

Acute-on-Chronic Liver Failure: Diagnóstico al Transplante Hepático

Jane Cronst¹ , Marcelo de Abreu Pinto¹, Lucas Prediger¹ ,
Rafaela Kathrine Silva¹ , Soraia Arruda¹ , Marcio Fernandes Chedid¹ 

1. Universidade Federal do Rio Grande do Sul  – Porto Alegre (RS), Brasil.

 https://doi.org/10.53855/bjt.v25i3.460_esp

Autora correspondiente
janecronst@gmail.com

Editora de Sección
Ilka de Fátima S F Boin

Recibido
Fev. 6, 2022

Aprobado
Abr. 14, 2022

Conflicto de interés
Nada a declarar.

Cómo Citar
Cronst J, Pinto MA, Prediger L, Silva RK, Arruda S, Chedid MF. *Acute-on-Chronic Liver Failure: Diagnóstico al Transplante Hepático*. BJT. BJT. 2022.25(03):e0422. https://doi.org/10.53855/bjt.v25i3.460_esp

eISSN
2764-1589



Resumen: **Introducción:** Pacientes en *acute on chronic liver failure* (ACLF) presentan características distintas de aquellas presentadas por pacientes hepatopatas no ACLF. El grado de ACLF impacta en el desenlace con o sin el transplante, habiendo divergencias en la literatura principalmente en lo que se refiere al pronóstico postransplante. **Objetivos:** Revisar los diferentes aspectos de los pacientes en ACLF, abarcando los conceptos del síndrome adoptados por diversas instituciones, el tratamiento de las complicaciones, y describir el conocimiento acerca de los desenlaces con o sin transplante de los portadores del síndrome reportados en la literatura. **Métodos:** Fueron incluidos 22 artículos encontrados en la búsqueda de bases de datos PubMed, Medline y Biblioteca Electrónica Científica Online (SciELO) con los descriptores “*ACLF definitions*” y “*Liver transplantation ACLF*”. Los conceptos y datos apuntados en los textos seleccionados fueron comparados y utilizados como base para redactar este artículo. **Resultados:** Existen algunas diferencias en la definición del síndrome, variando especialmente entre los países del Occidente y los del Oriente. Pacientes esperando transplante hepático en ACLF presentan características distintas de aquellas presentadas por pacientes no ACLF. El grado de ACLF también impacta en el desenlace con o sin el transplante, habiendo divergencias en la literatura principalmente en lo que se refiere al pronóstico postransplante de los pacientes en ACLF 3, con tendencia cada vez mayor en la indicación del transplante incluso para estos pacientes. **Conclusiones:** Los desenlaces varían entre pacientes en ACLF de acuerdo con el grado de la enfermedad. El transplante hepático ha sido más frecuentemente indicado en ACLF 3, habiendo el tiempo de espera impactado los resultados. Son necesarios más estudios para definir cuáles subgrupos de pacientes se benefician más del transplante hepático.

Descriptores: Insuficiencia Hepática Crónica Agudizada; Cuidados Críticos; Toma de Decisiones; Insuficiencia Hepática; Transplante de Hígado; Sobrevida.

INTRODUCCIÓN

Acute-on-chronic liver failure (ACLF) es una condición caracterizada por la descompensación aguda de la cirrosis asociada a la insuficiencia de órganos, con alta mortalidad a corto plazo.^{1,2} Diversas sociedades en diferentes continentes buscaron establecer la definición para el síndrome, basándose en aspectos como insuficiencia de órganos y factores precipitantes de la enfermedad.

Datos de la literatura apuntan que entre 24 y 40% de los pacientes cirróticos admitidos en los hospitales presentan ACLF.³ Generalmente, el síndrome tiene factor precipitante, en la mayoría de las veces infección bacteriana, seguido por alcoholismo activo y reactivación aguda de hepatitis B,² no obstante la causa no es identificada en 40 al 50% de las veces.^{2,3} En el Occidente, la mayoría de los pacientes que evolucionan para ACLF presenta cirrosis secundaria al uso de alcohol o por virus de la hepatitis C como causa de la hepatopatía. Su mortalidad fue descrita en 33% por el estudio Canonic, pero

encontrada en la literatura como entre 15 y 80% en 28 días, dependiendo del grado de la enfermedad.⁴ Incluso en los pacientes que se recuperan de ACLF sin el transplante, la mortalidad estimada para los próximos seis meses es estimada entre 40 y 60%.⁵

Este artículo aborda diferentes aspectos de los pacientes en ACLF, abarcando los conceptos del síndrome adoptados por diferentes instituciones, el tratamiento de las complicaciones y el resumen del conocimiento acerca de los desenlaces con o sin transplante de los portadores del síndrome.

MÉTODOS

Estrategia de investigación

Conducimos un estudio de revisión no sistemática que tuvo como objetivo revisar los diferentes aspectos de los pacientes en ACLF. La investigación de los artículos fue hecha por las bases de datos PubMed, Medline y Biblioteca Electrónica Científica Online (SciELO) utilizando los descriptores "ACLF definitions" y "Liver transplantation ACLF", conducida entre septiembre del 2021 y enero del 2022. La búsqueda abarcó 469 artículos. Entre ellos, fueron seleccionados 22 cuyos resumen y título presentaban la información más objetivamente consistente con la intención de nuestro estudio y más densas que permitiesen la revisión de los aspectos del síndrome de los pacientes en ACLF, de su diagnóstico, tratamiento y experiencia en el transplante hepático para esta población.

Se excluyeron artículos publicados antes del 2012. Todos los artículos incluidos fueron publicados en inglés. Los conceptos y datos apuntados en los textos seleccionados fueron comparados y utilizados como base para redactar este artículo (Figura 1).

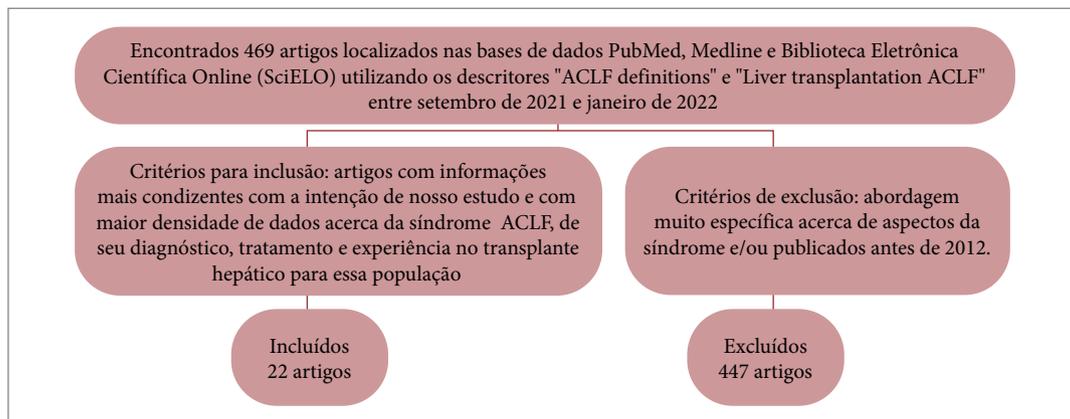


Figura 1. Diagrama de flujo de la metodología de investigación de los artículos incluidos en este estudio.

RESULTADOS

Definiciones para ACLF

Existen más de 10 definiciones para ACLF. La primera de ellas fue propuesta por Asian-Pacific Association for the Study of the Liver (APASL). Después del consenso de *experts*, fueron propuestos criterios positivos y negativos para el diagnóstico del síndrome, actualizados en el 2014 y 2019 después de análisis de datos recolectados respectivamente de 1.402 y 3.300 pacientes.⁶ De acuerdo con esta definición, para firmar el diagnóstico de ACLF, debería estar presente la enfermedad hepática crónica previa (con o sin cirrosis, excluyéndose esteatosis), con evento precipitante a causar insuficiencia hepática aguda (exclusivamente en esta clasificación, siempre una causa intrahepática). Como criterio de exclusión, presencia de episodio de ascitis previa o de factor extrahepático desencadenando la descompensación, tal como infección bacteriana.^{6,7} Así, la insuficiencia hepática es el núcleo de esta definición, pudiendo estar asociada a la encefalopatía hepática y disfunción o insuficiencia de otros órganos como consecuencia, sin embargo, esos no son criterios involucrados en la definición en sí. También de acuerdo con esta clasificación, insuficiencia hepática aguda es definida por ictericia (nivel sérico de bilirrubina total mayor o igual a 5 mg/dL) y coagulopatía (*international normalized ratio* – INR – mayor o igual a 1,5 o actividad de la protrombina menor que 40%) asociadas a cuadro evolutivo de cuatro semanas de ascitis y/o encefalopatía hepática.⁶

La definición de ACLF propuesta por APASL no se mostró adecuada para la población occidental, cuya mayoría de los pacientes hepatopatas presenta descompensación relacionada a la infección bacteriana (principalmente peritonitis bacteriana espontánea) o alcoholismo activo.

Con las finalidades de definir el concepto de ACLS, evaluar la prevalencia y mejorar la precisión de los criterios pronósticos del síndrome, en el 2009, European Association for the Study of Chronic Liver Failure (EASL-CLIF) Consortium condujo un gran estudio de observación en diversos centros europeos, el estudio Canonic, que incluyó a 1.343 pacientes internados con cirrosis

descompensada en 12 países europeos.⁷ De acuerdo con los descubrimientos de este estudio, el diagnóstico de ACLF fue definido por la presencia de descompensación aguda de la cirrosis asociada con insuficiencia de uno o más órganos – por su presencia, número y tipos de órgano afectados – y alta mortalidad a corto plazo ($\geq 15\%$ en 28 días).^{3,6} Conforme la definición establecida, pacientes con descompensación previa de la cirrosis también pueden ser caracterizados como en ACLF. La gravedad de la enfermedad fue clasificada en grados 1, 2 y 3, dependiendo del número de órganos afectados, con los desenlaces de mortalidad muy diferentes.^{3,7}

EASL-CLIF acabó mostrando la definición que mejor predice el pronóstico de los pacientes en ACLF.⁷ Ampliamente utilizado en la evaluación de pacientes críticos, el score SOFA (que incluye evaluación de la función hepática, renal, cerebral, coagulación, circulación y respiratoria) fue adaptado para contemplar características relevantes para los pacientes cirróticos, recibiendo el nombre de CLIF-SOFA y posteriormente simplificado para CLIF Consortium Organ Failure score (CLIF-C OF), siendo el score específico para predecir el pronóstico de pacientes en ACLF.³ Ese score evalúa seis sistemas: hígado, riñones, cerebro, coagulación, circulación y respiración.

Derivado del CLIF-C OF, fue desarrollado el score CLIF-C ACLF, también buscando estimar con mayor precisión la mortalidad de los pacientes en ACLF en 28 días. CLIF-C ACLF fue apuntado como teniendo capacidad de prever la mortalidad con precisión de hasta 25% más que los modelos referidos, principalmente cuando fue aplicado para pacientes en ACLF grado 3. Estudios ya validaron su superioridad en este sentido cuando son comparados a *model for end-stage liver disease* (MELD), MELD-Na y Child-Pugh. CLIF-C ACLF incluyó el conteo de glóbulos blancos y edad del paciente, mostrándose un excelente predictor de mortalidad. Clasifica a los pacientes en una escala lineal de 0 a 100, siendo mayor la gravedad conforme aumenta la puntuación.

El análisis de los desenlaces de pacientes con valores de CLIF-C ACLF mayores de 64 llevó al cuestionamiento sobre la futilidad de la indicación del trasplante en estos pacientes, una vez que con 65 puntos la tasa de mortalidad fue apuntada como mayor del 80% en 28 días.^{5,8} Análisis derivados del estudio Canonic también apuntaron que pacientes en ACLF con insuficiencia de más de cuatro órganos o CLIF-C ACLF mayor o igual a 64 entre los días 3 y 7 del diagnóstico de ACLF presentaron tasa de mortalidad del 100% en 28 días.

Un estudio de Correlius demostró que, con puntuación mayor o igual a 55, las tasas de mortalidad en 28 días son del 80% y, con mayor o igual a 70 puntos, son del 100%, tornando fútil el soporte intensivo o el listado para TH.⁸ En el estudio Canonic, la mayoría de los pacientes presentaba cirrosis como consecuencia de alcohol y del virus de la hepatitis C, y los principales eventos desencadenantes de ACLF observados fueron la hepatitis por alcohol e infección bacteriana y/o hemorragia gastrointestinal.⁶

En América, la definición de ACLF dada por North American Consortium for the Study of End-Stage Liver Disease (NACSELD) fue propuesta en la publicación de su estudio de observación que incluyó a 507 pacientes con cirrosis ingresados en 18 hospitales de los Estados Unidos y Canadá, cuyos datos fueron recolectados de modo prospectivo.⁶ Semejantemente a la definición de la EASL, también consideró pacientes con o sin episodios de descompensación previa. La principal causa de precipitación de ACLF encontrada fue infecciosa (extrahepática). Se caracteriza por la insuficiencia de dos a cuatro sistemas, pues excluye causas hepáticas y de coagulación (considera cuatro sistemas: riñones, cerebro, circulatorio y respiratorio).

Existe también una definición para ACLF exclusiva para pacientes con hepatitis B, con o sin cirrosis, desarrollada por Chinese Group on the Study of Severe Hepatitis B (COSSH), publicada en un estudio prospectivo y de observación que incluyó 1.322 pacientes con cirrosis o insuficiencia hepática derivado del virus de la hepatitis B, admitidos en 13 hospitales de China. Estos pacientes presentaban enfermedad hepática crónica con o sin cirrosis, con descompensación aguda.⁶ Las principales causas de descompensación observadas en ellos fueron reactivación del virus de la hepatitis B e/o infección (bacteriana). También evalúa seis sistemas u órganos para su definición: hígado, riñones, cerebro, coagulación, circulación y respiratorio.⁶

Los conceptos sobre el síndrome ACLF han sido constantemente revisados. La identificación de ACLF muestra que eventos precipitantes de la descompensación de la cirrosis asociados a la insuficiencia orgánica son responsables de gran parte de defunciones e internaciones de hepatopatas. Es interesante observar que ACLF ocurre en pacientes con cirrosis presente, o ante la ausencia de esta, pero con enfermedad hepática subyacente.³

Grados de ACLF

APASL

La gravedad propuesta por la definición de APASL fue dada de acuerdo con el score APASL ACLF Research Consortium (AARC), actualizado en el 2014, por el cual la clasificación es dada por la puntuación de acuerdo con el nivel sérico de bilirrubinas, encefalopatía hepática, INR, niveles séricos de lactato y creatinina.

Tabla 1. Score APASL Acute-on-Chronic Liver Failure Research Consortium (AARC)*.

Puntos	Bilirrubina total (mg/dL)	Grado de encefalopatía	International normalized ratio	Lactato (mmol/dL)	Creatinina (mg/dL)
1	< 15	0	< 1,8	< 1,5	< 0,7
2	15-25	I-II	1,8-2,5	1,5-2,5	0,7-1,5
3	> 25	III-IV	> 2,5	> 2,5	> 1,5

*Grado AARC-ACLF de acuerdo con los scores apuntados: grado 1: suma de 5-7 puntos; grado 2: suma de 8-10 puntos; grado 3: suma de 11-15 puntos.

EASL-CLIF

Los criterios de clasificación propuestos por EASL-CLIF también clasifican al paciente en ACLF en los grados 1, 2 y 3, pero dependiendo del número de órganos afectados, con los desenlaces de mortalidad muy diferentes.^{3,7} El ACLF grado 1 contempla tres subgrupos:

- pacientes solamente con insuficiencia renal;
- pacientes con insuficiencia de solamente uno de los sistemas – hepático, coagulación, circulación o pulmonar – asociada al aumento del nivel sérico de creatinina de 1,5 a 1,9 mg/dL, o encefalopatía hepática grado I o II, o ambos;
- pacientes con insuficiencia neurológica con nivel sérico de creatinina de 1,5 a 1,9 mg/dL;

ACLF grado 2 abarca a pacientes con insuficiencia de dos órganos (o sistemas), y el ACLF grado 3, pacientes con insuficiencia de tres o más órganos (o sistemas).

NACSELD

Por la definición de ACLF dada por NACSELD, los pacientes también son clasificados de acuerdo con el número de sistemas afectados: insuficiencia de dos, tres o cuatro órganos o sistemas.

Son definidores de insuficiencia:

- renal: necesidad de diálisis u otra forma de sustitución renal;
- cerebro: encefalopatía hepática grado III o IV (West Haven Criteria);
- circulación: presión arterial media < 60 mmHg o reducción de 40 mmHg de la presión sistólica del basal, a pesar del adecuado aporte de fluidos y manejo del débito cardíaco;
- respiratorio: necesidad de ventilación mecánica.

COSSH

La definición para ACLF exclusiva para pacientes con hepatitis B desarrollada por COSSH utiliza el score CLIF-C OF para establecer insuficiencia de órganos y se asemeja a la clasificación de EASL, también clasificando los pacientes en tres grados, de acuerdo con la gravedad:

ACLF grado 1 es subdividida en:

- paciente únicamente con insuficiencia renal;
- paciente únicamente con insuficiencia renal asociada al INR > 1,5 o más, o a la creatinina sérica de 1,5 a 1,9 mg/dL, o a la encefalopatía grado I o II, o a cualquier combinación de esas alteraciones;
- paciente con insuficiencia de un único sistema – de coagulación, respiratorio, circulatorio – asociada a la creatinina sérica entre 1,5 y 1,9 mg/dL o a la encefalopatía hepática de grado I o II, o ambos;
- paciente con insuficiencia cerebral asociada a nivel sérico de creatinina de 1,5 a 1,9 mg/dL.

ACLF grado 2 incluye pacientes con insuficiencia de dos órganos los sistemas, y ACLF grado 3, aquellos con insuficiencia de tres o más.⁶

Más recientemente, fue propuesto un score por NACSELD para predecir sobrevida en 30 días en los pacientes en ACLF. Por NACSELD, el diagnóstico de ACLF es hecho por la insuficiencia de dos o más órganos extrahepáticos. En un estudio del 2018, se evaluó la capacidad de prever la mortalidad de los pacientes en ACLF en 30 días, en diversos centros de América del Norte, contemplando a 2.675 pacientes. Este score tiene en cuenta la edad del paciente, valor de MELD, conteo de glóbulos blancos, albúmina sérica en la admisión y presencia de infección. Se observó que el principal predictor de mortalidad fue la presencia de infección activa, independientemente del valor de MELD, conteo de glóbulos blancos y valor de albúmina en la admisión. Sin embargo, en estudio conducido en Europa, el score NACSELD-ACLF mostró subestimar el diagnóstico de pacientes en ACLF cuando es comparado al EASL-CLIF.^{2,22}

World Gastroenterology Organization (WGO) propone una clasificación basada en la enfermedad hepática subyacente de los pacientes con ACLS:³

- tipo A ACLF: pacientes con enfermedad hepática subyacente, sin cirrosis;
- tipo B ACLF: pacientes con cirrosis previa compensada;
- tipo C ACLF: pacientes con cirrosis previa descompensada.

Esta clasificación no es contemplada en la definición de ACLF adoptada por APASL, en la cual el principal criterio negativo para el diagnóstico es la presencia de episodio de ascitis previa.

Paradójicamente, pacientes del grupo C, o sea, que ya tuvieron descompensación previa de la cirrosis, presentan desenlaces mejores cuando tienen ACLS. Aún no se sabe el mecanismo, pero parece estar relacionado a la adaptación al estado hiperinflamatorio de la enfermedad.³

Cirrosis descompensada × ACLF

Cirrosis es una enfermedad hepática crónica y progresiva caracterizada por la sustitución del parénquima hepático por fibrosis, con destrucción de la arquitectura y del parénquima, como resultado final de enfermedades hepáticas crónicas de diversas etiologías. La enfermedad cursa sin síntomas evidentes en los primeros 10 años de su evolución, período conocido como cirrosis compensada. Después de esto, las alteraciones del flujo sanguíneo y metabolismo hepático llevan a la acumulación de ascitis, período llamado

de cirrosis descompensada, asociado a la sobrevida de tres a cinco años.⁷ Esta fase también es caracterizada por el surgimiento de coagulopatía, encefalopatía, infecciones recurrentes y hemorragia digestiva, requiriendo hospitalización.⁹

Se sabe que, cuando es tratada la causa, es posible revertir el estado de cirrosis descompensada para compensada, con mejoría del *status* del enfermo. Siendo así, es indicado que en la cirrosis por alcohol el paciente pare de beber y que, entre aquellos con el virus de la hepatitis B o de la hepatitis C, el virus sea tratado,⁷ impidiendo así el proceso de necrosis continua y desestructuración de la arquitectura del parénquima hepático, que aumenta la resistencia al flujo venoso y, consecuentemente, la hipertensión portal.

La diferenciación entre cirrosis descompensada y ACLF es la presencia de insuficiencia de órganos – y no solamente disfunción asociada.⁷ Mientras en el ACLF observamos un intenso proceso inflamatorio sistémico e insuficiencia de órganos con alta mortalidad en 28 días, en la descompensación aguda de la cirrosis el estado inflamatorio es moderado y es baja la mortalidad, en 28 días (2%, según el estudio Canonic).

El estudio Predict, conducido en el 2017 por EASL, tuvo como objetivo identificar los factores referidos en la descompensación aguda de la cirrosis que predicen el apareamiento del ACLF después del seguimiento de 1.071 pacientes admitidos con descompensación aguda de cirrosis en 48 hospitales de Europa. De estos pacientes, 218 desarrollaron ACLF en 90 días. Entre las características más marcadas del grupo, se observaron la presencia de disfunción de órganos e inflamación sistémica grave, con diversos episodios de infección bacteriana, y progresión para el síndrome ACLF, íntimamente relacionada a estos episodios, con instalación en un corto período de tiempo.⁹ Pacientes que evolucionan en ACLF presentan mayor prevalencia de disfunción o insuficiencia hepática, encefalopatía, disfunción renal y ascitis. A pesar de la identificación de estos factores, el estudio no desarrolló herramienta o escala que pudiese predecir mejor la progresión para ACLF que el CLIF-C-AD y MELD-Na.⁹

A pesar de ser contradictorios, algunos estudios revisados en nuestro trabajo describen que hasta el 40% de los pacientes que evolucionan en ACLF no presentan un factor precipitante identificado. En el continente asiático, reactivación del virus de la hepatitis B en infección crónica, infección por hepatitis A y E, hepatitis alcohólica aguda e infección bacteriana aguda son gatillos más descritos como precipitantes de ACLF. En el Occidente, las causas más apuntadas son infecciones bacterianas y alcoholismo activo.⁷

La sepsis es la mayor complicación de la cirrosis y la causa más común de la precipitación de ACLF, siendo reconocida en el 30% de los casos.⁷ Se deriva de múltiples deficiencias inmunológicas y frecuentemente es causa de muerte o de salida de la lista de trasplante.^{1,2} El aumento de la permeabilidad de las paredes del intestino predispone a peritonitis bacteriana espontánea, uno de los principales causadores de la sepsis.

La fisiopatología del paciente en ACLF tiene restringida correlación con un estado de inflamación, observándose elevación en los niveles de interleucinas y factores de inflamación (de manera especial, IL-6, IL-1 β , IL-8 y reacción en cadena de la polimerasa – PCR) y leucocitosis de estos pacientes, incluso cuando no se identifica un foco de infección activa. Mientras peor sea la disfunción de órganos, más elevados serán estos marcadores, normalmente evidenciando un empeoramiento en el estado de inflamación.^{2,7} La elevación de estos elementos provoca daño tisular colateral y contribuye con la insuficiencia de órganos. El papel de moléculas expresadas por microorganismos conocidas como *pathogen-associated molecular patterns* (PAMP) y *damage-associated molecular patterns* (DAMP) está bien descrito en la activación del estado de inflamación sistémica. PAMPs son reconocidas por los receptores celulares *pattern-recognition receptors* (PRR) del sistema inmune innato, produciendo una cascada de señalización intracelular que precipita la síntesis de factores proinflamatorios. Altos niveles séricos de PAMPs son observados, por ejemplo, en los casos de translocación bacteriana que ocurre en la luz intestinal como consecuencia del aumento de la permeabilidad de la mucosa intestinal, del supercrecimiento bacteriano y del empeoramiento del sistema inmunológico verificados en los pacientes cirróticos.⁶

Conforme ya fue mencionado, el estado inflamatorio en el ACLF ocurre incluso ante la ausencia de infección y está relacionado a la presencia de la liberación de DAMP por la muerte o daño de células relacionadas a los PRR. Están descritas diversas formas de lesión hepática que llevan a la liberación de DAMP, tales como hepatitis por alcohol y daño hepático por isquemia-reperusión.⁶

El estado de inflamación sistémica culmina en la hipoperfusión tisular, gran parte causada por el aumento de la liberación de óxido nítrico, cuya síntesis también es estimulada por las PAMPs. Por el aumento del óxido nítrico, tenemos la vasodilatación esplácnica y, como respuesta, la hipoperfusión renal, que culmina en insuficiencia renal aguda o síndrome hepatorenal.^{1,6}

Daño tisular derivado a la leucocitosis e infiltración de las células de defensa en los capilares genera un ciclo de lesión celular, surgimiento de microtrombos y apoptosis, así como liberación de DAMPs y progresión de la inflamación.⁶

Incluida en la insuficiencia de órganos, la disfunción mitocondrial también fue observada en los pacientes en ACLF, observándose la deficiencia en la producción de adenosina trifosfato y fosforilación oxidativa.⁶

Tratamiento

Manejo del paciente en ACLF

El tratamiento del paciente en ACLF tiene como objetivo la rápida identificación de la causa (cuando sea identificada) y el manejo de la insuficiencia de órganos que acompaña al síndrome. La más común de las disfunciones observadas es la renal, seguida de la coagulopatía y encefalopatía. Cuidados en unidad de terapia intensiva (UTI) son fundamentales, observándose la necesidad de transferencia de estos pacientes para centros especializados que ofrecen trasplante hepático.

La condición del paciente en ACLF es muy dinámica, pudiendo ser constatada una rápida mejoría o empeoramiento. Los primeros tres a siete días de evolución suelen presentar mejor correlación con el pronóstico que la gravedad exhibida al inicio del cuadro.⁶ De acuerdo con el estudio Canonic, pacientes en ACLF 3 después de tres a siete días del diagnóstico tiene el peor pronóstico, lo que está directamente relacionado al número de insuficiencia de órganos.⁶

Pacientes en ACLF deben ser ingresados en UTI. Son inmunodeficientes y susceptibles a las infecciones, que, cuando se instalan, presentan potencial gravedad. Ya en la admisión, el 37% de los pacientes presentan alguna infección y 46% de los demás evolucionan con infección en las cuatro semanas subsiguientes.⁶ Los scores de MELD y Child-Pugh pueden no reflejar adecuadamente el estado de disfunción orgánica del paciente.²²

Combate a la infección y tratamiento de sepsis

Es indicada una institución de terapia microbiana de amplio espectro, con búsqueda activa de posibles focos de infección. Por ser pacientes extremadamente inmunosuprimidos, sarcopénicos, manipulados e invadidos, pacientes en ACLF son muy susceptibles a infecciones fúngicas.¹ Se debe considerar terapia antifúngica también, sobre todo cuando no hay mejoría después de 48 horas de la terapia antimicrobiana.¹

Manejo de la insuficiencia renal

Se sabe que pacientes en ACLF pretrasplante con insuficiencia renal aguda son predispuestos a una peor sobrevida postrasplante y aumento de las tasas de enfermedad renal crónica.¹ La infusión de albúmina parece ser un efecto protector en las etapas de insuficiencia renal I y II y en el síndrome hepatorenal (SHR). También en la SHR, vasopresores como norepinefrina y terlipresina son la herramienta más importante en el combate a la enfermedad.⁶ Hemodiálisis debe ser utilizada siempre que sea necesario, pero se preconiza evitar la institución precoz.⁶ United Network for Organ Sharing (Unos), de los Estados Unidos, orienta el trasplante simultáneo de riñones e hígados para los pacientes en ACLF y tasa de filtración glomerular < 25 mL/min o que necesitan de diálisis por seis o más semanas.⁶

Protección del sistema respiratorio

La intubación orotraqueal es indicada a los pacientes con rebajamiento del sensorio (Glasgow menor o igual a 8) y encefalopatía grado IV como protección de la vía aérea. Es importante utilizar estrategias de protección ventilatoria. Posición prona es aconsejable siempre que sea posible. Drenaje de ascitis por medio de paracentesis en el caso de abdomen tenso que restrinja la expansión torácica también está generalmente indicado. Son asociadas directamente a la hepatopatía: hipertensión portopulmonar, síndrome hepatopulmonar, hidrotórax. Los pacientes en ACLF, no obstante, pueden desarrollar cualesquiera de las complicaciones pulmonares presentes en otros pacientes críticos.¹

Control hemodinámico

Para compensar la hipertensión porta y vasodilatación espláncnica, el paciente en ACLF permanece en estado hiperdinámico. Sumado a esto, el aumento de la circulación de neurohormonas como consecuencia de la disminución del volumen sanguíneo circulante promueve la retención de sodio y agua. La disfunción cardíaca, observada en hasta el 50% de los pacientes en ACLF, puede perjudicar la función circulatoria, afectando la capacidad del paciente de tolerar el TH.¹ Se aconseja: mantener las medidas de presión arterial media > 65 mmHg; considerar el uso de albúmina 5% para resucitación volémica, especialmente en los casos de peritonitis bacteriana espontánea, IRA y drenaje de ascitis voluminosa durante paracentesis; preferir noradrenalina como vasopresor, seguida de epinefrina y vasopresina; usar hidrocortisona endovenosa en el caso de choque refractario (norepinefrina > 0,5 mg/kg.min).⁶

Control de la coagulación

Es aconsejada la reposición de fibrinógeno y plaquetas en pacientes con deficiencia severa (respectivamente, < 1 g/L y < 20.000 × 10⁹/L) a ser sometidos a procedimientos invasivos. Debe ser realizada profilaxia para trombosis venosa profunda en pacientes sin coagulopatía severa.⁶

Sistema nervioso central

Es orientado manejo tradicional de la encefalopatía, con enemas y lactulosa. Evitar benzodiazepínicos y sedación profunda. Casos refractarios y con dosificación de amoníaco sérica normales deben ser sometidos a electroencefalograma y examen de imagen del cráneo^{1,6} para exclusión de otras causas.

En general, el 38% de los pacientes en ACLF con encefalopatía responden al corticoide, a pesar de que en ocasión de etiología alcohólica se observe una peor respuesta a su uso. No obstante, para los respondedores debe ser utilizado, pesados los riesgos de infecciones bacterianas.⁶

Mientras estén en la lista de espera, candidatos en ACLF no disponen además de terapias de sustitución de la función hepática con eficiencia comprobada. Algunos estudios han buscado evaluar la eficacia del uso de *extracorporeal liver support*, sin embargo, sin mostrar un aumento de sobrevida. Esa terapia sustituiría tres funciones hepáticas: desintoxicar, estimular la regeneración hepática y prevenir la lesión hepática progresiva. Algunos sistemas han sido estudiados, entre ellos *molecular adsorbent recirculating system* (MARS), Prometheus y células madre, hasta el momento todos sin modificar las tasas de mortalidad.⁵

Dos estudios multicéntricos europeos evaluaron el beneficio de terapia extracorpórea en ACLF y observaron la ausencia de impacto en la sobrevida, a pesar de mejorar la encefalopatía. Más recientemente, se ha discutido la posibilidad de cambio

de plasma para la remoción de toxinas y mediadores inflamatorios, con el uso de albúmina como puente hasta el trasplante, pero, hasta el momento, sin resultados conclusivos apuntando beneficios.⁶

Trasplante en ACLF

La experiencia y el conocimiento del TH para el paciente en ACLF han aumentado en todo el mundo. La principal cuestión para explorar aborda la identificación del mejor momento para el trasplante, el cual ha sido llamado *golden window*, cuando el paciente estaría en la situación clínica más oportuna para el procedimiento. Con la identificación del mejor momento para el procedimiento, la identificación del paciente con indicación al procedimiento también compone la cuestión. Ni todos los pacientes en ACLF tendrán real beneficio con el trasplante, pues se sabe que algunos presentan pronóstico extremadamente pobre incluso si son llevados al TH. Así, desglosar a esos pacientes se torna fundamental, dada la escasez de la oferta de injertos.

Pacientes en grado I de ACLF presentan poca diferencia en el pronóstico del resultado del trasplante cuando son comparados a los sin ACLF sometidos al trasplante hepático, habiendo consenso entre todas las sociedades en la indicación del TH en esta etapa de la enfermedad. No obstante pacientes en grado 3 presentan mortalidad post-TH en tasas sustancialmente más significativas.⁶ Mientras las tasas de sobrevida después del trasplante de los pacientes en ACLF grados 1 y 2 son descritas como del 82 al 90% después del primer año, en los casos de insuficiencia de tres o más órganos (ACLF 3), se observa un comprometimiento extremo del paciente, en el cual las tasas de sobrevida o respuesta al TH pueden acercarse de hasta 80% de mortalidad, y en determinados casos de extrema gravedad el acto del TH puede ser considerado tratamiento fútil.

Tanto Unos como asociaciones europeas lograron evidenciar una mejoría en los desenlaces con la indicación de TH para pacientes en ACLF 3.⁵ En general, se considera que pacientes en ACLF grado 1 o 2, siempre que no presenten infección fuera de control, se encuentran en la *golden window*, momento que puede cerrarse al llegar a la etapa 3 de la enfermedad, incluso cuando esos pacientes presentan score de MELD-Na bajo.^{1,10}

Siguiendo la tendencia de la mayoría de los grupos y estudios de hoy, de acuerdo con el estudio Canonic, incluso pacientes con insuficiencia de más de tres órganos o CLIF-C ACLF > 64, así como pacientes críticos que mostraron una mejoría de su grado de ACLF a corto plazo, deben ser indicados para el trasplante, una vez que tiene un pobre pronóstico en el caso de no transplantados, con descubrimientos de relativas bajas tasas de complicación post-TH.⁸

Los desenlaces en mortalidad para pacientes en ACLF 3 presentan variación en la literatura. La sobrevida post-TH para estos pacientes es a veces descrita como baja después del primer año del trasplante; algunos centros apuntan del 50 al 80% de sobrevida en un año.¹¹ Ya en un estudio de Vinay que comportó 3.636 pacientes transplantados en ACLF, fue demostrado beneficio importante en la sobrevida en un año para pacientes en ACLF grado 3 que lograron pasar para ACLF grado 2 sometidos a TH, especialmente en los casos de pacientes por debajo de 60 años, para los cuales la tasa de sobrevida fue estimada en el 88% en un año. Este mismo estudio fue el primero en apuntar que la recuperación de la insuficiencia circulatoria, respiratoria y neurológica tuvo el principal impacto en la mejora de la sobrevida en un año de los pacientes en ACLF 3 transplantados.¹¹ Además, él demostró que pacientes con más de 60 años presentaron una tasa de sobrevida por debajo del 75% en un año, pero que, cuando esos mismos pacientes con más de 60 años lograron mejorar su condición para ACLF 2, pasaron a tener una tasa del 82,7% en un año.¹¹

Datos de un metanálisis indicaron diferencia significativa entre la sobrevida de pacientes ACLF transplantados y no transplantados: respectivamente, 85,3% × 28,2% en un año.¹² El predictor más importante en la sobrevida de los pacientes en ACLF fue claramente apuntado como el grado de ACLF: mientras mayor sea el número de insuficiencia de órganos, peor es el desenlace, siendo la insuficiencia ventilatoria el principal predictor negativo apuntado en este estudio.¹² Este metanálisis también reveló que el atraso en el trasplante, la edad del receptor, la calidad del injerto y la necesidad de ventilación mecánica antes del trasplante fueron asociados a peores resultados. Constató también que el tiempo de internación hospitalaria y en la UTI, así como el consumo de insumos hospitalarios, fue mayor en los pacientes en ACLF transplantados cuando son comparados a los sin ACLF transplantados.¹²

Otra consideración importante es que los pacientes en ACLF con pérdida de función renal no siempre la recuperan, con un estudio mostrando pérdida media permanente de la tasa de filtración glomerular de 10 mL/min/1,73 m² más que los pacientes no ACLF después de un año de TH. Demostró también que la pérdida de la función ocasionada por necrosis tubular aguda sería potenciada por los factores pro-inflamatorios del estado de ACLF y que la no recuperación de la función renal después de tres meses del TH parece ser el mayor predictor de la pérdida a largo plazo.¹³

La sobrevida a largo plazo (cinco años) después del TH en pacientes en ACLF fue apuntada como del 67,7% para pacientes en ACLF 3 y del 75 al 79% en pacientes en ACLF 1 o 2, y la causa de muerte más recurrente de los pacientes en ACLF fue relacionada a las infecciones. Para pacientes no ACLF, infecciones y malignidad fueron las principales causas. Para elegibilidad de los pacientes al trasplante, la literatura sugiere que se acepte un mínimo de sobrevida estimada en 50% para cinco años.¹⁴ Incluso para pacientes en ACLF 3, el estudio indicó sobrevida en cinco años del 67,7%, hablando a favor de la indicación del procedimiento también para estos pacientes.

La utilización de los valores de la escala de MELD (y MELD-Na) para prioridad del paciente en lista se asocia a pacientes muy críticos, posiblemente ya fuera de la ventana ideal para el trasplante. Es necesario reflexionar sobre una nueva clasificación en

vistas de priorizar pacientes en ACLF para aprovechar el momento más oportuno para el transplante, evitando la progresión del cuadro, cuando a veces el paciente se torna muy grave para el procedimiento.

El score MELD-Na, inicialmente sin evaluación del nivel de sodio (MELD), fue propuesto en el 2000 para la evaluación del pronóstico de los pacientes sometidos a *shunt* intrahepático portosistémico transyugular. En el 2002 fue ampliamente adoptado para ordenar la lista de pacientes en espera para TH. El score MELD presentó el beneficio de que, una vez que evalúa características bioquímicas, no puede ser fácilmente manipulado o dependiente de la calibración del evaluador, como era con el modelo Child-Pugh, cuyos parámetros como ascitis y encefalopatía no presentaban precisión en su medición.

Como crítica al modelo MELD o MELD-Na para ordenar la fila de espera por el injerto, la puntuación de algunos pacientes por ese modelo puede no reflejar la gravedad de pacientes en ACLF, como en el caso de los encefalopatas, sarcopénicos, aquellos con ascitis refractaria, con colangitis esclerosante primaria, síndrome hepatopulmonar y carcinoma hepatocelular (CHC) (a pesar de que los casos de CHC son beneficiados por modificaciones en la puntuación). Se puede afirmar que pacientes en ACLF presentan características distintas y que ni siempre exhiben puntuación compatible con su *status* de gravedad. Tampoco son contempladas importantes funciones, como sistema circulatorio, respiratorio, edad y conteo de glóbulos blancos, factores relevantes que impactan en el pronóstico del ACLF.⁵

Además de esto, un estudio de cohorte conducido en los Estados Unidos también observó que el score MELD-Na no fue capaz de predecir el riesgo de fallecimiento en 90 días de los pacientes en ACLF,¹⁵ y solo una pequeña parte de estos pacientes logró puntuar lo suficiente para recibir una oferta de órgano, a pesar de la alta tasa de mortalidad, quedando en desventaja en la lista de espera. Esta incapacidad del score MELD-Na de evaluar a los pacientes en ACLF quedó más evidente entre los pacientes con grado I que aquellos con grado 2 o 3; solamente una minoría de los pacientes logró puntuar lo suficiente para recibir una oferta de hígado. Incluso así, para todos los pacientes en ACLF, la puntuación MELD-Na fue el principal factor en la consideración del TH para los pacientes. Muchos de ellos no llegan a puntuar lo suficiente para tener esa posibilidad terapéutica contemplada.¹⁵

En la cohorte de este estudio, a pesar de que la media de puntuación de los pacientes en ACLF haya sido mayor que la de los no ACLF (26 × 15, respectivamente), las tasas de defunción en 90 días fueron del 21% para los pacientes no ACLF y del 40% para los pacientes en ACLF, quedando subestimadas por el MELD-Na en estos últimos. Treinta y cinco por ciento de los pacientes en ACLF que fueron a TH presentaban media de puntuación MELD-Na mayor que la media de puntos de los pacientes no ACLF (sin embargo, cuando pacientes en ACLF presentaron MELD-Na > o igual a 35, esa proporción disminuyó para 9,1%, una vez que los pacientes fueron beneficiados por el Share-35, resolución que prioriza pacientes en tal puntuación). Además, del total de pacientes en ACLF estudiados, solamente el 5% fue considerado para transplante hepático y menos del 1% llegó a ser listado.¹⁵

Como fue citado, la mortalidad de los pacientes en ACLF 3 en la lista de espera para transplante es mayor, incluso entre aquellos con menor MELD-Na. La literatura sugiere que pacientes en ACLF 3 pueden presentar mortalidad semejante a la de los pacientes en insuficiencia hepática aguda.¹⁵ Para estos, transplante hepático realizado en un intervalo de tiempo menor que 30 días después de la inclusión en la lista fue asociado a la menor mortalidad, con tasas de sobrevida descritas en hasta 80% en un año. Un estudio de Sundaram *et al.* del 2019 apuntó que la mortalidad en la lista de espera para el transplante es mayor para los pacientes en ACLF grado 2 o 3 con MELD < 25 que para los sin ACLF y con MELD > o igual a 35.¹⁰ Cabe recordar aquí que el estado de inflamación sistémica no es contemplado por el score MELD (o MELD-Na), a pesar de, como ya fue mencionado, especialmente el aumento de las citocinas circulantes se correlaciona fuertemente con la evolución desfavorable en el ACLF.¹⁵

En este mismo artículo, el principal factor asociado a la mortalidad post-TH o retirada de lista de los pacientes en ACLF 3 fue la necesidad de ventilación mecánica, además del uso de hígado marginal (*donor risk index* – DRI > o igual a 1,7), que también disminuyó la sobrevida después del primer año del transplante. El análisis de los pacientes en ACLF 2 asoció insuficiencia neurológica y renal a la retirada de lista o defunción en la espera y en la mortalidad en el primer año después del transplante, en este caso también con utilización de ventilación mecánica.¹⁵

Pensando en estas incertidumbres, un interesante estudio conducido con pacientes registrados en Unos en el 2021¹⁶ intentó desarrollar una cadena de Markov para maximizar la sobrevida de pacientes en ACLF listados en los primeros siete días. Para ello, dividió 5.851 pacientes en seis grupos (menores o mayores de 60 años, número de órganos en insuficiencia – 3 × 4-6 –, insuficiencia hepática o extrahepática), consideró tiempo de espera en lista y comparó desenlace de sobrevida en un año con respecto al recibimiento precoz del órgano y a la calidad del injerto (DRI < o igual a 1,7 = óptimo; o DRI > o igual a 1,7 = hígado marginal). Para la decisión del mejor momento para aceptar la oferta del injerto, fueron tenidos en cuenta riesgo de fallecimiento sin el transplante, sobrevida post-TH e incertidumbre de la calidad de injertos ofrecidos posteriormente. El estudio encontró que, para todos los pacientes, considerando los siete primeros días en la lista de espera, la precocidad en el transplante fue el principal factor a impactar positivamente en la sobrevida, de manera especial para pacientes con > igual de 60 años y en aquellos con 4-6 insuficiencia de órganos (entre estos, en cualquier edad). También por los resultados del estudio, aunque con injerto marginal, el atraso en el transplante torna peores las oportunidades de sobrevida del paciente en ACLF 3, dado el alto riesgo de mortalidad día tras día en la lista de espera. Este estudio también sugiere que esperar para la mejoría de la insuficiencia de un sistema para realizar el transplante sea poco benéfico, una vez que las probabilidades de recuperación son bajas en estos pacientes.¹⁵

La mortalidad de los pacientes en ACLF en la lista de espera varía mucho entre países del mundo, incluso en el mismo continente. Un estudio en 20 centros de TH de Europa apuntó una mortalidad del 7,6% en España contra el 28% en los Países Bajos, por ejemplo.¹⁷ Los principales factores apuntados como relacionados al aumento de la mortalidad después del trasplante fueron nivel sérico de lactato > 4 mmol/L, necesidad de terapia de sustitución renal e infección por gérmenes multiresistentes como condiciones en la lista de espera. La presencia de infección por germen multiresistente también fue asociada a las condiciones más graves antes del trasplante, generalmente en pacientes en ACLF 3, en terapia de sustitución renal o en UTI.¹⁷

Este mismo estudio mostró otras divergencias importantes sobre la práctica del trasplante para pacientes en ACLF, con diferencias significativas en las tasas de pacientes en ACLF que acaban siendo llevados para trasplante, posiblemente relacionadas a la diferencia de acceso al TH a lo largo de las regiones, pero que la tasa de sobrevida de los pacientes en ACLF llevados al trasplante después de un año fue superior al 80% y que el 25% de los pacientes fallecieron en la lista de espera. Los autores llaman la atención para la necesidad de equipararse la oferta de órganos para los pacientes en ACLF 2 y 3 con otros parámetros que no sean solamente la puntuación MELD. También fue apuntado que la diferencia en la proporción de pacientes en ACLF que son llevados al TH no se explica solamente por la oferta de órganos, una vez que algunos países con menos ofertas lograron llevar más pacientes al procedimiento.

Parece haber mayor asociación entre la percepción de los equipos sobre los desenlaces del TH en los pacientes ACLF y la forma como esos pacientes compiten en la lista de espera por la oferta con otros pacientes. En el estudio, la media de días en la fila de espera para el TH de los pacientes en ACLF fue, respectivamente, de 20, ocho y cinco días para los pacientes en ACLF grados 1, 2 y 3, y el fallecimiento de los pacientes que no fueron a TH ocurrió como promedio en el séptimo día, lo que permitió a los autores afirmar que en estos pacientes más graves, posiblemente el fallecimiento se haya relacionado a la ausencia del trasplante.¹⁷ En vistas de mejores desenlaces, se deben considerar en la ubicación del órgano destinado al paciente en ACLF: edad del paciente donador, tiempo de isquemia fría y logística del trasplante.

Heise *et al.*¹⁸ publicaron un artículo en 2018 sugiriendo un algoritmo para la toma de decisión en el tratamiento de pacientes en ACLF, según el cual una reevaluación diaria entre los días 3 y 7 de la evolución del cuadro guiaría la decisión de trasplantar o no el paciente: si el paciente presenta mortalidad estimada por el CLIF-C mayor que el 80%, probablemente el listado al TH puede no ser una elección razonable.

Un informe de Unos mostró que, específicamente en los pacientes de ACLF grado 3, la sobrevida post-TH cuando el procedimiento ocurrió en menos de 30 días del diagnóstico fue del 82% y, cuando ocurrió después de esto, fue del 79%. Por otro lado, estudios han mostrado que la recuperación o mejoría de la función de un órgano antes del TH también mejora los desenlaces de sobrevida. Uno de ellos, evaluando a pacientes después de un año de TH, evidenció que los pacientes que pasaron de ACLF 3 para ACLF 2 antes del procedimiento tuvieron tasa de sobrevida del 88%, mientras los que permanecieron en ACLF 3 en el trasplante tuvieron tasas del 82%.⁵ Desgraciadamente, en el estudio, menos del 25% de los pacientes listados en ACLF 3 lograron pasar para ACLF 2.

Revisando la literatura, se nota una tendencia cada vez mayor de la opinión favorable al TH para pacientes en ACLF 3, no obstante, la discrepancia entre resultados de desenlace de sobrevida en un año en estos pacientes apunta la necesidad de mayor conocimiento para identificar cuáles pacientes de hecho serán beneficiados por el procedimiento y cuáles presentan un pronóstico pobre y que, a pesar del trasplante, invariablemente evolucionarán para defunción.

Buscando la identificación de los pacientes en ACLF 3 con beneficio en TH, un estudio conducido en Europa propuso el score Transplantation for ACLF-3 Model (TAM), una herramienta susceptible de aplicación en la cama del paciente. Desarrollado por el análisis de desenlaces de pacientes ya trasplantados, TAM considera los principales factores pronósticos identificados en el estudio Liver Transplantation for Critically Ill Cirrhotic Patients¹⁹ en la mortalidad en un año post-TH en pacientes ACLF 3: edad del receptor ≥ 53 años, nivel sérico de lactato ≥ 4 mmol/L, ventilación mecánica con $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mmHg y conteo de leucocitos ≤ 10 G/L. La presencia de tres o cuatro factores negativos hablaría contra la indicación del TH, una vez que el desenlace de sobrevida encontrado en la población del estudio fue del 9,1% en un año. En contrapartida, pacientes con 0-1 factor de riesgo tuvieron sobrevida del 84,5% después de un año del TH.¹⁹

En un estudio conducido recientemente en Francia²⁰ fueron identificados los siguientes predictores de mortalidad post-TH en 90 días: edad, diagnóstico en el momento del listado (*end-stage liver disease* o hepatocarcinoma), infección en el mes precedente al trasplante, presencia de ACLF en el momento del trasplante y género del donador (peores resultados con donadores del sexo femenino). Pacientes en ACLF se mostraron con 5,78 veces más oportunidades de evolucionar para fallecimiento en 90 días post-TH, siendo la condición de mayor impacto. Los mejores resultados se mostraron en los pacientes en insuficiencia hepática aguda. Edad mayor o igual a 57,2 años fue asociada a un peor desenlace.²⁰

Evaluando las características que se asociaron a la realización del TH, un estudio apuntó que los valores de MELD-Na y del nivel sérico de lactato fueron los factores predictivos considerados para el procedimiento. Niveles séricos altos del lactato se asociaron a la no realización del trasplante, reflejando la gravedad de los pacientes.²¹ Este mismo estudio apuntó que la incidencia de complicaciones, costos y permanencia de UTI, así como necesidad de reintervenciones, intubación orotraqueal (IOT) y TSR-terapia de sustitución renal (TSR), fueron más frecuentes entre los pacientes en ACLF 3 que entre los en ACLF 1 y 2.

Teniéndose en cuenta la necesidad de un score más adecuado para guiar la ubicación de órganos para pacientes en ACLF, está siendo conducido un proyecto piloto en el Reino Unido y más recientemente en España y Argentina (el estudio Oportunidad) en el cual pacientes en ACLF 2 y 3 son listados para transplante separadamente, y las ofertas de órganos son priorizadas a ellos. El proyecto es una colaboración entre European Foundation for Chronic Liver Failure (EFCFLF), European Liver and Intestinal Transplant Association (ELITA) e International Liver Transplantation Society (ILTS), siendo tendencia que el proyecto pase a ser adoptado en otros países.

Posibles contraindicaciones al LT en ACLF

Por causa de la escasez de oferta de órganos, se puede considerar el TH cuando la calidad de vida del paciente se torna peor después del transplante, dado el consenso de que la sobrevida esperada después de LT debe ser de al menos 50% en cinco años.⁵

En el estudio de Trebicka *et al.*,⁵ fue colocado el cuestionamiento sobre la contraindicación de TH en el alcoholismo activo, una vez que el principal factor asociado al desencadenamiento del ACLF en el Occidente es el alcoholismo. Muchos países consideran la necesidad de abstinencia de alcohol por seis meses para indicación de TH, no obstante, en pacientes seleccionados, fueron citadas tasas de mejoría en la sobrevida del 77 al 97% de estos pacientes, y solamente 10-13% de estos pacientes retornaron al alcoholismo para niveles perjudiciales después de ser transplantados, incluso sin la abstinencia previa deseada previamente al procedimiento.⁵

Sepsis, fungemia o infección bacteriana representan una contraindicación al TH, ya que el propio procedimiento quirúrgico y la inmunosupresión inducida empeoran la condición, pero, una vez controladas, debe ser indicado el TH. Es excepción a la contraindicación en la vigencia de infecciones la presencia de colangitis en la colangitis esclerosante primaria.⁵

Infección por virus de la inmunodeficiencia humana no tratada también contraindica el transplante, así como algunos casos de insuficiencia respiratoria, principalmente si PaO₂/FiO₂ es menor que 150. Enfermedad maligna también contraindica el transplante, y pueden ser consideradas contraindicaciones después de una detallada evaluación la presencia de cardiomiopatía, hipertensión pulmonar grave y desnutrición grave.

CONCLUSIONES

Pacientes en ACLF presentan características distintas de los demás hepatopatas. Las definiciones del síndrome varían principalmente entre países del Occidente y del Oriente y divergen con respecto al factor precipitante. Los desenlaces con o sin transplante hepático varían entre pacientes en ACLF de acuerdo con el grado de clasificación de la enfermedad.

El aumento del conocimiento y de la experiencia en la conducción de los casos ha llevado a una tendencia cada vez mayor en la concordancia de indicarse el transplante, incluso para pacientes en ACLF 3, con necesidad de un sistema de priorización en lista que anticipe la oportunidad de una oferta precoz y, por consiguiente, de mejores desenlaces.

Aun así, se sabe que en algunos casos extremadamente graves, con insuficiencia de múltiples órganos, ni siquiera el transplante hepático es capaz de revertir el desenlace para defunción. Se espera que futuros estudios logren alcanzar una definición más clara sobre cuáles pacientes presentan un real beneficio al recibir un órgano.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Contribución científica e intelectual al estudio: Cronst J, Chedid MF; **Concepción y delineamiento del artículo:** Cronst J, Chedid MF, Pinto MA; **Producción técnica:** Cronst J, Chedid MF, Prediger L, Silva RK, Arruda S; **Análisis e interpretación de los datos:** Cronst J, Chedid MF, Pinto MA; **Análisis estadístico:** Cronst J, Chedid MF, Pinto MA; **Redacción del manuscrito:** Cronst J, Chedid MF, Pinto MA; **Revisión:** Chedid MF; **Aprobación del artículo final:** Cronst J, Chedid MF, Pinto MA.

DISPONIBILIDAD DE DATOS DE INVESTIGACIÓN

No se aplica.

FINANCIAMIENTO

No se aplica.

AGRADECIMIENTOS

No se aplica.

REFERENCIAS

1. Karvellas CJ, Francoz C, Weiss E. Liver Transplantation in acute-on-chronic liver failure. *Transplantation*. 2021;105(7):1471-81. <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000003550>
2. Arroyo V, Moreau R, Jalan R, Ginès P. Acute-on-chronic liver failure: A new syndrome that will re-classify cirrhosis. *J Hepatol*. 2015;62(1 Supl.):S131-43. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.11.045>
3. 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>
4. 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(5):1038-47. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.06.012>
5. Trebicka J, Sundaram V, Moreau R, Jalan R, Arroyo V. Liver transplantation for acute-on-chronic liver failure: science or fiction? *Liver Transpl*. 2020;26(7):906-15. <https://doi.org/10.1002/lt.25788>
6. Zaccherini G, Weiss E, Moreau R. Acute-on-chronic liver failure: Definitions, pathophysiology and principles of treatment. *JHEP Rep*. 2020;3(1):100176. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100176>
7. Arroyo V, Moreau R, Kamath PS, Jalan R, Ginès P, Nevens F, et al. Acute-on-chronic liver failure in cirrhosis. *Nature*. 2016;2:16041. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.41>
8. Engelmann C, Thomsen KL, Zakeri N, Sheikh M, Agarwal B, Jalan R, et al. Validation of CLIF-C ACLF score to define a threshold for futility of intensive care support for patients with acute-on-chronic liver failure. *Cri Care*. 2018;22(1):254. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2156-0>
9. Trebicka J, Fernandez J, Papp M, Caraceni P, Laleman W, Gambino C, et al. The PREDICT study uncovers three clinical courses of acutely decompensated cirrhosis that have distinct pathophysiology. *J Hepatol*. 2020;73(4):842-54. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.06.013>
10. Sundaram V, Jalan R, Wu T, Volk ML, Asrani SK, Klein AS, et al. Factors associated with survival of patients with severe acute-on-chronic liver failure before and after liver transplantation. *Gastroenterology*. 2019;156(5):1381-91.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.007>
11. Sundaram V, Kogachi S, Wong R, Karvellas C, Fortune B, Mahmud N, et al. Effect of the clinical course of acute-on-chronic liver failure prior to liver transplantation on post-transplant survival. *J Hepatol*. 2020;72(3):481-8. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.10.013>
12. Abdallah M, Waleed M, Bell M, Nelson M, Wong R, Sundaram V, et al. Systematic review with meta-analysis: liver transplant provides survival benefit in patients with acute on chronic liver failure. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(2):222-32. <https://doi.org/10.1111/apt.15793>
13. Yazawa M, Maliakkal B, Nair S, Podila PSB, Agbim UA, Karri S, et al. Longitudinal renal function in liver transplant recipients with acute-on-chronic liver failure. *Clin Transl Gastroenterol*. 2020;11(6):e00185. <https://doi.org/10.14309/ctg.000000000000185>
14. Sundaram V, Mahmud N, Perricone G, Katarey D, Wong RJ, Karvellas CJ, et al. Longterm outcomes of patients undergoing liver transplantation for acute-on-chronic liver failure. *Liver Transpl*. 2020;26(12):1594-602. <https://doi.org/10.1002/lt.25831>
15. Hernaez R, Liu Y, Kramer JR, Rana A, El-Serag HB, Kanwal F. Model for end-stage liver disease-sodium underestimates 90-day mortality risk in patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol*. 2020;73(6):1425-33. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.06.005>
16. Zhang S, Suen S-C, Gong CL, Pham J, Trebicka J, Duvoux C, et al. Early transplantation maximizes survival in severe acute-on-chronic liver failure: Results of a Markov decision process model. *JHEP Rep*. 2021;3(6):100367. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2021.100367>
17. 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(3):610-22. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.03.030>
18. Heise M, Weiler N, Iken S, Welker M-W, 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;34:291-4. <https://doi.org/10.1159/000492137>
19. Artzner T, Legeai C, Antoine C, Jasseron C, Michard B, Faitot F, et al. Liver transplantation for critically ill cirrhotic patients: results from the French transplant registry. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2022;46(6):101817. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2021.101817>
20. Levesque E, Winter A, Noorah Z, Daurès J-P, Landais P, Feray C, et al. Impact of acute-on-chronic liver failure on 90-day mortality following a first liver transplantation. *Liver Int*. 2017;37(5):684-93. <https://doi.org/10.1111/liv.13355>
21. Goussous N, Xie W, Zhang T, Malik S, Alvarez-Casas J, Gray SH, et al. Acute on chronic liver failure: factors associated with transplantation. *Transplant Direct*. 2021;7(12):e788. <https://doi.org/10.1097/txd.0000000000001245>
22. Jalan R, Arroyo V. Organ allocation for patients with acute-on-chronic liver failure: Time to look beyond MELD-sodium? *J Hepatol*. 2020;73(6):1316-8. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.06.030>