

Falla hepática aguda sobre crónica

Acute-On-Chronic Liver Failure

Verónica Pérez Guerra, MD¹, Laura Ramírez Cardona, MD¹, Oscar Mauricio Yepes Grajales, MD¹, Juan David Vélez Rivera, MD², Juan Ignacio Marín Zuluaga, MD³

¹ Grupo de Gastrohepatología, Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

² Médico Internista-Hepatólogo clínico, IPS Universitaria. Medellín, Colombia.

³ Médico Internista-Hepatólogo clínico. Hospital Pablo Tobón Uribe, Grupo de Trasplante de hígado. Universidad de Antioquia, Grupo de Gastrohepatología. Profesor Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia.

Fecha recibido: 29-09-15

Fecha aceptado: 25-07-16

Resumen

La falla hepática aguda sobre crónica (ACLF, del inglés Acute on Chronic Liver Failure) comprende el deterioro agudo de la función hepática en un paciente que tiene de base una enfermedad hepática crónica de novo o conocida y desencadenada por diferentes factores precipitantes que pueden ser hepáticos o extrahepáticos. Dentro de las manifestaciones clínicas se encuentran: disfunción renal, encefalopatía hepática y falla orgánica multisistémica, que de no ser tratadas oportunamente se traducen en mal pronóstico. Se han utilizado varias puntuaciones para valorar la función hepática y el pronóstico de los pacientes. A pesar de que la falla orgánica multisistémica es una contraindicación para el trasplante hepático, este sigue siendo la mejor opción de tratamiento para estos pacientes.

Palabras clave

Falla hepática aguda sobre crónica, MARS, síndrome hepatorenal, encefalopatía hepática, falla orgánica multisistémica, parálisis inmune, puntuación SOFA.

Abstract

Acute-on-chronic liver failure (ACLF) includes acute deterioration of liver functions in patients with either chronic de novo liver disease or already diagnosed liver disease. ACLF can be triggered by various hepatic or extrahepatic precipitating factors. Among its clinical manifestations are renal dysfunction, hepatic encephalopathy, and multisystem organ failure. If not treated promptly the prognosis can be poor. Several scoring systems have been used to assess liver function and patient prognosis. Although multisystem organ failure contraindicates liver transplantation, it remains the treatment of choice for these patients.

Keywords

Acute-on-chronic liver failure, MARS, hepatorenal syndrome, hepatic encephalopathy, multisystem organ failure, immune paralysis, SOFA scores.

INTRODUCCIÓN

La falla hepática aguda sobre crónica (ACLF) es una entidad diferente cada vez más reconocida que ha generado controversia debido a la falta de consenso en su definición

y a que abarca un deterioro agudo de la función hepática en pacientes con enfermedad hepática crónica conocida o con diagnóstico de novo (1). El concepto clínico de ACLF busca diferenciar esta de los pacientes con cirrosis hepática descompensada, como se muestra en la figura 1. El paciente

con cirrosis hepática tiene un deterioro lento de la función hepatocelular, que lo llevan en algún momento a una descompensación manifestada por las complicaciones asociadas con hipertensión portal, y en ese momento la única opción de tratamiento es el trasplante hepático. Diferente a lo ocurrido en ACLF, donde un paciente con función hepática más o menos preservada se expone a un evento precipitante o insulto hepático o no hepático (infección), y debido a la respuesta inmune exagerada, desarrolla rápidamente una falla orgánica multisistémica con alto riesgo de muerte. Por lo que el comportamiento y el manejo deben ser diferentes a los cirróticos descompensados antes descritos.

Una de las primeras definiciones fue descrita por la Asociación de Asia/Pacífico, que propone que la ACLF se presenta en el contexto de un paciente previamente diagnosticado o no con enfermedad hepática crónica, el cual sufre un insulto agudo manifestado por ictericia y coagulopatía, que puede complicarse dentro de las primeras cuatro semanas por ascitis y/o encefalopatía (2). Por su parte, la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL),

junto con la Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades Hepáticas (AASLD), definen esta entidad como un deterioro agudo en una hepatopatía crónica de base desencadenada por un evento precipitante que conduce a un aumento en la mortalidad a 3 meses, secundario a falla orgánica multisistémica (3).

Recientemente el EASL CLIF (*Cronic Liver Failure*) realizó una definición de la falla hepática aguda en crónica, basado en el estudio CANONIC. En esta definición se analizaron pacientes cirróticos con descompensación aguda (definida la descompensación aguda como encefalopatía, ascitis, sangrado del tracto gastrointestinal e infección bacteriana) que desarrolla una disfunción orgánica de acuerdo con los criterios del CLIF-SOFA, definidos más adelante en este texto (4). Este estudio demostró la existencia de pacientes con ACLF con un pronóstico diferente a los cirróticos descompensados.

Debido a la falta de una definición unánime, ha sido difícil calcular la incidencia y la prevalencia de la ACLF; sin embargo, existen estudios como el CANONIC, donde de

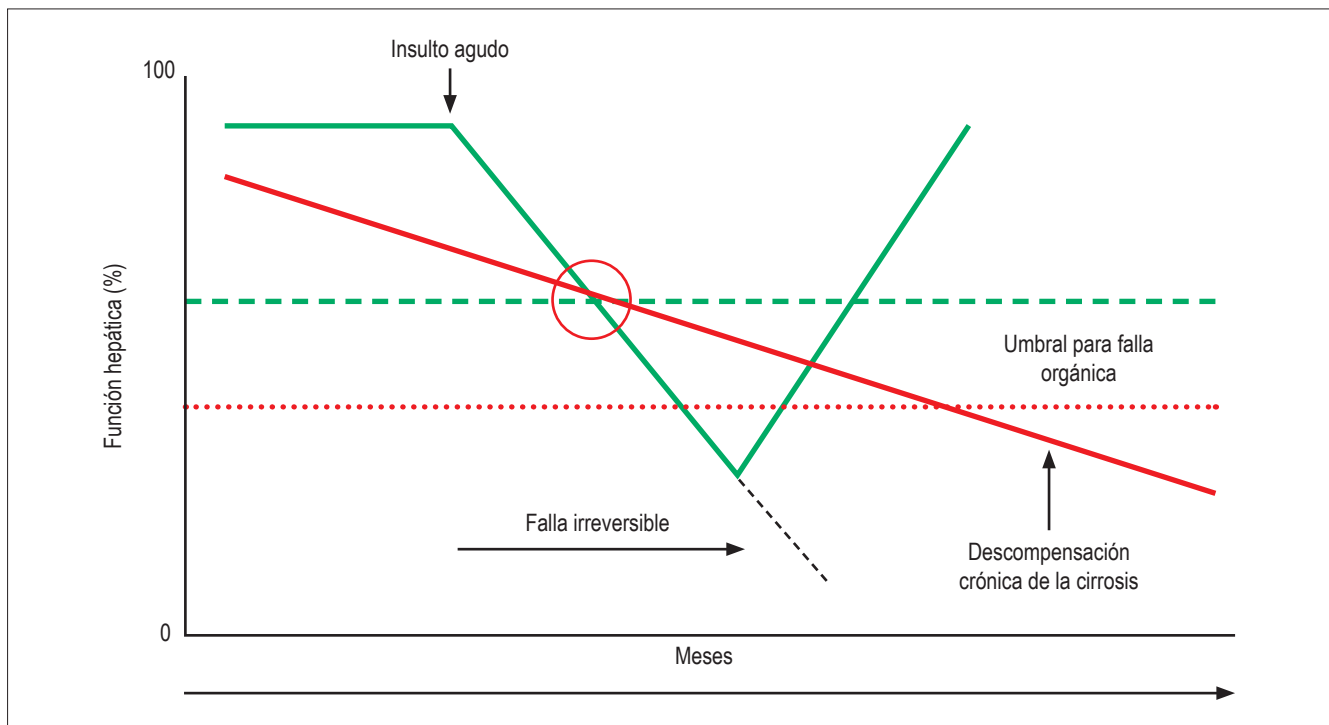


Figura 1. Falla hepática aguda sobre crónica: representación del concepto clínico. Esta figura describe el concepto clínico de ACLF para diferenciarla de la cirrosis crónica descompensada. La línea roja describe el curso del paciente con descompensación crónica de la cirrosis que durante la evolución de su enfermedad hepática desarrollará, en algún momento, falla orgánica; donde, debido al estadio avanzado de la enfermedad hepática, la única opción de tratamiento es el trasplante hepático y las oportunidades de reversibilidad de la enfermedad hepática son escasas. Lo anterior debe distinguirse del paciente con ACLF (línea verde) quien puede tener en ocasiones una buena función hepática que, en asociación con un evento precipitante, puede deteriorarse de forma aguda, llevando a falla orgánica y a riesgo alto de muerte. El paciente puede tener también una enfermedad hepática avanzada, pero encontrarse estable, y deteriorarse de forma aguda gracias a un evento precipitante, y progresar a falla orgánica. Este paciente, en contraste, tiene un potencial de reversibilidad y recuperación al estado en que se encontraba previo a la aparición del evento precipitante. Modificado de: Jalan R, Gines P, Olson JC, Mookerjee RP, Moreau R, Garcia-Tsao G, et al. Acute-onchronic liver failure. *J Hepatol.* 2012;57(6):1336-48.

una muestra de 1343 pacientes hospitalizados con cirrosis y descompensación aguda recolectados de 29 centros especializados en 8 países de Europa, se logró calcular una prevalencia de ACLF de un 31%. Se encontró además que la mortalidad fue de un 34% en los primeros 28 días, frente a un 1,9% de los pacientes sin ACLF (4).

Otros estudios estiman, además, que un 40% de los pacientes con cirrosis avanzada en un período de 5 años podrían desarrollar un ACLF (5). En este mismo estudio, se identificó que los pacientes que no habían tenido descompensación aguda previa presentaban mayor tasa de mortalidad que los pacientes que habían presentado descompensación aguda previa (6).

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

La falta de criterios diagnósticos es uno de los problemas actuales más grandes en torno a la ACLF. En 2013, un reciente estudio, denominado CANONIC, planteó el objetivo de establecer los criterios diagnósticos para ACLF, basados en el análisis de pacientes con falla orgánica, definido por la puntuación CLIF-SOFA (tabla 1), y la tasa de mortalidad a 28 días como se describe en la tabla 2. Dentro de los resultados del estudio se evidenció que la mayoría de pacientes con ACLF eran jóvenes y alcohólicos, presentaban infección bacteriana asociada y reportaban recuento leucocitario y niveles de proteína C- reactiva (PCR) mayores que los encontrados en pacientes sin ACLF. El puntaje de CLIF-SOFA (que fue más alto en los pacientes con ACLF) y el recuento de leucocitos fueron predictores independientes de mortalidad en estos pacientes. Por lo tanto, a la hora de abordar el diagnóstico de esta entidad clínica

no solamente deben tenerse en cuenta la presencia de falla orgánica y la alta mortalidad, sino también la edad de presentación, el evento precipitante, si ha podido identificarse, y la inflamación sistémica (4).

FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología de la ACLF aún no está del todo descrita y falta mucho en su entendimiento; sin embargo, lo que sí se sabe es que hay una alteración de la respuesta inmune a la injuria, infección y una respuesta inflamatoria no controlada que, en conjunto, llevan a los daños propios de la ACLF. En estos pacientes se aplica un concepto similar al concepto PIRO de la sepsis (7); que es útil en la descripción de las manifestaciones clínica y la fisiopatología (3) (figura 2).

Dentro del concepto de PIRO, la P en este caso se refiere a predisposición. Esta corresponde a la severidad y etiología de la enfermedad hepática crónica de base. Toda enfermedad que lleve a daño hepático crónico es catalogada como una causa subyacente, incluidas las enfermedades colestásicas, metabólicas y la esteatohepatitis (no así catalogada la esteatosis) (2). En estos casos la severidad de la enfermedad hepática de base se clasificará de acuerdo con los *scores* como el Child-pugh y el MELD (*Model for End stage Liver Disease*).

La aparición de ACLF es consecuencia de un factor precipitante (que se define como la I en el acrónimo de PIRO-infección/inflamación) en un paciente que tenía una cirrosis compensada. El factor puede agravar el daño hepático de manera directa, como es el caso de la hepatitis alcohólica o inducida por drogas, hepatitis viral, hepatitis isquémica o trombosis de la vena porta. También puede ser extrahe-

Tabla 1. Puntuación CLIF-SOFA.

Órgano/sistema	0	1	2	3	4
Hígado (bilirrubina mg/dL)	<1,2	≥1,2 a <2,0	≥2,0 a <6,0	≥6,0 a <12	≥12,0
Riñón (creatinina, mg/dL)	<1,2	≥1,2 a <2,0	≥2,0 a <3,5	≥3,5 a <5,0	≥5,0
Cerebral (grado de EH)	No EH	I	II	III	IV
Coagulación (INR)	<1,1	≥1,1 a <1,25	≥1,25 a <1,5	≥1,5 a <2,5	≥2,5 o recuento plaquetario ≤20x10 ⁹ /L
Circulación (PAM, mmHg)	≥70	<70	Dopamina ≤5 o dobutamina o terlipresina	Dopamina >5 o E ≤0,1 o NE ≤0,1	Dopamina >15 o E >0,1 o NE >0,1
Pulmones	<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

La puntuación CLIF-SOFA es una modificación de la puntuación de SOFA (del inglés *Sequential Organ Failure Assessment*) para el estudio CANONIC, ya que algunos componentes de esta última no tenían en cuenta algunas características específicas de los pacientes con cirrosis. Al igual que la puntuación SOFA, la puntuación CLIF-SOFA incluye valores de 0 a 4, incrementando el puntaje a medida que aumenta la discapacidad del órgano/sistema. Los grados de EH corresponden a la clasificación West-Haven. Las zonas en negrilla definen la falla del órgano/sistema en cuestión. EH, encefalopatía hepática; INR, cociente normalizado internacional; PAM, presión arterial media; E, epinefrina; NE, norepinefrina; PaO₂, presión parcial de oxígeno arterial; FiO₂, fracción inspirada de oxígeno; SpO₂, saturación pulsioximétrica. Modificado de la referencia 4.

Tabla 2. Definición de la ACLF.

EASLD/CLIF
<p>La definición de falla orgánica está basada en el Score CLIF/SOFA La falla hepática está definida por bilirrubina mayor o igual a 12 mg/dL. Falla renal por creatinina mayor o igual a 2 mg/dL o uso de terapia de reemplazo renal. El daño cerebral está definido por encefalopatía según los criterios de West Haven. Coagulopatía por INR mayor o igual a 2 o plaquetas menores de 20000. Disfunción circulatoria definida como la necesidad de vasoactivos o inotrópicos. Disfunción pulmonar por PAFI menor de 200.</p>
<p>Definición de la ACLF:</p>
<p>NO ACLF: comprende 3 grupos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pacientes sin falla de órgano. 2. Pacientes con falla de un solo órgano (falla de hígado, circulatoria, coagulopatía o respiratoria), con creatinina menor de 1,5 mg/dL y sin encefalopatía. 3. Pacientes solo con encefalopatía pero con creatinina menor de 1,5 mg/dL. * La tasa de mortalidad es de 4,7% a 28 días y de 14% a 90 días.
<p>ACLF 1: incluye 3 grupos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pacientes solo con falla renal. 2. Pacientes con falla de un órgano pero sin falla renal con creatinina menor de 1,5 mg/dL y sin encefalopatía. 3. Pacientes con encefalopatía con creatinina entre 1,5 y 1,9 mg/dL. * La tasa de mortalidad es de 22,1% a 28 días y de 40,7% a 90 días.
<p>ACLF 2: incluye pacientes con falla de 2 órganos. * La tasa de mortalidad es de 32% a 28 días y de 52,3% a 90 días.</p>
<p>ACLF 3: pacientes con falla de 3 o más órganos. * La tasa de mortalidad es de 76,7% a 28 días y de 79,1% a 90 días.</p>

Tomado de la referencia 9. ACLF: falla hepática aguda en crónico, CLIF/SOFA: Chronic Liver Failure-Sequential Organ Failure Assessment, INR: International Normalized Ratio, EASLD: Association for the Study of the Liver.

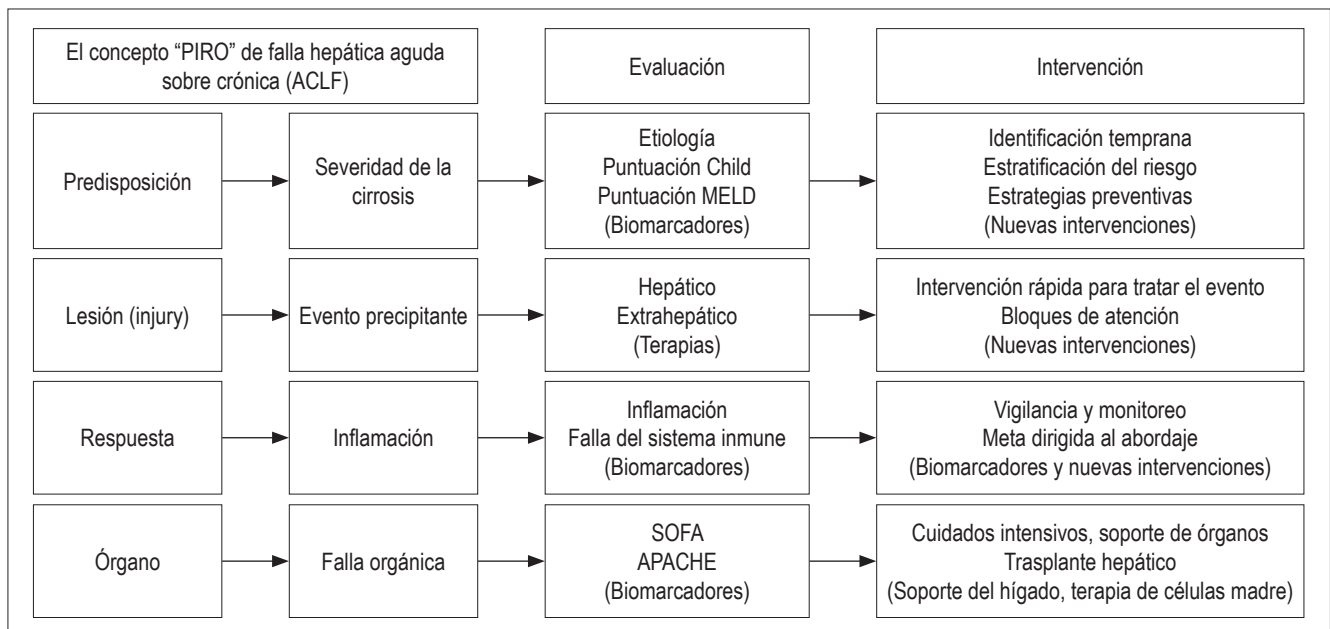


Figura 2. Concepto PIRO de falla hepática aguda sobre crónica (ACLF). En pacientes con ACLF, es útil el concepto PIRO para definir la patogénesis y el pronóstico. La predisposición está determinada por la severidad de la enfermedad subyacente. La lesión, por el tipo y severidad del evento precipitante. La respuesta, por la reacción del huésped a la lesión, la cual determina la severidad de la inflamación y el riesgo de infección. Los órganos, por la extensión de la falla orgánica. La ubicación de los pacientes en estas categorías permite la definición de intervenciones y ayuda a identificar el pronóstico en los diferentes niveles. Modificado de: Janan R, Gines P, Olson JC, Mookerjee RP, Moreau R, Garcia-Tsao G, et al. Acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol.* 2012;57(6):1336-48.

pático, donde se destacan el trauma, la cirugía, el sangrado variceal y las infecciones (8). Es importante resaltar que, a pesar de la gran variedad de estos eventos precipitantes, en una proporción importante de pacientes (que puede llegar a ser el 40%) no se identifica una causa que explique la aparición de ACLF (3).

Algunos autores han propuesto, según los factores precipitantes, una clasificación de ACLF en tipo I y tipo II. En la tipo I, el factor precipitante es un evento extrahepático, siendo las infecciones el más frecuente; y en la tipo II, el evento precipitante es intrahepático, como se da en hepatitis alcohólica, *flare* de hepatitis auto-inmune y reactivaciones de hepatitis B crónica (6).

La R extrapolada del concepto PIRO corresponde a la respuesta inmune. En los últimos años ha habido un avance en el conocimiento de la fisiopatología que explica la transición desde la cirrosis estabilizada hasta la aparición de ACLF. El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) se considera el punto de partida en esta transición (9), donde desempeñan un papel importante las citoquinas proinflamatorias, las cuales serán causantes del daño hepático que sufren los pacientes, daño caracterizado por inflamación, disfunción de los neutrófilos, necrosis y apoptosis de las células hepáticas, colestasis y, finalmente, fibrosis (2, 8).

El óxido nítrico (NO), cuya producción es inducida por la inflamación y el estrés oxidativo, parece explicar la aparición de los trastornos circulatorios y renales presentes en la ACLF (10). Además, junto con las citoquinas proinflamatorias, se ha relacionado con la aparición de encefalopatía, gracias al efecto modulador que podría tener sobre las concentraciones de amonio (2).

La disfunción del sistema inmunológico en la ACLF, como producto de la respuesta inflamatoria de los pacientes, hace que sean más propensos a padecer infecciones, las cuales a su vez inducen inflamación, resultando así en un círculo vicioso (11). Las infecciones se han asociado con un aumento en la morbilidad y mortalidad de los pacientes con ACLF. Hay que tener en cuenta que la tasa de mortalidad de los pacientes cirróticos con infección bacteriana severa acompañada de choque séptico es de aproximadamente 60%-100% (12-14). En los pacientes cirróticos, la sepsis se presenta como un importante factor precipitante causante de importantes comorbilidades (encefalopatía hepática, sangrado variceal, etc.), lo que impacta de manera notable en la mortalidad (3).

Varios autores han demostrado que los defectos inmunológicos que se han visto en la ACLF son comparables a los de los pacientes con sepsis, con un cuadro clínico muy similar donde se evidencia choque progresivo con vasodilatación y falla orgánica múltiple (15). El defecto más importante es la falla funcional de los neutrófilos, con disminución de su

capacidad fagocítica y alteraciones del estrés oxidativo, el cual se ha relacionado con un aumento en el riesgo de infecciones y la aparición posterior de falla orgánica y muerte (16). Otras células de la inmunidad innata, como los monocitos y las células asesinas naturales (NK), también se afectan, así como las células de la inmunidad adquirida, donde hay falla en la proliferación e incremento de la apoptosis (3).

Rol de las citoquinas

Se han descrito altos niveles de TNF- α , sTNF- α R₁, sTNF- α R₂, IL-2, IL-2R, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 e IFN- γ en la ACLF (2, 17). Estos niveles elevados pueden ser el resultado de la endotoxemia, que estimula su producción, o por liberación de los hepatocitos necróticos y falta de remoción de estas citoquinas debido a la falla hepática. El TNF- α induce apoptosis de los hepatocitos; no obstante, se ha visto que esta citoquina, junto con la IL-6, puede promover la regeneración y proliferación de los hepatocitos a través de la producción de reactantes de fase aguda, mostrando así efectos antiapoptóticos (18). El SIRS, responsable de la transición de un paciente compensado a uno con falla hepática, está mediado por estas citoquinas. Por lo tanto, la inhibición de las respuestas inflamatorias que estas citoquinas inducen, se presenta como una nueva alternativa para la reducción de la morbimortalidad de los pacientes que presentan ACLF (2).

Y para finalizar dentro del concepto de PIRO está la O como disfunción multiorgánica. Independientemente de la causa de la enfermedad hepática subyacente, la disfunción orgánica es la que marca el pronóstico de los pacientes con esta patología. Toda esta alteración inflamatoria lleva como último término a la alteración de la macro y microcirculación, disfunción endotelial y falla del órgano. Se ha propuesto de forma adicional lo que se llama la hipótesis del *hit múltiple* o de *la masa crítica*, en la cual se propone que las múltiples injurias son las que llevan al daño del órgano. Esto se ha demostrado en estudios en los cuales se refleja que pacientes con hospitalizaciones en los últimos 6 meses tienen una mortalidad más alta que los pacientes sin hospitalizaciones, mortalidad de un 78% *versus* un 34% (10).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Disfunción hepática

La hiperbilirrubinemia, que se manifiesta como ictericia, y la coagulopatía, son criterios fundamentales para el diagnóstico de la falla hepática aguda en crónica. El problema es que en los pacientes con cirrosis estas pruebas son difíciles de interpretar y pueden estar alteradas por la enfermedad

hepática de base (19), lo que hace que el diagnóstico y el pronóstico basado en los *scores* sea difícil de interpretar.

Disfunción renal

El segundo órgano que disfunciona más frecuentemente después del hígado es el riñón. Su daño puede ser catalogado en 4 tipos: prerrenal, enfermedad renal parenquimatosa, daño renal secundario a medicamentos y síndrome hepatorenal. Está definido que el componente prerrenal es la causa más común con un 68% de los casos, seguido por la enfermedad renal parenquimatosa en un 32% (20). La insuficiencia renal asociada con la cirrosis hepática se define como el aumento de los niveles de creatinina mayores a 1,5 mg/dL. Los criterios del International Ascites Club orientan al diagnóstico de síndrome hepatorenal, diferenciándolo de otras causas de falla renal (21) (tabla 3).

Tabla 3. Criterios de síndrome hepatorenal.

Presencia de cirrosis y ascitis.
Creatinina sérica mayor a 1,5 mg/dL.
No hay mejoría de la creatinina sérica (disminución igual o menos de 1,5 mg/dL) después de al menos 48 horas de la retirada del diurético y la expansión del volumen con albúmina (dosis recomendada: 1 g/kg de peso corporal por día hasta un máximo de 100 g de albúmina/día).
Ausencia de choque.
No recibir tratamiento actual o reciente con fármacos nefrotóxicos.
Ausencia de enfermedad parenquimatosa renal, indicada por proteinuria >500 mg/día, microhematuria (>50 glóbulos rojos/CAP) y ecografía renal anormal.

CAP: campo de alto poder. Tomado de la referencia 17.

Existen dos tipos de síndrome hepatorenal. El de tipo I, que es de evolución más rápida, se caracteriza por un incremento de más del 100% de los valores basales de creatinina sérica hasta alcanzar un valor de más de 2,5 mg/dL en menos de dos semanas. Su aparición se relaciona con la mayoría de los casos con la presencia de un factor precipitante, el más común es la peritonitis bacteriana espontánea (PBE) (22). Está asociado con un rápido deterioro de la función hepática y la encefalopatía, y su pronóstico es malo. El de tipo II es de evolución más estable o lenta y se caracteriza por un aumento de la creatinina mayor a 1,5 mg/dL. Es de aparición espontánea en la mayoría de los casos y tiene un mejor pronóstico, pero denota progresión de la enfermedad hepática (1).

Ahora bien, la hipertensión portal en los pacientes cirróticos produce vasodilatación esplácnica que lleva a hipotensión arterial, la cual provoca que se activen mecanismos de regulación tales como la activación de la hormona antidiu-

rética (ADH), del sistema renina-angiotensina-aldosterona y del sistema nervioso simpático que conducen a la aparición de ascitis (23). Finalmente, lo anterior se traduce en la presencia de síndrome hepatorenal, como consecuencia de la vasoconstricción de los vasos renales (1).

La evolución de la insuficiencia renal depende en gran medida de un diagnóstico rápido y eficaz. La monitorización de la presión arterial y la diuresis deben ser infaltables en aquellos pacientes que ingresan con cirrosis complicada a los servicios de urgencias; así mismo es vital una exploración física completa y exámenes de laboratorio, como la medición de la creatinina sérica (1). Cuando aparecen signos de inestabilidad hemodinámica e insuficiencia renal, es necesario controlar la diuresis y la presión venosa central, por medio de la colocación de una sonda urinaria y un catéter central respectivamente. La presencia de ascitis, edemas e hiponatremia es consecuencia de la expansión del volumen extracelular en la insuficiencia hepática; por tal motivo, se debe reducir el aporte de líquidos y de sodio (1).

En cuanto al tratamiento específico, dada la marcada hipotensión arterial, se ha considerado como primera opción de tratamiento el uso de terlipresina y albúmina; esta opción terapéutica ha logrado revertir este síndrome en el 40%-70% de los pacientes, mejorando así el pronóstico en estos casos. Se debe considerar que el esquema de tratamiento se irá ajustando según la evolución del paciente, así:

- Inicialmente se suministran dosis bajas de terlipresina intravenosa (0,5–1 mg cada 4 horas), las cuales se mantendrán bajas durante las primeras 48 horas; simultáneamente se administra la albúmina intravenosa (1 g/kg, administrada lentamente en 24 horas).
- Según la volemia del paciente se continúa con dosis de albúmina entre 20 y 40 g/día; en caso de que se presente hipervolemia (presión venosa central mayor de 15 mm Hg) debe suspenderse su administración.
- Se deben vigilar constantemente las cifras de creatinina en la sangre para determinar la respuesta al tratamiento; en caso de que el descenso de la creatinina no sea el esperado (disminución de la creatinina mayor o igual al 25%, respecto al valor basal en las primeras 72 horas) se aumentará la dosis de terlipresina hasta el máximo permitido (2 mg cada 4 horas).

Ahora bien, se debe tener en cuenta que el tratamiento no tiene un tiempo definido para su suspensión; en los estudios este va de 7 hasta 14 días o se suspende cuando la creatinina sea menor a 1,5 mg/día. La terlipresina está contraindicada en pacientes con afecciones cardíacas. Es importante vigilar los signos vitales y buscar signos de isquemia periférica constantemente (24).

Se han probado otros vasoconstrictores para el tratamiento del síndrome hepatorenal, entre ellos la midodrina; sin embargo, no pueden ser recomendados como manejo terapéutico eficiente, debido a la falta de estudios de investigación que comprueben realmente su utilidad en la clínica de esta enfermedad (25). Otra opción en el manejo de los pacientes es la noradrenalina, la cual sí dispone de estudios en los que se equipara su efectividad en el manejo del síndrome hepatorenal, tanto tipo 1 como tipo 2, con un menor costo.

El objetivo de revertir el síndrome hepatorenal es llevar el paciente a trasplante, pues este método terapéutico es, en última instancia, el definitivo. Aquellos pacientes a quienes no se les ha resuelto el síndrome tienen un pronóstico más pobre si se lleva a cabo un trasplante, comparado con aquellos que han sido trasplantados después de revertir el síndrome hepatorenal (26).

Encefalopatía hepática

Las enfermedades hepáticas agudas o crónicas pueden llevar a diferentes manifestaciones neurológicas que en conjunto se denominan encefalopatía hepática, las cuales están mediadas por dos eventos: el *shunting* portosistémico y la insuficiencia hepática (EH) (27). El proceso fisiopatológico común se basa en el paso a la circulación sistémica de sustancias nitrogenadas no depuradas por el hígado (como el amonio) y que proceden del intestino, alterando la función del sistema nervioso (28). Adicionalmente, pueden presentarse alteraciones en los sistemas inhibidores de la neurotransmisión (GABAérgico, glutamatérgico, serotoninérgico), cambios en el flujo sanguíneo y en la permeabilidad cerebral a diferentes productos, lo cual provocará cambios en la forma y función de los astrocitos, afectando el metabolismo del amonio intracerebral (29).

La clasificación de la EH se basa en los criterios de West Haven, teniendo en cuenta las manifestaciones neurológicas de los pacientes (30) (tabla 4).

El diagnóstico es eminentemente clínico y de exclusión con otras entidades que afectan la función del sistema nervioso central (SNC), como traumatismos craneales, intoxicación por fármacos y tóxicos, epilepsias, accidentes cerebro-vasculares, infecciones del SNC, uremia, hipercapnia, alteraciones psiquiátricas (31). Después de establecer el diagnóstico, es necesario determinar los factores precipitantes, tales como: hemorragia digestiva, ingesta de fármacos inhibidores del SNC, estreñimiento, PBE, alteraciones de la función renal y el equilibrio hidroelectrolítico; de esta forma se puede establecer un manejo precoz y mejor direccionado.

Tabla 4. Clasificación de West Haven de la encefalopatía hepática.

Grado 0	Cambios de personalidad o comportamiento no detectables. Asterixis ausente.
Grado 1	Disfunción de la atención, irritabilidad, depresión, cambios de personalidad, hipersomnia, insomnio. Asterixis evidente.
Grado 2	Somnolencia, apatía, cambios de la conducta, déficits en la memoria y la capacidad de cálculo. Asterixis evidente.
Grado 3	Confusión, desorientación, estupor, bradipsiquia. La asterixis puede no estar presente.
Grado 4	Coma (se sugiere evaluación con escala de Glasgow).

Dichos factores pueden encontrarse hasta en el 80% de los pacientes con EH (1, 32).

El manejo terapéutico de la EH depende del grado de la misma. Si el paciente presenta una EH desde el grado II hasta el IV, no se debe restringir el consumo de proteínas, ya que esto puede complicar el metabolismo del ion amonio a nivel muscular (32, 33) y como en todos los grados de encefalopatía, se debe asegurar una adecuada nutrición.

Teniendo en cuenta la afectación del nivel de conciencia y los malos hábitos de alimentación en estos pacientes, se opta por el uso de sonda nasogástrica, no solo para proporcionar la administración de los alimentos sino también de los medicamentos. La intubación de los pacientes con EH está solo indicada en aquellos que se encuentran en coma (EH grado IV), con el fin de prevenir la broncoaspiración (1). El pilar fundamental en el manejo terapéutico de la EH es la identificación del factor precipitante, pues de esta manera es posible revertirla, evitando llegar a estados más complejos de alteración de la conciencia. Cuando no se conoce con certeza el factor precipitante, se toman medidas generales ante la sospecha de eventos clínicos que sugieran la presencia; por ejemplo, de una infección; en este caso está indicado iniciar antibióticos de manera empírica; así mismo, ante la presencia de desequilibrios hidroelectrolíticos o alteración de la función renal, se debe suspender la administración de diuréticos (32).

Para disminuir los niveles de amonio, una de las moléculas más tóxicas que desencadena la EH, ha usado disacáridos no absorbibles (lactulosa). Estos disacáridos cortan las cadenas de los ácidos grasos con la ayuda de la flora bacteriana del colon, logrando así una acidificación del medio; el aumento de hidrógenos favorece la conversión de amonio en una molécula no absorbible, amoniaco. La administración puede ser oral o rectal (enemas) (34, 35).

El objetivo del tratamiento es tener dos a tres deposiciones blandas diarias. La dosis oral de lactitol es de 20 mL

cada 8 horas. Si la administración es rectal (sonda rectal con globo) se usan 300 mL de lactulosa en 700 mL de agua, o en un 1 litro de agua se diluyen 200 g de lactitol. Si el número de deposiciones aumenta debe suspenderse o disminuir la dosis del medicamento (1, 32). Otra opción propuesta para disminuir los niveles de amonio es inhibir la flora proteolítica del colon; entre los fármacos usados se encuentran: la neomicina, paromicina, metronidazol, amoxicilina clavulánico y rifaximina (36); sin embargo, el único medicamento que ha demostrado el control de la encefalopatía aguda y en el seguimiento ha vislumbrado el control crónico de los síntomas es la rifaximina. La rifaximina se administra en dosis de 400 mg cada 8 horas, administrados por vía oral o sonda nasogástrica (37).

Fármacos que modifican el ciclo de la urea (L-ornitina, L-aspartato, el benzoato sódico y el zinc) han sido probados también para tratar la EH, y en las últimas guías de encefalopatía la presentación venosa ha mostrado efectividad en el control de la encefalopatía con presentación aguda, pero sí falta evidencia para el manejo crónico con este medicamento (32).

Disfunción cardíaca

Diferente a lo que sucede en los pacientes con cirrosis descompensada en la cual el gasto cardíaco se mantiene elevado, en la ACLF el gasto cardíaco se cae y puede haber una falla cardíaca sistólica y/o diastólica. Esta presentación está asociada con una mayor mortalidad, más aun cuando se suma con disfunción renal (3).

Falla orgánica múltiple

Según la definición de la EASL/AASLD, la falla orgánica cumple un papel central en la ACLF y se plantea la hipótesis de que este fenómeno se comporta diferente a lo que ocurre en los pacientes con cirrosis hepática crónica descompensada. El desarrollo de la insuficiencia multiorgánica se caracteriza por alteraciones significativas en la hemodinámica sistémica y hepática y el empeoramiento de la función hepática. La translocación bacteriana desempeña un papel importante en la transición de los pacientes de cirrosis compensada a descompensada, y junto con la infección bacteriana es el precipitante más frecuente de tal deterioro a través de la respuesta inflamatoria sistémica (38).

Los factores pronóstico que determinan el desenlace de los pacientes con cirrosis y falla multiorgánica están actualmente bajo revisión (39), pero parece que los sistemas de puntuación pronóstico de Child-Pugh y MELD son menos efectivos y exactos que el sistema SOFA (40).

Se ha demostrado que la intervención temprana puede evitar la aparición de falla orgánica multisistémica si los factores precipitantes son *atacados* de manera agresiva.

MANEJO Y TRATAMIENTO

Además de las medidas de apoyo ya mencionadas para el manejo de las principales complicaciones, no hay un tratamiento específico para mejorar la supervivencia de estos pacientes. Los sistemas de soporte hepático artificial se plantean como una atractiva estrategia para el manejo de la ACLF (41) y tienen como mecanismo de acción básico la realización de diálisis con albumina, debido a que las principales sustancias tóxicas que se acumulan en presencia de insuficiencia hepatocelular no son hidrosolubles sino que permanecen unidas a proteínas; dentro de estas sustancias se destacan los ácidos biliares, la bilirrubina, la prostaciclina, el óxido nítrico, los ácidos grasos, el triptófano, el amonio, el lactato y las citoquinas proinflamatorias (42).

El objetivo de este proceso es desintoxicar el organismo de componentes del metabolismo hepático y renal, además de la reducción de los niveles de citoquinas proinflamatorias (TNF- α , IL-10, e IL-6) que pueden perpetuar el daño hepático y extender la cascada inflamatoria a otros órganos (43). Se ha mostrado que estos componentes tóxicos desencadenan daño celular mediado por apoptosis y necrosis, lo que lleva a la liberación de más toxinas, que en última instancia afectan al sistema nervioso central, renal y circulatorio con la consecuente falla orgánica multisistémica (2). Con los sistemas de soporte hepático artificial, se busca reducir el tiempo para la recuperación del paciente y servir así como *punte* al trasplante hepático, el cual, como ya se mencionó, es el único tratamiento eficaz hasta el momento (44).

El sistema más utilizado en la actualidad es el MARS, el cual emplea albumina exógena al 10%–20% y una membrana de polisulfona perforada con una superficie de adsorción de 2,2 m² y poros que no permiten el paso de sustancias con un peso molecular mayor de 50 kD; la técnica incluye un proceso de diálisis convencional de bajo flujo donde se incorpora bicarbonato para mantener el balance hidroelectrolítico (45-47).

Algunos estudios con MARS han demostrado la capacidad para disminuir sustancias con actividad vasoactiva, lo que se traduce en una disminución de los niveles de angiotensina, aldosterona, renina, noradrenalina y vasopresina, logrando mejoría en los patrones hemodinámicos; además se ha encontrado mejoría en la presión portal y aumento del flujo sanguíneo hepático, renal y cerebral (48,49). Sin embargo, otras investigaciones indican que no hay resultados significativos en cuanto a la mejoría de los parámetros

clínicos y la supervivencia libre de trasplante, comparados con el manejo médico estándar (50, 51). Se plantea que los beneficios que se obtienen en algunas entidades clínicas como el síndrome hepatorenal y la encefalopatía hepática no son suficientes para marcar una diferencia significativa en la supervivencia respecto a los logros del manejo médico estándar; no obstante, se plantea que es necesario la realización de más estudios para determinar algunas características de su uso, como la frecuencia del tratamiento (41). El aspecto con mayor aceptación ha sido la respuesta más temprana en el estado de conciencia en los pacientes que tienen como complicación encefalopatía hepática (52).

El uso de MARS está contraindicado en pacientes que presentan coagulopatía grave, ya que durante el procedimiento se produce un descenso leve de las plaquetas, además de que se requiere el uso de anticoagulación durante el proceso de diálisis (53). El efecto adverso más importante ha sido el sangrado; también se han reportado infecciones con frecuencia, por lo que se recomienda el uso concomitante de antibióticos para disminuir el riesgo. Otros efectos adversos incluyen coagulación intravascular diseminada, anafilaxia, fiebre, sepsis, hipotensión e insuficiencia renal (42).

Sin embargo estas medidas son solo puente con el objetivo final de llevar al paciente a trasplante hepático. En la actualidad no hay muchos datos con respecto a los desenlaces de los pacientes con ACLF; y fuera de esto es difícil definir cuál es el momento apropiado para llevar a los pacientes al trasplante; esto último dado por las múltiples complicaciones que los pacientes en este estado tienen (inestabilidad hemodinámica, necesidad de altas dosis de inotrópicos, presión intracraneana alta, baja presión de perfusión cerebral, etc.). Bin-Wei y colaboradores describieron 100 pacientes llevados a trasplante por ACLF, ellos describen que los pacientes trasplantados tenían MELD más altos (32 en promedio), mayores niveles de bilirrubina, INR más altos y una SOFA mayor o igual a 9. En estos pacientes la tasa de supervivencia fue del 76,8%, 75,6% y 74,1% a los 1,3 y 5 años después del trasplante (54), con una mortalidad global del 20%. En este mismo estudio se evalúa la supervivencia de los pacientes de donante vivo *versus* donante cadavérico y no hubo diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad entre los grupos.

En otro estudio de Finkenstedt y colaboradores se evaluaron 238 pacientes con falla hepática aguda en crónica; de estos, 94 pacientes se evaluaron para trasplante, 71 se metieron en lista y solo 33 pacientes tuvieron la posibilidad de ser llevados a trasplante; con una mortalidad en lista del 54%. La tasa de supervivencia fue del 84% y 82% al año y a los 5 años (55). Por su parte, Bahirwani y colaboradores describieron una cohorte retrospectiva de 332 pacientes a los cuales se llevó a trasplante por una ACLF. Su objetivo era evaluar si la falla hepática aguda en crónica se relacionó

con peores desenlaces después del trasplante. En el análisis no hubo diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad, disfunción renal, recurrencia de la cirrosis o retrasplante con respecto a los pacientes que no se trasplantaron con esta indicación (56), lo que habla que no hay diferencias en el pronóstico con respecto a los pacientes con cirrosis descompensada.

En estos estudios lo se concluye es que el trasplante hepático es la opción que tienen los pacientes con ACLF para mejorar la supervivencia y que es una opción segura con altas tasas de supervivencia al año y los 5 años. Sin embargo, lo que aún está por evaluarse es el tiempo óptimo para que los pacientes se lleven al trasplante y cuáles son los pacientes que más se favorecen del mismo para evitar procedimientos fútiles.

CONCLUSIÓN

La ACFL es un síndrome que define a un grupo de pacientes con falla hepática crónica, que desarrollan una disfunción orgánica múltiple que impacta en la morbimortalidad. Entidad que está en investigación, aun con muchos interrogantes sobre todo en las definiciones y en la fisiopatología, pero que claramente tiene un pronóstico diferente a los pacientes con falla hepática aguda y a los pacientes con descompensación de la cirrosis. Esto, sumado a la heterogeneidad en las definiciones actuales, hace que sea una entidad en construcción en la cual hay muchas áreas de incertidumbre. Su tratamiento actual está enfocado al soporte de la disfunción orgánica y en este punto es donde el trasplante hepático es una opción que confiere una mejoría en la supervivencia a corto y largo plazos. Sin embargo, el futuro está enfocado en definir el tiempo y los pacientes candidatos a esta medida, así como en el entendimiento de la fisiopatología que permita mejorar las estrategias de diagnóstico y manejo.

REFERENCIAS

1. Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, Manousou P, Tsochatzis E, Pleguezuelo M, et al. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology*. 2010;139(4):1246-56, S6.e1-5.
2. Rolando N, Wade J, Davalos M, Wendon J, Philpott-Howard J, Williams R. The systemic inflammatory response syndrome in acute liver failure. *Hepatology*. 2000;32(4 Pt 1):734-9.
3. Mookerjee RP, Stadlbauer V, Lidder S, Wright GA, Hodges SJ, Davies NA, et al. Neutrophil dysfunction in alcoholic hepatitis superimposed on cirrhosis is reversible and predicts the outcome. *Hepatology*. 2007;46(3):831-40.

4. Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, Durand F, Gustot T, Saliba F, Domenicali M, Gerbes A, Wendon J, Alessandria C, Laleman W, Zeuzem S, Trebicka J, Bernardi M, Arroyo V. CANONIC Study Investigators of the EASL-CLIF Consortium. Acute-on-Chronic Liver Failure Is a Distinct Syndrome That Develops in Patients With Acute Decompensation of Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013;144(7):1426-1437.
5. Ambrosino G, Naso A, Feltracco P, Carraro P, Basso SM, Varotto S, et al. Cytokines and liver failure: modification of TNF-and IL-6 in patients with acute on chronic liver decompensation treated with Molecular Adsorbent Recycling System (MARS). *Acta Biomed*. 2003;74(Suppl 2):7-9.
6. Olson JC, Wendon JA, Kramer DJ, Arroyo V, Jalan R, García-Tsao G, et al. Intensive care of the patient with cirrhosis. *Hepatology*. 2011;54(5):1864-1872.
7. García-Tsao G, Parikh CR, Viola A. Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology*. 2008;48(6):2064-2077.
8. Licata A, Maida M, Bonaccorso A, Macaluso FS, Cappello M, Craxi A, et al. Clinical course and prognostic factors of hepatorenal syndrome: A retrospective single-center cohort study. *World J Hepatol*. 2013;5(12):685-91.
9. Martin-Llahi M, Guevara M, Torre A, Fagundes C, Restuccia T, Gilabert R, et al. Prognostic importance of the cause of renal failure in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2011;140(2):488-96.e4.
10. Mookerjee RP. Acute-on-chronic liver failure: the liver and portal haemodynamics. *Curr Opin Crit Care*. 2011;17(2):170-6.
11. Forcellini S, Fabbian F. [The role of terlipressin in hepatorenal syndrome]. *G Ital Nefrol*. 2010;27(5):469-76.
12. Restuccia T, Ortega R, Guevara M, Gines P, Alessandria C, Ozdogan O, et al. Effects of treatment of hepatorenal syndrome before transplantation on posttransplantation outcome. A case-control study. *J Hepatol*. 2004;40(1):140-6.
13. Salerno F, Gerbes A, Gines P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Postgrad Med J*. 2008;84(998):662-70.
14. Prakash R, Mullen KD. Mechanisms, diagnosis and management of hepatic encephalopathy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7(9):515-25.
15. Graziadei IW. The clinical challenges of acute on chronic liver failure. *Liver Int*. 2011;31 (Suppl 3):24-6.
16. Márquez-Aguirre AL, Canales-Aguirre AA, Gómez-Pinedo U, Galvez-Gastelum FJ. [Molecular aspects of hepatic encephalopathy]. *Neurologia*. 2010;25(4):239-47.
17. Gundling F, Zelihic E, Seidl H, Haller B, Umgelter A, Schepp W, et al. How to diagnose hepatic encephalopathy in the emergency department. *Ann Hepatol*. 2013;12(1):108-14.
18. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy--definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology*. 2002;35(3):716-21.
19. Atluri DK, Prakash R, Mullen KD. Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment of Hepatic Encephalopathy. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2011;1(2):77-86.
20. Córdoba J, López-Hellin J, Planas M, Sabin P, Sanpedro F, Castro F, et al. Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study. *J Hepatol*. 2004;41(1):38-43.
21. Chacko KR, Sigal SH. Update on management of patients with overt hepatic encephalopathy. *Hosp Pract (1995)*. 2013;41(3):48-59.
22. Sharma P, Sharma BC. Disaccharides in the treatment of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 2013;28(2):313-20.
23. Mullen K, Prakash R. Rifaximin for the treatment of hepatic encephalopathy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;4(6):665-77.
24. Mas A, Rodes J, Sunyer L, Rodrigo L, Planas R, Vargas V, et al. Comparison of rifaximin and lactitol in the treatment of acute hepatic encephalopathy: results of a randomized, double-blind, double-dummy, controlled clinical trial. *J Hepatol*. 2003;38(1):51-8.
25. Olson JC, Kamath PS. Acute-on-chronic liver failure: concept, natural history, and prognosis. *Curr Opin Crit Care*. 2011;17(2):165-9.
26. Wlodzimirov KA, Eslami S, Abu-Hanna A, Nieuwoudt M, Chamuleau RA. A systematic review on prognostic indicators of acute on chronic liver failure and their predictive value for mortality. *Liver Int*. 2013;33(1):40-52.
27. Theocharidou E, Pieri G, Mohammad AO, Cheung M, Cholongitas E, Banwari A, 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.
28. Banares 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(3):1153-62.
29. Kjaergard LL, Liu J, Als-Nielsen B, Gluud C. Artificial and bioartificial support systems for acute and acute-on-chronic liver failure: a systematic review. *Jama*. 2003;289(2):217-22.
30. Ichai P, Samuel D. Extracorporeal liver support with MARS in liver failure: has it a role in the treatment of severe alcoholic hepatitis? *J Hepatol*. 2003;38(1):104-6.
31. Koivusalo AM, Kantola T, Arola J, Hockerstedt K, Kairaluoma P, Isoniemi H. Is it possible to gain extra waiting time to liver transplantation in acute liver failure patients using albumin dialysis? *Ther Apher Dial*. 2009;13(5):413-8.
32. Cisneros Garza L. [Albumin dialysis using MARS. Principles and techniques. Initial experience in Mexico]. *Gastroenterol Hepatol*. 2005;28(2):85-94.
33. Pocze B, Fazakas J, Zadori G, Gorog D, Kobori L, Dabasi E, et al. MARS therapy, the bridging to liver retransplantation - Three cases from the Hungarian liver transplant program. *Interv Med Appl Sci*. 2013;5(2):70-5.

34. Kobashi-Margain RA, Gavilanes-Espinar JG, Gutierrez-Grobe Y, Gutiérrez-Jiménez AA, Chávez-Tapia N, Ponciano-Rodríguez G, et al. Albumin dialysis with molecular adsorbent recirculating system (MARS) for the treatment of hepatic encephalopathy in liver failure. *Ann Hepatol.* 2011;10(Suppl 2):S70-6.
35. Mitzner SR. Extracorporeal liver support-albumin dialysis with the Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS). *Ann Hepatol.* 2011;10(Suppl 1):S21-8.
36. Laleman W, Wilmer A, Evenepoel P, Elst IV, Zeegers M, Zaman Z, et al. Effect of the molecular adsorbent recirculating system and Prometheus devices on systemic haemodynamics and vasoactive agents in patients with acute-on-chronic alcoholic liver failure. *Crit Care.* 2006;10(4):R108.
37. Atienza Merino G. [Evaluation of extracorporeal liver support systems in the treatment of liver failure. A systematic review]. *Gastroenterol Hepatol.* 2010;33(5):352-62.
38. Faenza S, Baraldi O, Bernardi M, Bolondi L, Coli L, Cucchetti A, et al. Mars and Prometheus: our clinical experience in acute chronic liver failure. *Transplant Proc.* 2008;40(4):1169-71.
39. Hassanein TI, Tofteng F, Brown RS, Jr., McGuire B, Lynch P, Mehta R, et al. Randomized controlled study of extracorporeal albumin dialysis for hepatic encephalopathy in advanced cirrhosis. *Hepatology.* 2007;46(6):1853-62.
40. Tan HK. Molecular adsorbent recirculating system (MARS). *Ann Acad Med Singapore.* 2004;33(3):329-35.
41. Bin-wei D, Chun Lu S, Wang M, Ning Liu J, Chi P, Lai W, et al. Liver transplantation in acute-on-chronic liver failure patients with high model for end-stage liver disease (MELD) scores: a single center experience of 100 consecutive cases. *Journal of surgical research.* 2013; 183(2):936-946.
42. Finkenstedt A, Nachbaur K, Zoller H, Johannidis M, Pratschke J, Graciadei IW, et al. Acute-on-chronic liver failure: excellent outcomes after liver transplantation but high mortality on the wait list. *Liver transplantation.* 2013;19(8):879-886.
43. Bahirwani R, Shaked O, Bewtra M, Forde K and Reddy R. Acute-on-Chronic Liver Failure Before Liver Transplantation: Impact on Posttransplant Outcomes. *Trasplantation.* 2011; 92(8):952-957.