la combinación de vasoconstrictores como terlipresina, con dosis máxima de 2 mg intravenoso (IV) cada 4 horas con titulación según respuesta, o somatostatina 250 mg en bolo IV seguido de una infusión de 250 mg/hora, o análogos como el octreotide 50 µg en bolo IV seguido de infusión de 50 µg/hora, los cuales se administrarán desde el momento del ingreso y se mantendrán durante 3 a 5 días, sumado a la terapia endoscópica preferiblemente con ligadura variceal realizada en las primeras 12 horas de admisión hospitalaria. Esta terapia será acompañada de profilaxis antibiótica con ceftriaxona 1 g IV cada 24 horas durante 5 a 7 días, o ciprofloxacina 500 mg cada 12 horas por 7 días [34].

Es importante tener en cuenta que la ACLF surge como factor de riesgo independiente aumentando la mortalidad y duplicando el riesgo de sangrado recurrente por várices. Sin embargo, en un estudio reciente se sugiere que una derivación portosistémica transyugular intrahepática (TIPS) preventiva, podría mejorar la supervivencia de los pacientes con hemorragia aguda por várices y ACLF [38]. No obstante, se necesitan más estudios para validar el papel de los TIPS preventivos en estos pacientes [1,13,38].

Hepatitis alcohólica grave

En estos casos, el manejo de primera línea es con corticoides como prednisolona 40 mg vía oral (VO) por día, o en aquellos pacientes sin disponibilidad de la vía oral se usará metilprednisolona 32 mg IV por día, teniendo en cuenta que debe evitarse su uso en pacientes con hepatitis B, tuberculosis o infección activa, haciendo búsqueda sistemática de estas previo a su uso. La respuesta a los corticoides se puede evaluar con el puntaje de LILLE entre 4 y 7 días después del inicio de la terapia, considerando que puntajes mayores de 0,45 indican poca o nula respuesta terapéutica, por lo cual se suspendería el tratamiento, y en caso de obtener respuesta, se continuaría hasta el día 28 con desmonte paulatino a partir de esa fecha [1,39].

ACLF relacionada con virus de la hepatitis B

Se debe realizar inicio oportuno de análogos de los nucleótidos/nucleósidos para disminuir rápidamente la carga viral y la consecuente muerte hepatocelular, con mejoría en la supervivencia [1]. El tratamiento consta de entecavir 0,5 mg/día, tenofovir disoproxil fumarato 300 mg/día, o en pacientes con tasa de filtración glomerular <60 mL/min, tenofovir alafenamida 25 mg/día [40].

TRATAMIENTO DE SOPORTE

Renal

La lesión renal aguda (LRA) es el compromiso orgánico más comúnmente encontrado en pacientes con ACLF [41]. Para su definición, se recomienda la utilización de los criterios de KDIGO modificados por el Club Internacional de Ascitis (CIA), los cuales se muestran en la **tabla 5** [9]. Su severidad será definida por estadios; aquellos con estadios ≥2 son catalogados como falla renal por la EASL-CLIF [3].

Los pacientes que además de ser estadios 2 o 3 de LRA por los criterios del CIA, cumplan otros criterios como no presentar mejoría de creatinina (descenso de ≤0,3 mg/dL de la basal) luego de al menos 48 horas de haber suspendido un diurético, y expansión de volumen con albúmina a 1 g/kg/día por 2 días, ausencia de choque hipovolémico, sin uso reciente de nefrotóxicos, proteinuria <500 mg/día sin microhematuria (<50

glóbulos rojos/mL), y ecografía renal normal, serán clasificados como síndrome hepatorenal-lesión renal aguda (SHR-LRA), anteriormente denominado como síndrome hepatorenal tipo 1 [3,42].

El tratamiento de la falla renal consistirá en la administración de albúmina al 20 % a 1 g/kg IV durante 48 horas y luego de 20 g/día a 40 g/día en asociación a terlipresina 2 mg IV cada 24 horas en infusión continua, o bolos de 1 mg cada 6 horas con continuación de tratamiento hasta por dos semanas [43,44], o en caso de no disponibilidad, norepinefrina a dosis titulable con objetivo de presión arterial media (PAM) entre 75 mmHg a 80 mmHg. Se debe evitar el inicio de terapia de reemplazo renal temprana, su uso generalmente está recomendado para aquellos pacientes con SHR-LRA como terapia puente, mientras se está a la espera de trasplante hepático. Se debe suspender y evitar en la medida de lo posible, drogas nefrotóxicas como los AINE y diuréticos [1].

TABLA 5.
Criterios KDIGO modificados por el Club Internacional de la Ascitis (CIA) para lesión renal aguda (LRA). Tomado y adaptado de [9].

Estadio 1: $\uparrow$ creatinina sérica $\geq 0,3$ mg/dL en ≤ 48 horas o 1,5 a 2 veces los valores de la creatinina basal • 1A: creatinina sérica $< 1,5$ mg/dL • 1B: creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dL
Estadio 2: $\uparrow$ creatinina 2 a 3 veces los valores de la creatinina basal
Estadio 3: $\uparrow$ creatinina ≥ 3 veces los valores de la creatinina basal o creatinina ≥ 4 mg/dL con un incremento agudo $\geq 0,3$ mg/dL o inicio de TRR

KDIGO: por sus siglas en inglés, Kidney Disease Improving Global Outcomes; TRR: terapia de reemplazo renal.

Sistema nervioso central

Inicialmente se puede optar por el uso de lactulosa y enemas para manejo de la encefalopatía hepática [45], sin embargo, en aquellos pacientes con alteración del estado mental marcado, se debe iniciar manejo y aseguramiento de la vía aérea para evitar neumonía por aspiración, usar protocolos de sedación con agentes de acción corta como la dexmedetomidina, y evitar sedación profunda, el uso de fármacos como las benzodiazepinas, opiáceos o los bloqueadores neuromusculares [46].

En estos pacientes es primordial la búsqueda de causas alternativas de la alteración del estado mental, dado que aparte de la hiperamonemia causante de la encefalopatía hepática, también pueden concurrir otras condiciones que podrían explicar la alteración del estado mental, como trastornos hidroelectrolíticos, infecciones, fármacos y eventos cerebrovasculares, entre otros [3].

Pulmonar

Se recomienda el uso de ventilación protectora con volumen tidal (corriente) bajo, presiones plateau <30 cmH₂O, presión positiva al final de la espiración (PEEP) para pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) inducido por sepsis con una PEEP óptima superior a 5 mmHg, pronación temprana, protocolos de desmonte ventilatorio y elevación de la cabecera a 30° a 45° [1].

Hemodinámico

En aquellos pacientes definidos por la EASL-CLIF con falla circulatoria, se recomienda una PAM objetivo ≥ 65 mmHg (75 mmHg en caso de SHR) con el uso de cristaloides balanceados [47], albúmina al 5 % y vasopresores, siendo el de primera línea la norepinefrina. En caso de requerir la adición de un segundo vasopresor, se pueden considerar la epinefrina o la terlipresina. En casos de choque refractario, se puede utilizar hidrocortisona 200 mg IV al día, especialmente en aquellos pacientes con dosis de norepinefrina $>0,5$ $\mu\text{g/kg/min}$ [1,47]. Se debe tener precaución con el uso de solución salina en aquellos pacientes con anasarca o ascitis.

Otras consideraciones a tener en cuenta es el uso de albúmina en pacientes a quienes se les realizará paracentesis de grandes volúmenes (más de 5 L) para evitar la disfunción circulatoria, en estos casos se administra albúmina al 20 % a dosis de 6 g/L a 8 g/L de líquido ascítico removido, contando a partir del primer litro [48].

Se recomienda usar una estrategia restrictiva (transfundir solo si la Hb es <7 mg/dL con una meta postransfusión de 7 g/dL a 9 g/dL) para pacientes en estado crítico con ACLF [47,49], exceptuando a los que presentan isquemia miocárdica severa [34,47,50].

Coagulación

Se recomienda tener un nivel de fibrinogenemia por encima de 100 mg/dL, por lo que se deberá administrar fibrinógeno en casos de hipofibrinogenemia severa, y/o transfusión de plaquetas en caso de trombocitopenia crítica $<10.000/\mu\text{L}$, infección activa con recuento plaquetario $<20.000/\mu\text{L}$, o en pacientes que serán sometidos a procedimientos y que tienen recuentos $<50.000/\mu\text{L}$ [34,51].

La tromboprofilaxis para enfermedad tromboembólica venosa se realizará preferiblemente con heparinas de bajo peso molecular siempre y cuando no existan contraindicaciones como sangrado reciente y/o trombocitopenia significativa ($<50.000/\mu\text{L}$ o 30.000 a 50.000/ μL en casos seleccionados), de lo contrario se optará por medidas mecánicas como tromboprofilaxis [3,47].

Se recomienda la administración de plasma fresco congelado (PFC) a 10 mL/kg solo cuando persista sangrado y el índice internacional normalizado (INR) sea $>1,5$ o el TPT sea >32 segundos [50], debe tenerse en cuenta que no se recomienda la corrección de alteraciones en el INR en ausencia de sangrado.

Trasplante hepático

El trasplante sigue siendo la terapia definitiva en pacientes con ACLF sin tratamiento exitoso, sin embargo, esto no es factible en muchos casos dado su alto costo y escasez de donantes; por ende, es menester una evaluación crítica de la indicación de este [52].

Los pacientes con ACLF grado 1 y 2 tienen una tasa de supervivencia postrasplante similar a aquellos sin ACLF; en contraposición, aquellos con ACLF grado 3, cuya tasa de supervivencia oscila entre 44 % y 83 %,

también pueden experimentar mayor tasa de complicaciones como infecciones, complicaciones neurológicas, complicaciones biliares, de la vasculatura hepática, y una estadía más prolongada en la UCI [53].

Entre los predictores de mal pronóstico postrasplante, se ha documentado la ventilación mecánica, mayor índice de riesgo del donante, trasplante hepático realizado posterior a 30 días de ingresar a la lista de espera y principalmente la terapia de reemplazo renal [53].

Para la toma de decisión de los pacientes que pueden ser candidatos, se debe considerar la reserva del paciente para sobrevivir al periodo preoperatorio, operatorio y posoperatorio, sumado a una calidad de vida significativa postrasplante [3,13].

Actualmente, la elección de los candidatos continúa siendo materia de investigación con estrategias de elección individualizadas y la participación de un equipo multidisciplinar en el área competente.

CONCLUSIONES

La falla hepática aguda sobre crónica es una enfermedad sistémica que se asocia a falla orgánica y afecta a pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada, confiriéndoles un pronóstico ominoso, a su vez, determinado por el número de sistemas orgánicos comprometidos en su presentación. Es un reto su identificación y diagnóstico, por lo que han surgido múltiples definiciones que tienen como finalidad una identificación temprana, que permita establecer un manejo oportuno basado en la identificación de infecciones y factores precipitantes susceptibles de interrupción, en compañía de medidas de soporte orgánico. Durante el curso y evolución de esta entidad, es imperioso realizar evaluaciones continuas para identificar aquellos pacientes que son candidatos a trasplantes. Aún están en investigación la utilidad de múltiples medidas farmacológicas y no farmacológicas, que permitan enriquecer el arsenal terapéutico y mejorar el pronóstico de estos pacientes.

REFERENCIAS

1. Zaccherini G, Weiss E, Moreau R. Acute-on-chronic liver failure: Definitions, pathophysiology and principles of treatment. *JHEP Rep* 2021;3:100176. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100176>.
2. Asrani SK, Simonetto DA, Kamath PS. Acute-on-chronic liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:2128-2139. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.07.008>.
3. Bajaj JS, O'Leary JG, Lai JC, Wong F, Long MD, Wong RJ, et al. Acute-on-chronic liver failure clinical guidelines. *Am J Gastroenterol* 2022;117:225-252. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001595>.
4. Kumar R, Mehta G, Jalan R. Acute-on-chronic liver failure. *Clin Med (Lond)* 2020;20:501-504. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0631>.
5. Solé C, Solà E. Update on acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterol Hepatol* 2018;41:43-53. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2017.05.012>.
6. Abbas N, Rajoriya N, Elsharkawy AM, Chauhan A. Acute-on-chronic liver failure (ACLF) in 2022: have novel treatment paradigms already arrived? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2022;16:639-652. <https://doi.org/10.1080/17474124.2022.2097070>.
7. Sarin SK, Choudhury A, Sharma MK, Maiwall R, Al Mahtab M, Rahman S, et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL): an update. *Hepatol Int* 2019;13:353-390. <https://doi.org/10.1007/s12072-019-09946-3>.
8. Moreau R, Gao B, Papp M, Bañares R, Kamath PS. Acute-on-chronic liver failure: A distinct clinical syndrome. *J Hepatol* 2021;75 Suppl 1:S27-s35. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.11.047>.
9. Aday A, O'Leary JG. Acute on chronic liver failure: Definition and implications. *Clin Liver Dis* 2020;24:521-534. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2020.04.004>.

10. Gustot T, Stadlbauer V, Laleman W, Alessandria C, Thursz M. Transition to decompensation and acute-on-chronic liver failure: Role of predisposing factors and precipitating events. *J Hepatol* 2021;75:S36-s48. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.12.005>.
11. Casulleras M, Zhang IW, López-Vicario C, Clària J. Leukocytes, systemic inflammation and immunopathology in acute-on-chronic liver failure. *Cells* 2020;9:2632. <https://doi.org/10.3390/cells9122632>.
12. Sarin SK, Choudhury A. Acute-on-chronic liver failure: terminology, mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;13:131-149. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.219>.
13. Khanam A, Kotttilil S. Acute-on-chronic liver failure: Pathophysiological mechanisms and management. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:752875. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.752875>.
14. Ballester MP, Sittner R, Jalan R. Alcohol and acute-on-chronic liver failure. *J Clin Exp Hepatol* 2022;12:1360-1370. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2021.12.010>.
15. Amin A, Mookerjee RP. Acute-on-chronic liver failure: definition, prognosis and management. *Frontline Gastroenterol* 2020;11:458-467. <https://doi.org/10.1136/flgastro-2018-101103>.
16. Bernal W, Karvellas C, Saliba F, Saner FH, Meersseman P. Intensive care management of acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* 2021;75:S163-177. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.10.024>.
17. Mahmud N, Hernaez R, Wu T, Sundaram V. Early transplantation in acute on chronic liver failure: Who and when. *Curr Hepatol Rep* 2020;19:168-173. <https://doi.org/10.1007/s11901-020-00519-9>.
18. Choudhary NS, Saraf N, Saigal S, Soin AS. Liver transplantation for acute on chronic liver failure. *J Clin Exp Hepatol* 2017;7:247-252. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2017.08.001>.
19. Queck A, Weiler N, Trebicka J. Transplantation in acute-on-chronic liver failure: Feasibility and futility. *Clin Liver Dis (Hoboken)* 2022;19:191-193. <https://doi.org/10.1002/cld.1195>.
20. 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;62:232-242. <https://doi.org/10.1002/hep.27795>.
21. Qin G, Shao JG, Zhu YC, Xu AD, Yao JH, Wang XL, et al. Population-representative incidence of acute-on-chronic liver failure: A prospective cross-sectional study. *J Clin Gastroenterol* 2016;50:670-675. <https://doi.org/10.1097/mcg.0000000000000538>.
22. Gu WY, Xu BY, Zheng X, Chen J, Wang XB, Huang Y, et al. Acute-on-chronic liver failure in China: Rationale for developing a patient registry and baseline characteristics. *Am J Epidemiol* 2018;187:1829-1839. <https://doi.org/10.1093/aje/kwy083>.
23. Wang FS, Fan JG, Zhang Z, Gao B, Wang HY. The global burden of liver disease: the major impact of China. *Hepatology* 2014;60:2099-2108. <https://doi.org/10.1002/hep.27406>.
24. Blasco-Algora S, Masegosa-Ataz J, Gutiérrez-García ML, Alonso-López S, Fernández-Rodríguez CM. Acute-on-chronic liver failure: Pathogenesis, prognostic factors and management. *World J Gastroenterol* 2015;21:12125-12140. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i42.12125>.
25. Zhang J, Gao S, Duan Z, Hu KQ. Overview on acute-on-chronic liver failure. *Front Med* 2016;10:1-17. <https://doi.org/10.1007/s11684-016-0439-x>.
26. Arroyo V, Moreau R, Kamath PS, Jalan R, Ginès P, Nevens F, et al. Acute-on-chronic liver failure in cirrhosis. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16041. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.41>.
27. Hernaez R, Solà E, Moreau R, Ginès P. Acute-on-chronic liver failure: an update. *Gut* 2017;66:541-553. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312670>.
28. Olson JC. Acute-on-chronic liver failure: management and prognosis. *Curr Opin Crit Care* 2019;25:165-170. <https://doi.org/10.1097/mcc.0000000000000595>.
29. Dong V, Karvellas CJ. Acute-on-chronic liver failure: Objective admission and support criteria in the intensive care unit. *JHEP Rep* 2019;1:44-52. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2019.02.005>.
30. Sarin SK, Choudhury A. Management of acute-on-chronic liver failure: an algorithmic approach. *Hepatol Int* 2018;12:402-416. <https://doi.org/10.1007/s12072-018-9887-5>.

31. Karvellas CJ, Francoz C, Weiss E. Liver transplantation in acute-on-chronic liver failure. *Transplantation* 2021;105:1471-1481. <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000003550>.
32. Heise M, Weiler N, Iken S, Welker MW, Zeuzem S, Bechstein WO, et al. Liver transplantation in acute-on-chronic liver failure: Considerations for a systematic approach to decision making. *Visc Med* 2018;34:291-294. <https://doi.org/10.1159/000492137>.
33. Cullaro G, Sharma R, Trebicka J, Cárdenas A, Verna EC. Precipitants of acute-on-chronic liver failure: An opportunity for preventative measures to improve outcomes. *Liver Transpl* 2020;26:283-293. <https://doi.org/10.1002/lt.25678>.
34. Arroyo V, Moreau R, Jalan R. Acute-on-chronic liver failure. *N Engl J Med* 2020;382:2137-2145. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1914900>.
35. Yang L, Wu T, Li J, Li J. Bacterial infections in acute-on-chronic liver failure. *Semin Liver Dis* 2018;38:121-133. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1657751>.
36. Engelmann C, Berg T. Management of infectious complications associated with acute-on-chronic liver failure. *Visc Med* 2018;34:261-268. <https://doi.org/10.1159/000491107>.
37. Anastasiou J, Williams R. When to use antibiotics in the cirrhotic patient? The evidence base. *Ann Gastroenterol* 2013;26:128-131.
38. Trebicka J, Gu W, Ibáñez-Samaniego L, Hernández-Gea V, Pitarch C, Garcia E, et al. Rebleeding and mortality risk are increased by ACLF but reduced by pre-emptive TIPS. *J Hepatol* 2020;73:1082-1091. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.04.024>.
39. Gustot T, Jalan R. Acute-on-chronic liver failure in patients with alcohol-related liver disease. *J Hepatol* 2019;70:319-327. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.12.008>.
40. Li J, Hu C, Chen Y, Zhang R, Fu S, Zhou M, et al. Short-term and long-term safety and efficacy of tenofovir alafenamide, tenofovir disoproxil fumarate and entecavir treatment of acute-on-chronic liver failure associated with hepatitis B. *BMC Infect Dis* 2021;21:567. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06237-x>.
41. Davenport A, Sheikh MF, Lamb E, Agarwal B, Jalan R. Acute kidney injury in acute-on-chronic liver failure: where does hepatorenal syndrome fit? *Kidney Int* 2017;92:1058-1070. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.04.048>.
42. Liu S, Meng Q, Xu Y, Zhou J. Hepatorenal syndrome in acute-on-chronic liver failure with acute kidney injury: more questions requiring discussion. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2021;9:505-520. <https://doi.org/10.1093/gastro/goab040>.
43. Kulkarni AV, Ravikumar ST, Tevethia H, Prem-kumar M, Kumar K, Sharma M, et al. Safety and efficacy of terlipressin in acute-on-chronic liver failure with hepatorenal syndrome-acute kidney injury (HRS-AKI): a prospective cohort study. *Sci Rep* 2022;12:5503. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-09505-1>.
44. Cárdenas A, Ginès P. Acute-on-chronic liver failure: the kidneys. *Curr Opin Crit Care* 2011;17:184-189. <https://doi.org/10.1097/MCC.0b013e328344b3da>.
45. Lee GH. Hepatic encephalopathy in acute-on-chronic liver failure. *Hepatol Int* 2015;9:520-526. <https://doi.org/10.1007/s12072-015-9626-0>.
46. Gambino C, Piano S, Angeli P. Acute-on-chronic liver failure in cirrhosis. *J Clin Med* 2021;10:4406. <https://doi.org/10.3390/jcm10194406>.
47. Nanchal R, Subramanian R, Karvellas CJ, Hollenberg SM, Peppard WJ, Singbartl K, et al. Guidelines for the management of adult acute and acute-on-chronic liver failure in the ICU: Cardiovascular, endocrine, hematologic, pulmonary, and renal considerations. *Crit Care Med* 2020;48:e173-e191. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000004192>.
48. Carvalho JR, Machado MV. New insights about albumin and liver disease. *Ann Hepatol* 2018;17:547-560. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0012.0916>.
49. Liu P, Hum J, Jou J, Scanlan RM, Shatzel J. Transfusion strategies in patients with cirrhosis. *Eur J Haematol* 2020;104:15-25. <https://doi.org/10.1111/ejh.13342>.

50. Rocha LL, Neto AS, Pessoa CMS, Almeida MD, Juffermans NP, Crochemore T, et al. Comparison of three transfusion protocols prior to central venous catheterization in patients with cirrhosis: A randomized controlled trial. *J Thromb Haemost* 2020;18:560-570. <https://doi.org/10.1111/jth.14672>.
51. Singal AK, Kamath PS. Acute on chronic liver failure in non-alcoholic fatty liver and alcohol associated liver disease. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2019;4:74. <https://doi.org/10.21037/tgh.2019.09.11>.
52. Belli LS, Duvoux C, Artzner T, Bernal W, Conti S, Cortesi PA, et al. Liver transplantation for patients with acute-on-chronic liver failure (ACLF) in Europe: Results of the ELITA/EF-CLIF collaborative study (ECLIS). *J Hepatol* 2021;75:610-622. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.03.030>.
53. Sundaram V, Patel S, Shetty K, Lindenmeyer CC, Rahimi RS, Flocco G, et al. Risk factors for posttransplantation mortality in recipients with grade 3 acute-on-chronic liver failure: Analysis of a North American Consortium. *Liver Transpl* 2022;28:1078-1089. <https://doi.org/10.1002/lt.26408>.