

5^o CURSO PARA RESIDENTES

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO
DE LAS ENFERMEDADES HEPÁTICAS

DIRECTOR JAUME BOSCH GENOVER



Fracaso hepático agudo sobre crónico

Barcelona, 30 de octubre de 2015



Hospital General Universitario
Gregorio Marañón



Centro de Investigación
Biotecnológica en Red
Enfermedades Hepáticas
y Digestivas



¿Por qué surge el concepto?

Hay diferentes formas de descompensarse

- Descompensación aguda: 70% de los pacientes ingresados con cirrosis.
 - Desarrollo agudo de ascitis, hemorragia, EH, infección bacteriana: empeoramiento de la supervivencia (<3 años)
- Descompensación aguda con:
 - Fracaso de órganos
 - Alta mortalidad
 - Potencial de reversibilidad

Más de un millón de ingresos anuales de cirrosis en UCI en USA
18 % ACLF

Definición de trabajo

Pathophysiological changes

Inflammation
and immune dysfunction

Oxidative stress

Hemodynamic changes

Stable clinical condition

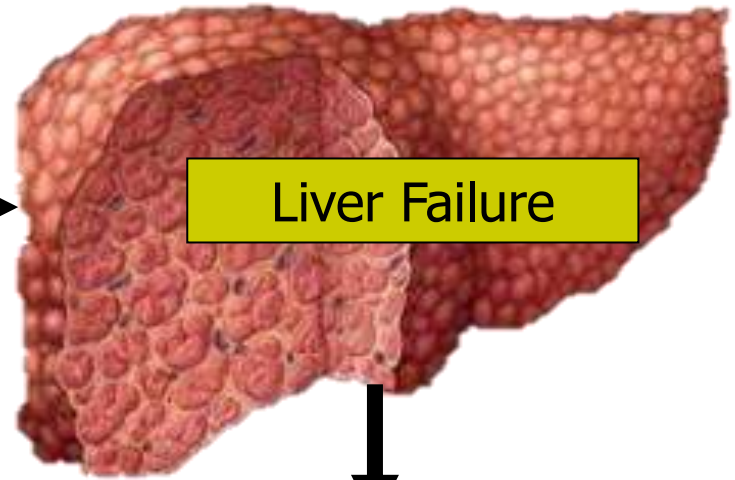
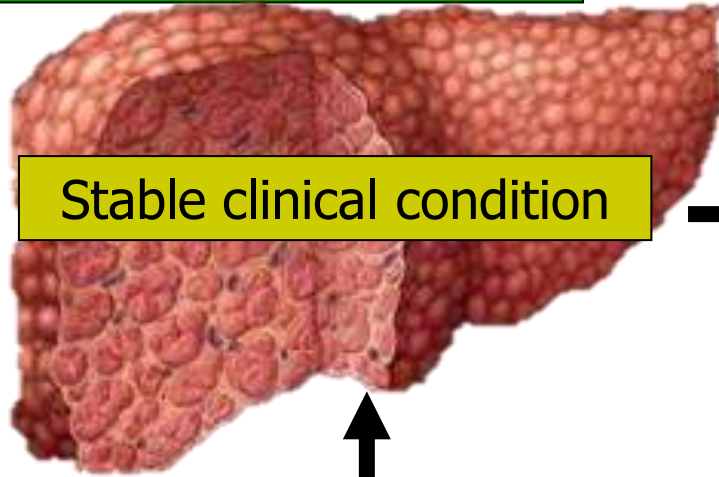
Liver Failure

Sepsis Alcohol
Bleeding DILI

Circulatory failure
HRS
Encephalopathy

Precipitating event

MOF and death



Agenda

- Definición actual de ACLF
 - Canonic study
- Características clínicas
- Aspectos patogénicos
- Pronóstico
- Tratamiento
 - Trasplante
 - Futilidad

¿Desde cuando “existe” este concepto?

NCBI Resources How To Sign in to NCBI

MeSH MeSH acute on chronic liver failure Search

Create alert Limits Advanced Help

Full

Send to

PubMed Search Builder

Acute-On-Chronic Liver Failure

Sudden liver failure in the presence of underlying compensated chronic LIVER DISEASE (e.g., LIVER CIRRHOSIS; HEPATITIS; and liver injury and failure) due to a precipitating acute hepatic insult.

Year introduced: 2015

NCBI Resources How To Sign in to NCBI

PubMed.gov US National Library of Medicine National Institutes of Health

PubMed "Acute-On-Chronic Liver Failure"[Mesh] Search

Create RSS Create alert Advanced Help

Article types
Clinical Trial
Review
Customize ...

Summary 20 per page Sort by Most Recent

Send to Filters: Manage Filters

Search results

Items: 1 to 20 of 69

<< First < Prev Page 1 of 4 Next > Last >>

New feature

Try the new Display Settings option -
Sort by Relevance

Text availability
Abstract
Free full text

ACUTE-ON CHRONIC LIVER FAILURE

CANONIC Study

- 1.- Paciente cirrótico que desarrolla una descompensación aguda
- 2.- Fracaso de al menos 1 órgano
- 3.- Mortalidad elevada ($> 15\%$)

Definición de fracaso de órganos en ACLF

Órgano/Sistema	0	1	2	3	4
Hígado (bilirrubina, mg/dL)	<1.2	1.2-2	2-6	6-12	>12
Riñón (creatinina, mg/dL)	<1.2	1.2-2	2-3.5	3.5-5 ó diálisis	>5
Cerebro (EH, West Haven)	No	I	II	III	IV
Coagulación (INR)	<1.1	1.1-1.25	1.25-1.5	1.5-2.5	>2.5/ <20.000 plaq
Circulación (PAM, mmHg)	>70	<70	Dopamina<5/ dobutamina o terlipresina	Dopa>5/ Ad <0.1/ Nad<0.1	Dopa>15/ A>0.1/ Nad>0.1
Pulmón					
PaO2/FiO2	>400	300-400	200-300	100-200	<100
SpO2/FiO2	>512	357-512	214-357	89-214	<89

SURVIVAL IN INFECTION-RELATED ACUTE-ON-CHRONIC LIVER FAILURE IS DEFINED BY EXTRA-HEPATIC ORGAN FAILURES

Table 2. Crude Survival Rates With Individual Organ Failures

Organ Failure	% Survival for 30 Days With This Organ Failure	% Survival for 30 Days Without This Organ Failure	P Value Compared to Those Without That Specific Failure
HE*	184/255 (72.2%)	186/198 (94.1%)	<0.0001
Shock	34/81 (41.9%)	332/367 (90.4%)	<0.0001
Renal replacement therapy	46/68 (67.6%)	322/383 (84.1%)	0.002
Mechanical ventilation	28/44 (38.9%)	338/378 (89.4%)	<0.0001
Any one of the above	74/196 (72.6%)	159/166 (95.7%)	<0.0001
Two of the above	56/109 (51.3%)	299/327 (91.4%)	<0.0001

*HE: grade III/IV hepatic encephalopathy.

Diagnóstico y gradación del ACLF

	Pacientes (N=1287)	Muerte a los 28 días	Grado
Sin fracaso de órganos	879 (68.3%)	39/879 (4.4%)	} → No ACLF
Fracaso de un órgano (no riñón) Creatinina <1.5 mg/dl, no EH	128 (9.9%)	8/128 (6.3%)	
Fracaso renal aislado	86 (6.68%)	16/86 (18.6%)	} → ACLF-1
Fracaso de un órgano (no riñón) Creatinina 1.5-1.9 mg/dL y/o EH grado I-II.	54 (4.1%)	15/54 (27.7%)	
2 Fracaso de órganos	97 (7.5%)	31/97 (32.0%)	} → ACLF-2
3 Fracaso de órganos	25 (1.9%)	17/25 (68.0%)	} → ACLF-3
4-6 Fracaso de órganos	18 (1,4%)	12/18 (88.9%)	

Características clínicas de los pacientes con ACLF

- **Prevalencia de ACLF:**
 - 415/1343: (32%; 22% al ingreso; 10% durante la hospitalización)
- **Distribución de gravedad:**
 - ACLF-1: 51%; ACLF-2: 35%; ACLF-3: 14%
- **Edad :**
 - 56 años
- **Etiología de la cirrosis:**
 - alcohólica 56%, hepatitis C 15%, alcohol + hepatitis C 9%

Características clínicas de los pacientes con ACLF

•Intervalo desde la primera descompensación:

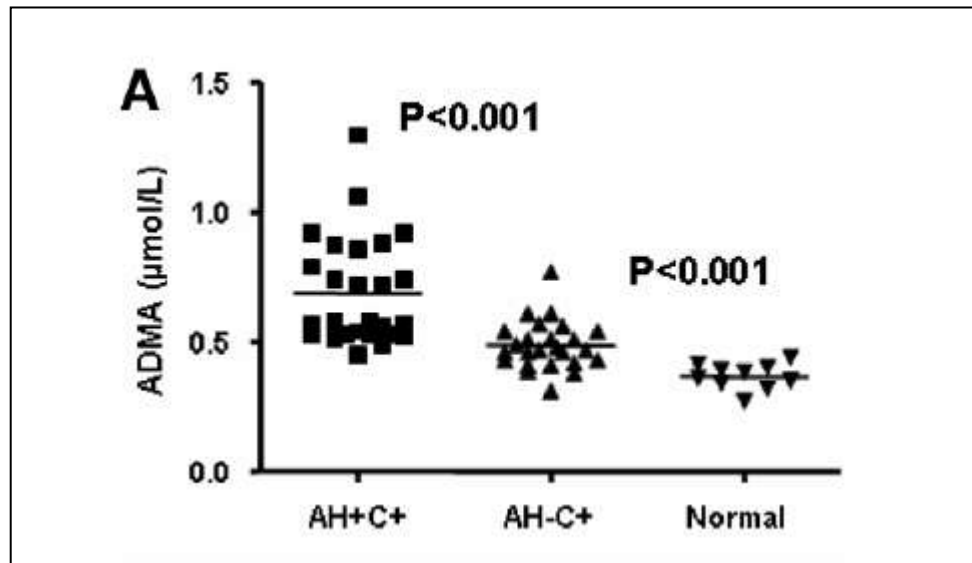
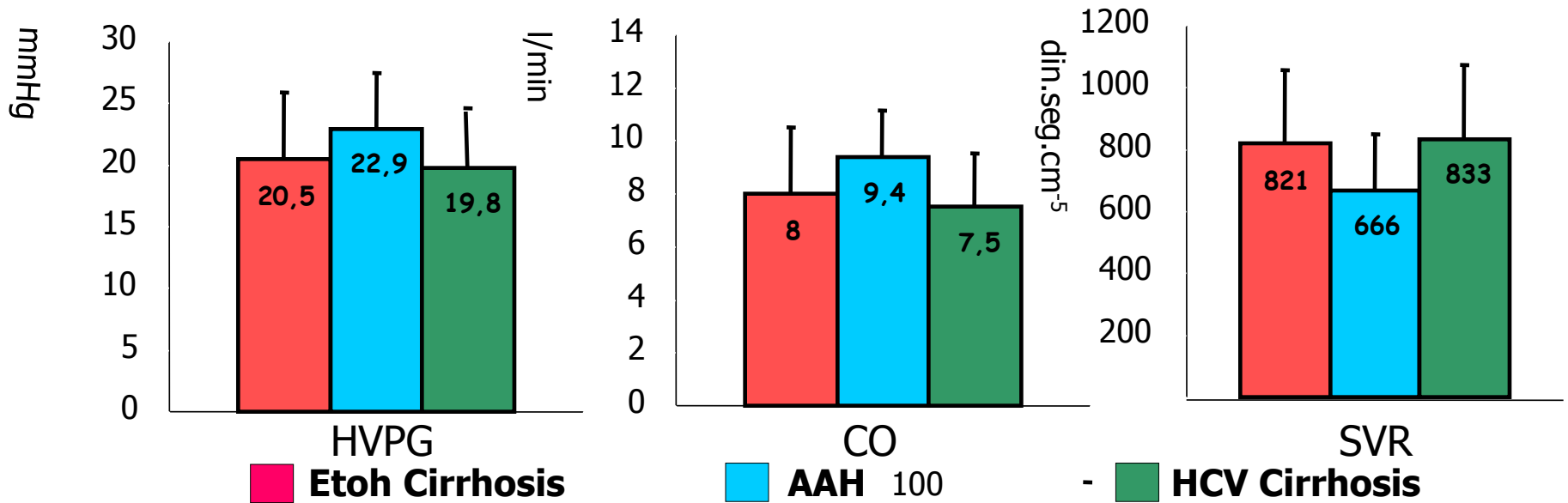
- Sin descompensación previa 26.5%; <3 meses 15.5%

•Eventos precipitantes*:

- Infección bacteriana 31%, Ingesta excesiva de alcohol 23%, otros 8%; Sin factor desencadenante (45.6%)

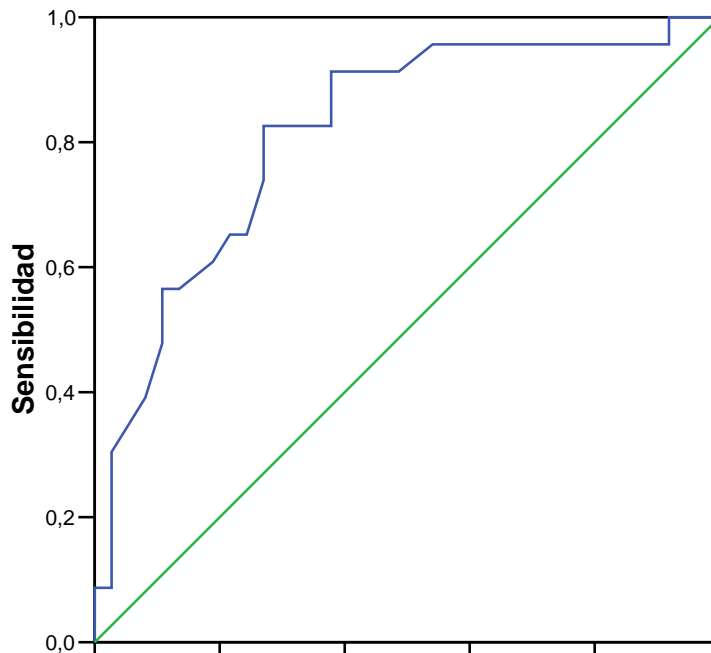
*La hemorragia digestiva fue menos frecuente en pacientes con ACLF

¿Es distinta la hemodinámica en ACLF?



Influencia pronóstica del GPVH en la Hepatitis Aguda Alcohólica

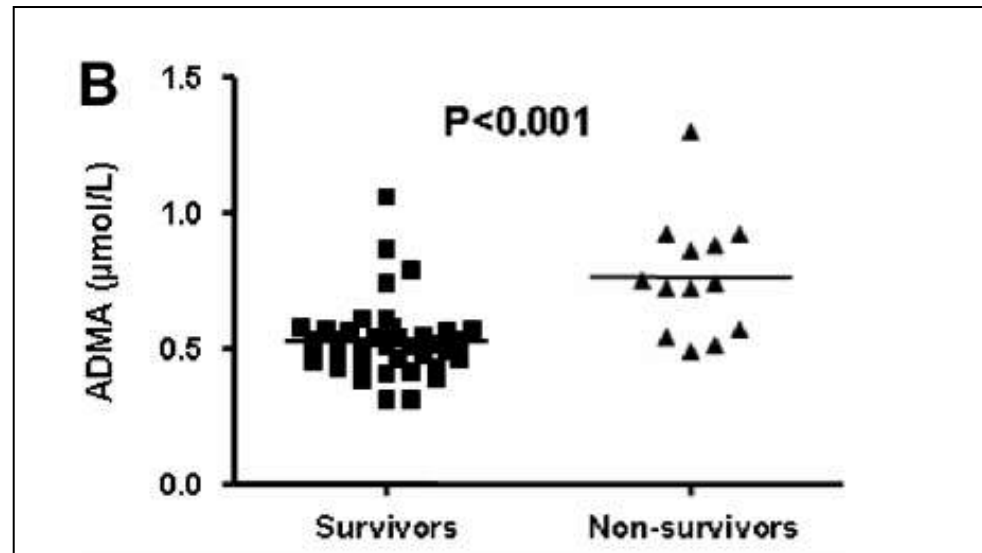
GPVH frente a mortalidad hospitalaria



Variable OR (IC 95%)

GPVH > 22	6.7 (1.1-39.9)
MELD > 25	7.4 (1.4-39.9)
E. Hepática	9.4 (1.4-64.8)
Edad > 45	4.3 (0.8-24.6)

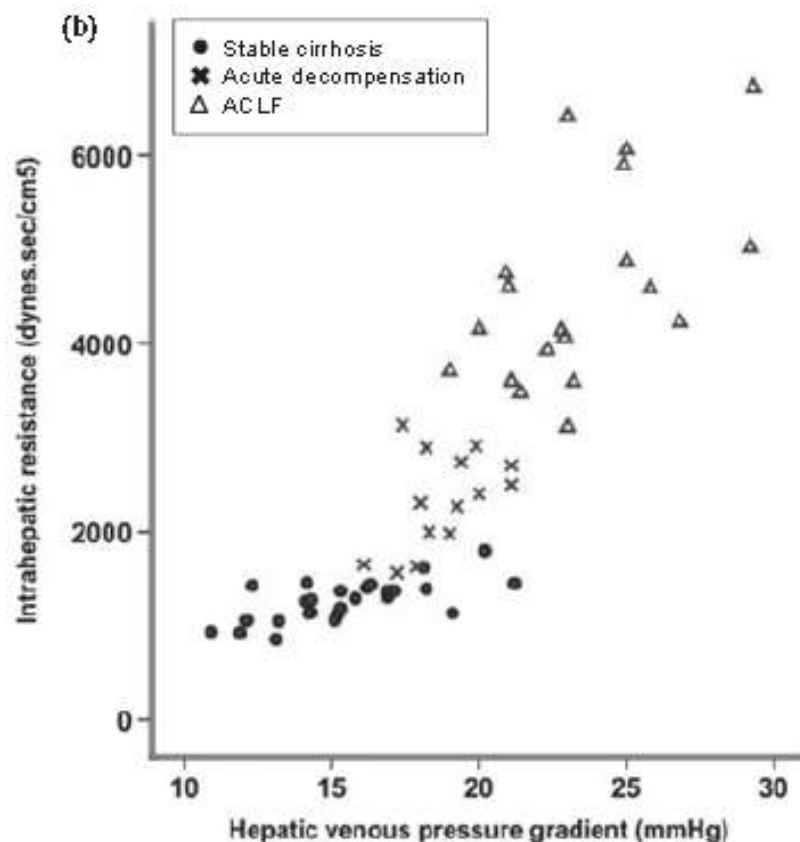
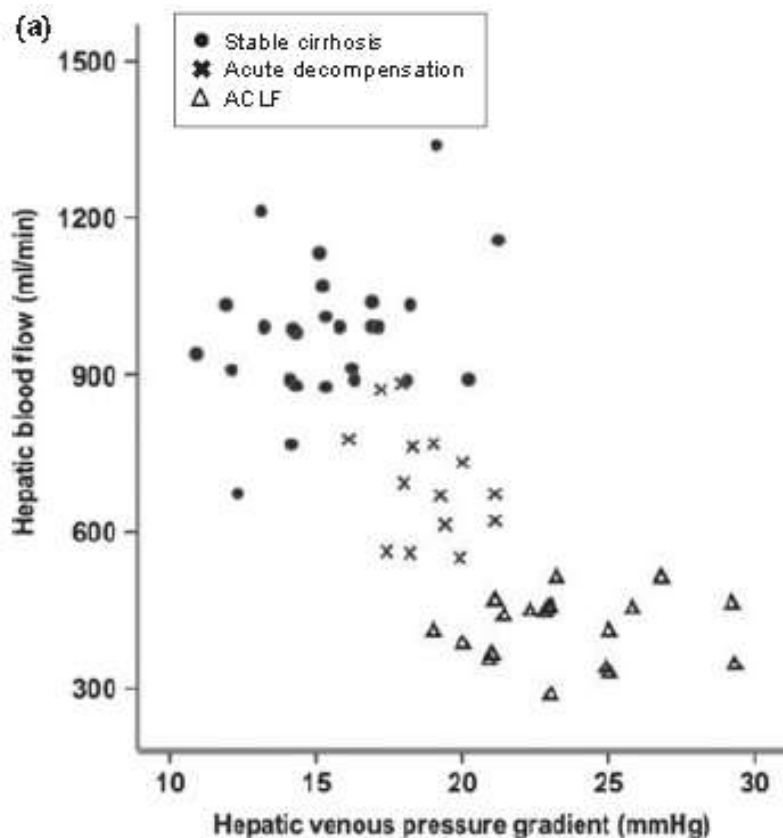
Rincón et al. APT 2007



Mookerjee et al. Hepatology 2007

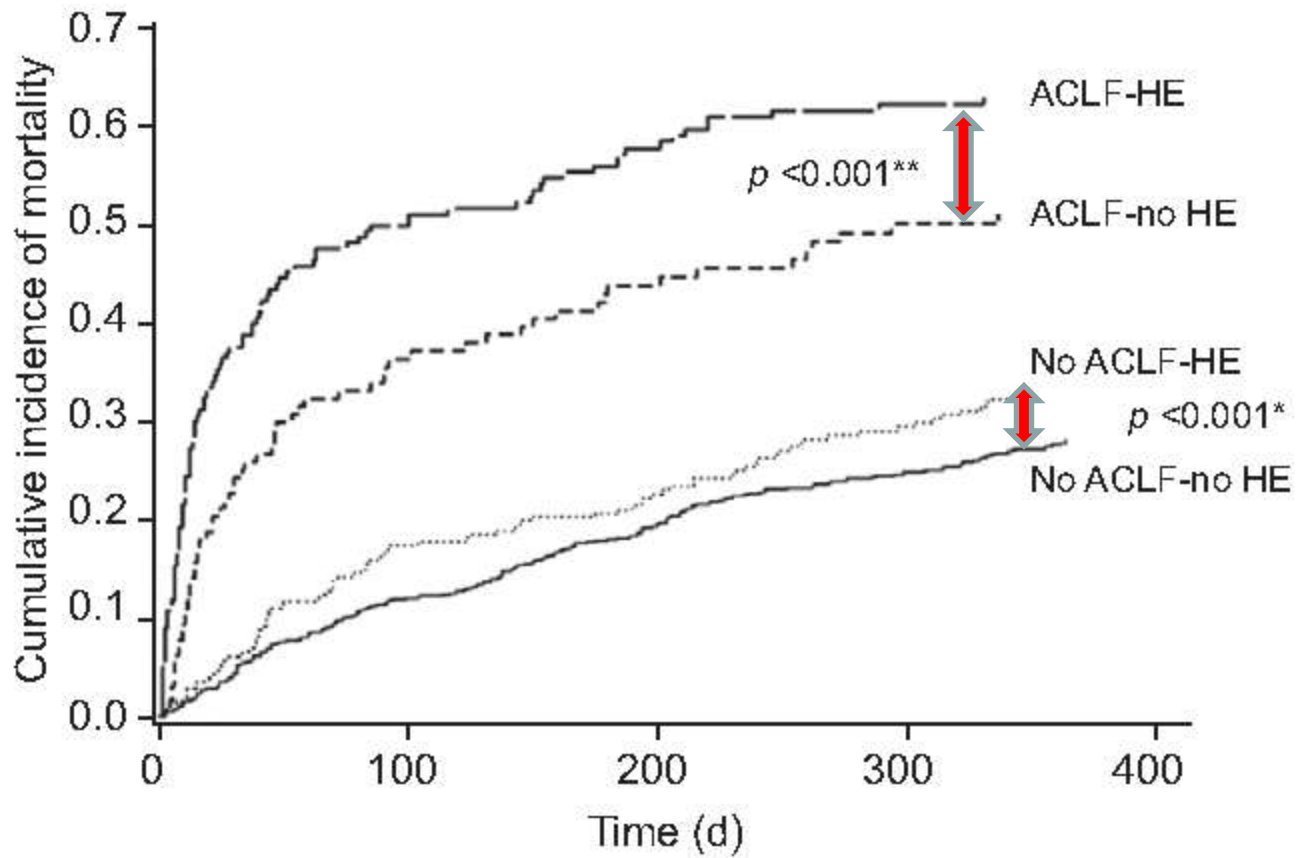
Original Article

Systemic inflammation is associated with increased intrahepatic resistance and mortality in alcohol-related acute-on-chronic liver failure



¿Es distinta la EH de la cirrosis descompensada de la EH del ACLF?

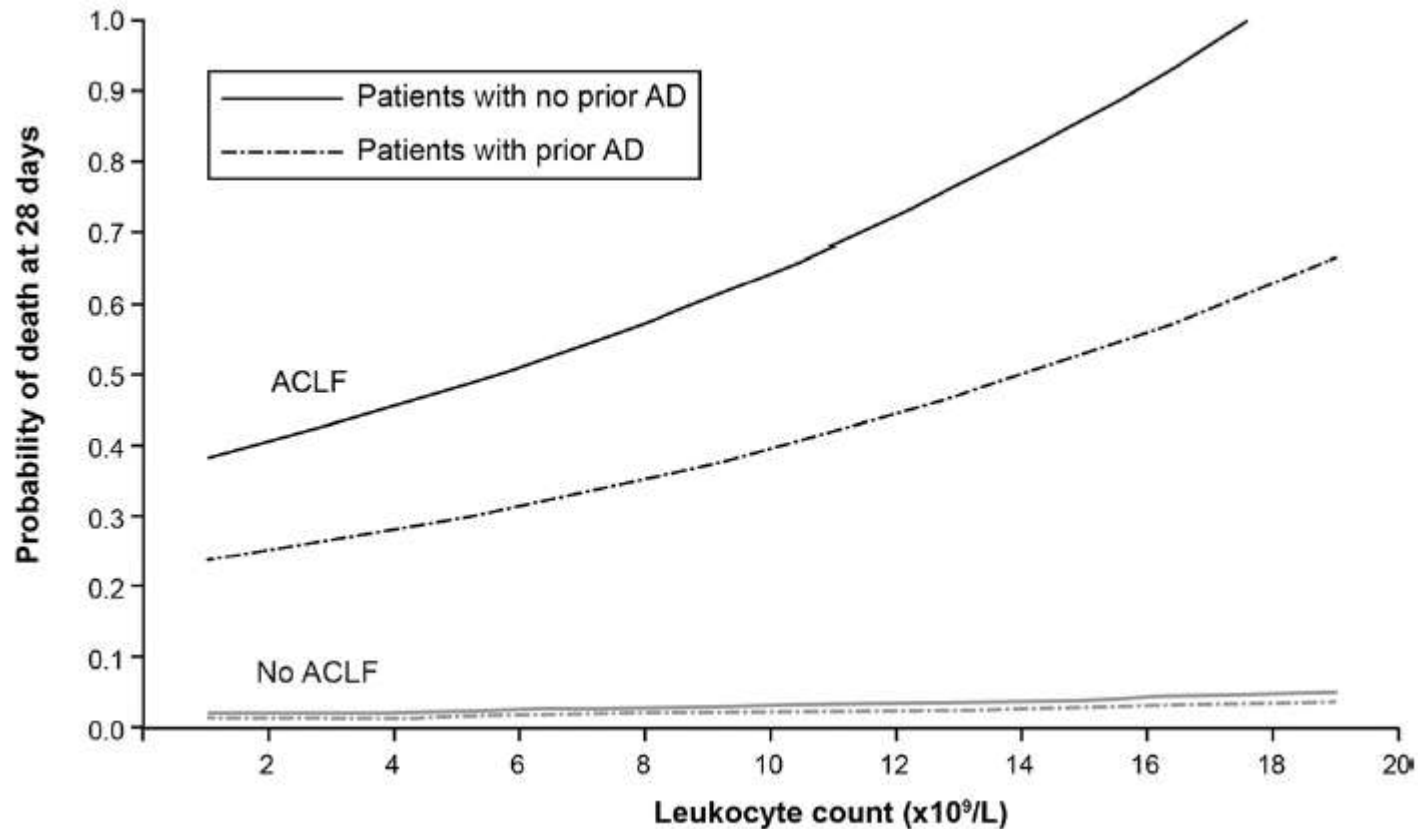
EH aislada	EH asociada a ACLF
Edad avanzada	Pacientes jóvenes
No ingesta enólica relevante	Alcohólicos/infección bacteriana
Poco deterioro de la función hepática	Enolismo activo Hiponatremia dilucional
Uso crónico de diuréticos	Respuesta inflamatoria exagerada
Ausencia de reacción inflamatoria	
Baja prevalencia de fracaso de órganos	Fracaso de órganos
Buen pronóstico	Muy mal pronóstico



Agenda

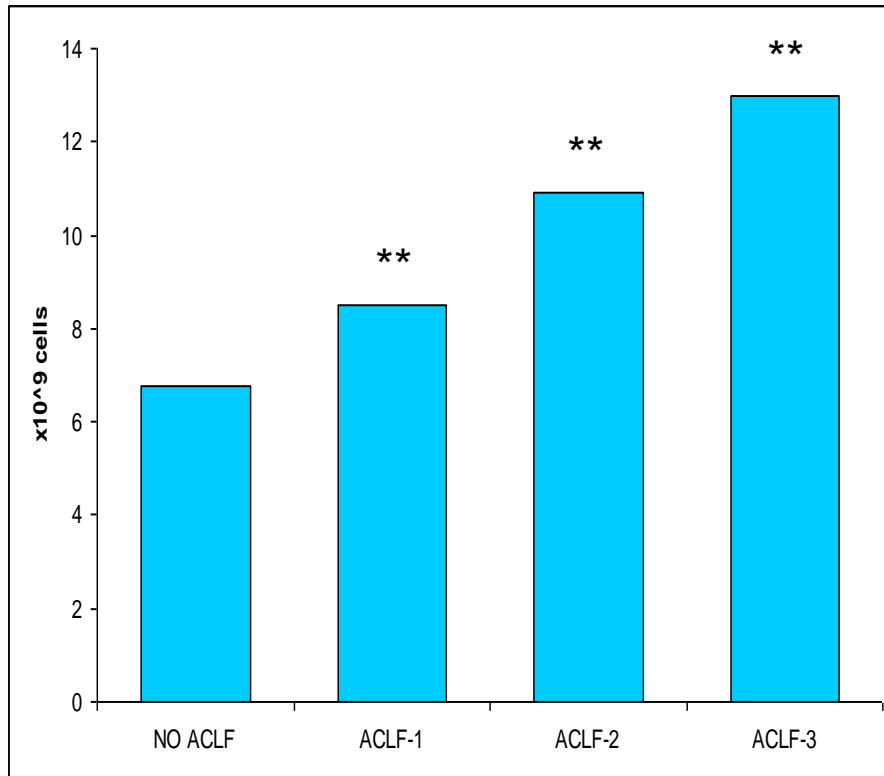
- Definición actual de ACLF
 - Canonic study
- Características clínicas
- Aspectos patogénicos
- Pronóstico
- Tratamiento
 - Trasplante
 - Futilidad

La ausencia de descompensación previa se asocia a una mayor mortalidad

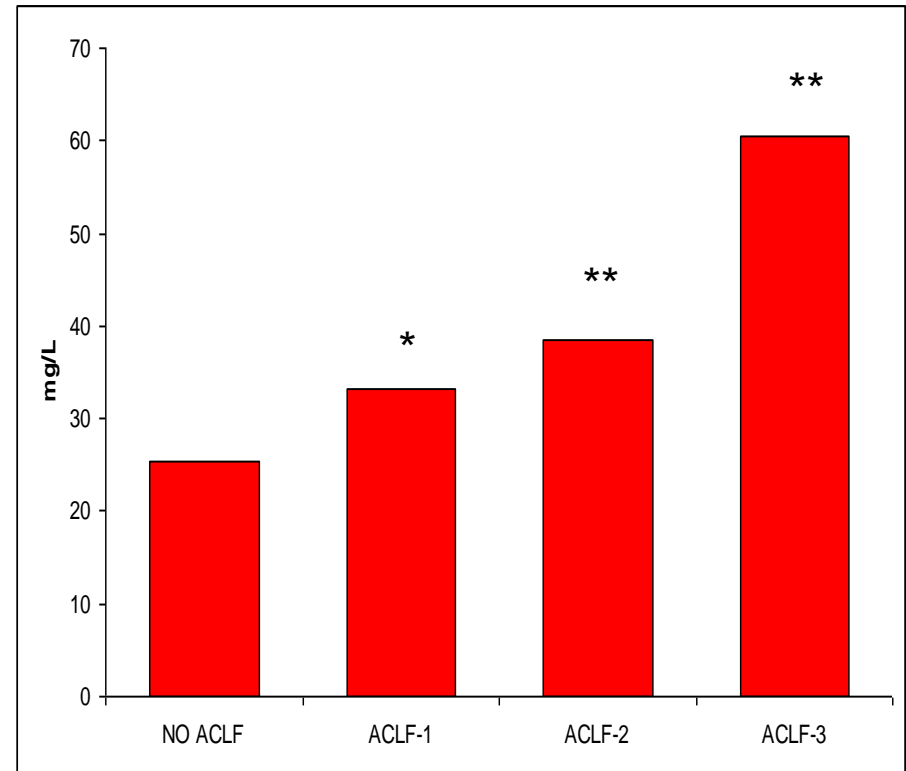


Marcadores de inflamación y desarrollo de ACLF en la inclusión o durante la hospitalización

Leucocitos

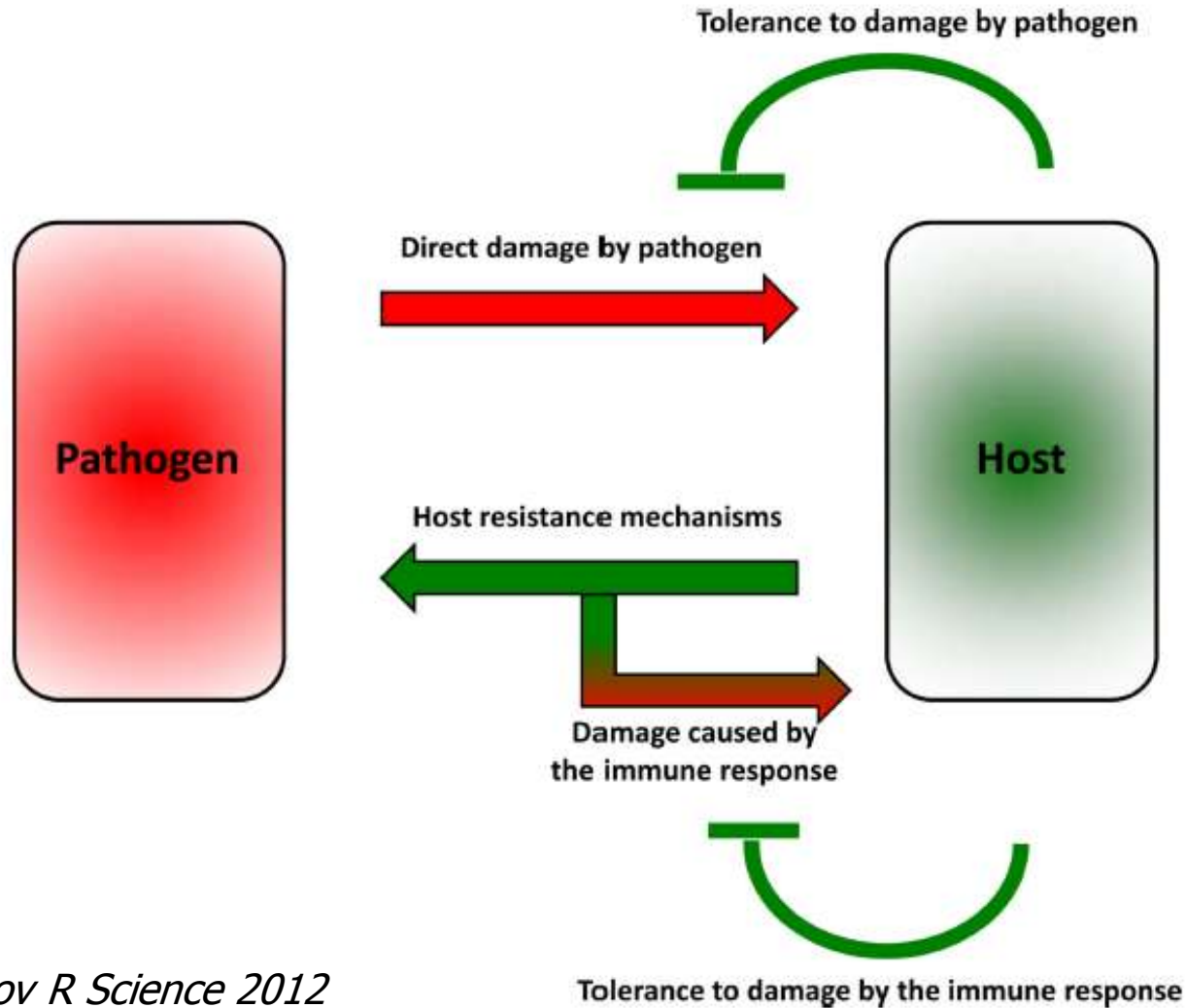


PCR

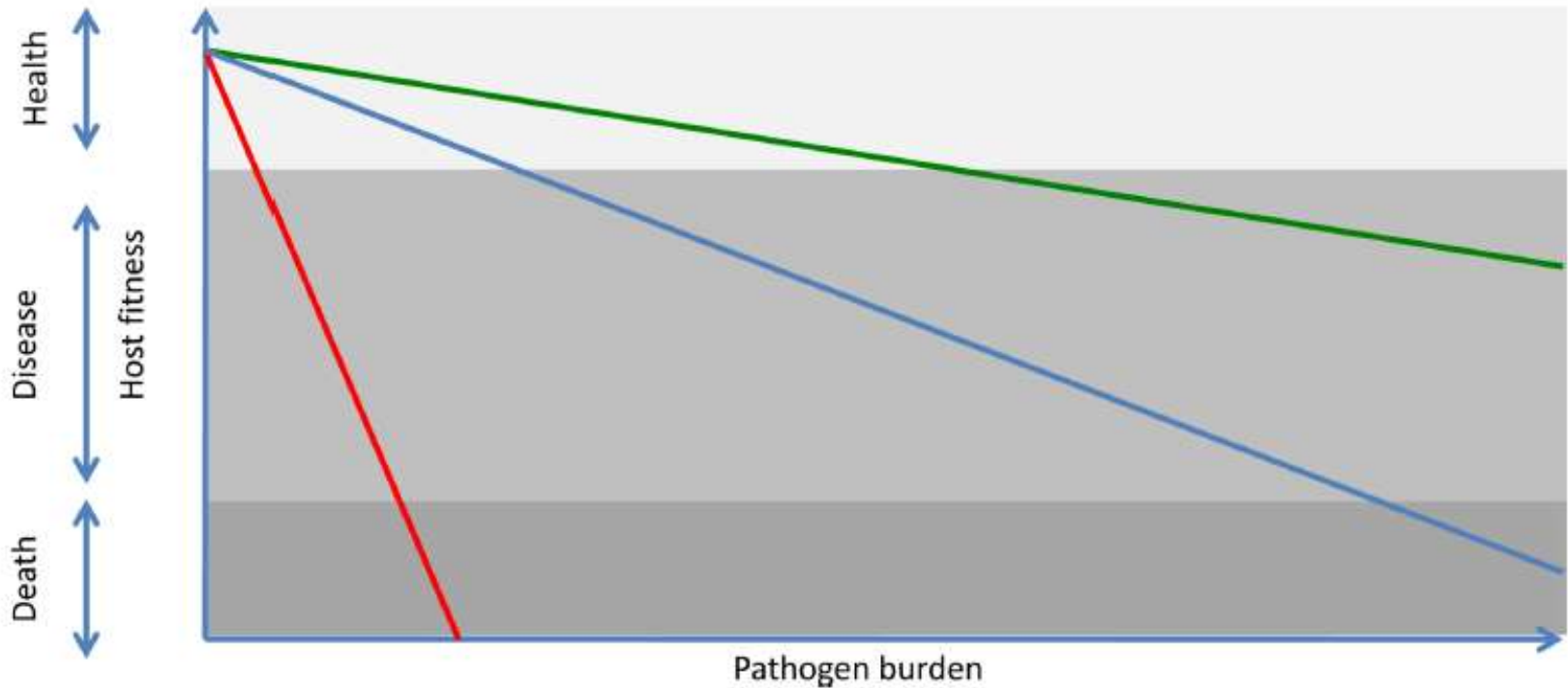


* p<0.05 con respecto a No ACLF
** p<0.001 con respecto a No ACLF

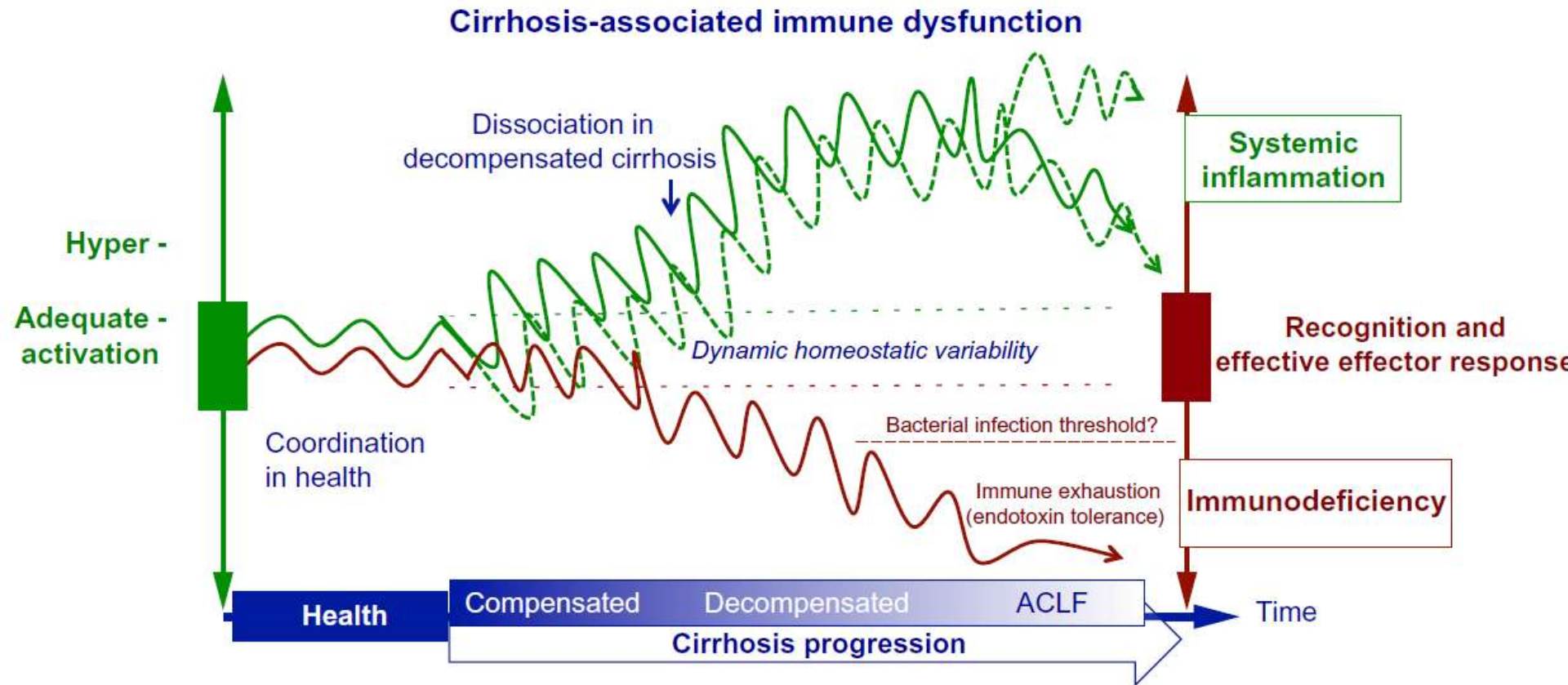
Tolerancia y daño tisular asociado a patógenos y otros agentes



Tolerancia y daño tisular asociado a patógenos



Aún más difícil en la cirrosis



Cirrosis e hipertensión portal

↑ permeabilidad intestinal
Disbiosis bacteriana intestinal

Lesión hepatocelular
Inflamación

Traslocación bacteriana

PAMPs

↓ del
SRE hepático

Lesión Tisular

DAMPs

Receptores de reconocimiento de patrones: TLR, NLR

Sensibilización de células inmunes
Monocitos, Linfocitos T y B, neutrófilos

Activación del tejido linfoide asociado al intestino y ganglios linfáticos
Inflamación Intestinal

Activación de células inmunes circulantes
Inflamación Sistémica

ACLF

Liberación aguda de PAMPS (sepsis)
Liberación aguda de DAMPS (ACL injury) en cirrosis compensada o descompensada

Reacción inflamatoria excesiva

Inflamación sistémica grave
Estrés oxidativo

Vasodilatación arterial
Disfunción ventricular izquierda
Descenso del gasto cardiaco

Extensión del estado inflamatorio y del estrés oxidativo a los órganos;
Descenso de la tolerancia orgánica

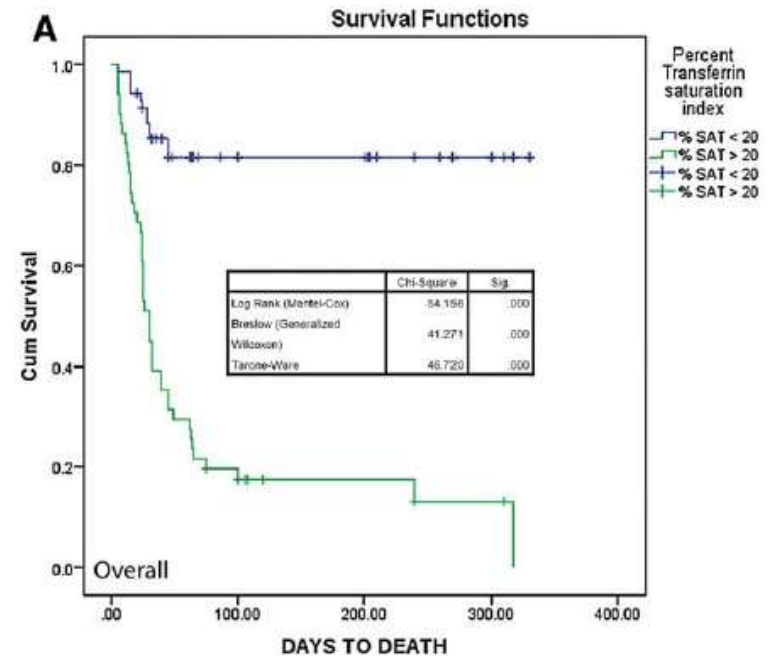
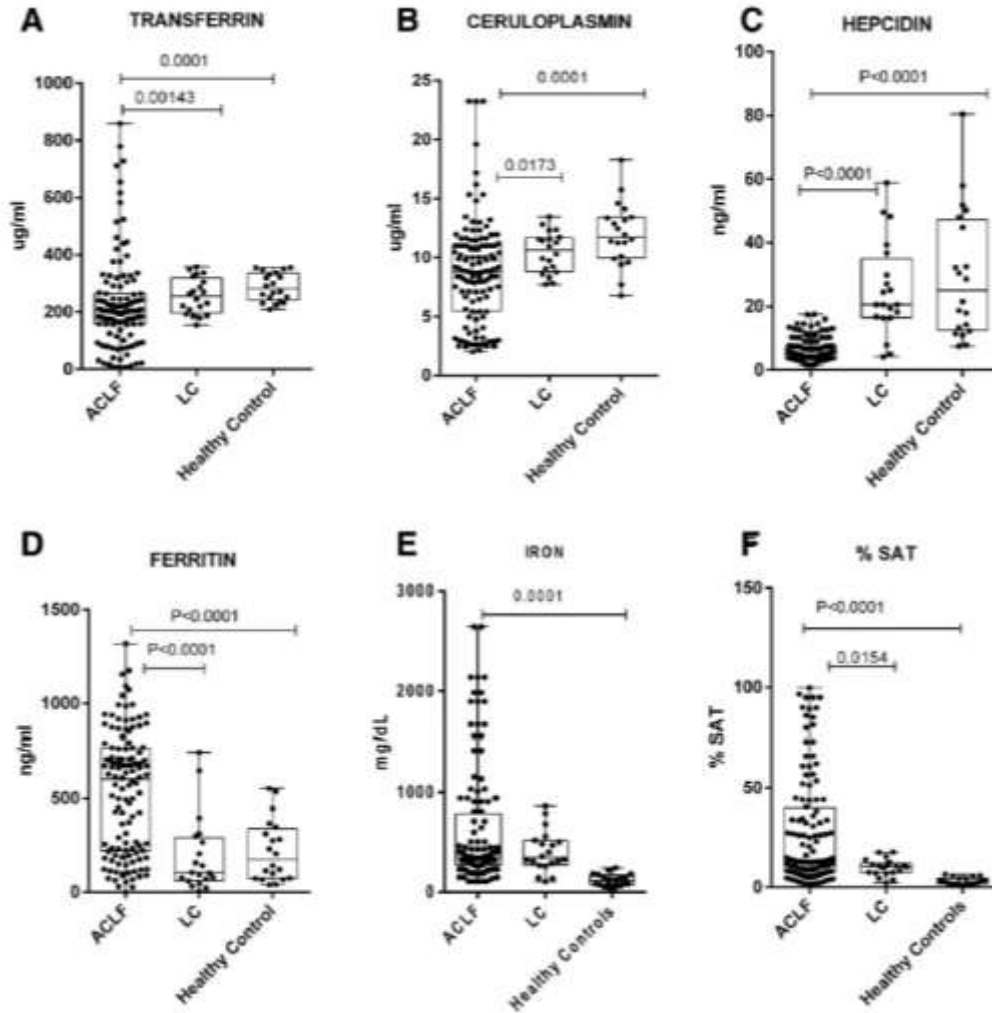
Hipoperfusión de órganos

Disfunción celular

Fracaso de órganos

ACLF I Renal
Fracaso cerebral
Fracaso circulatorio
Fracaso respiratorio
Coagulopatía

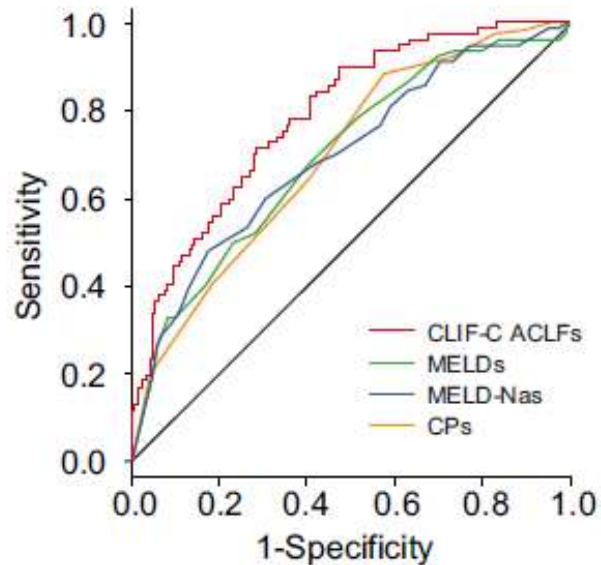
Alteraciones del metabolismo del hierro en ACLF



Agenda

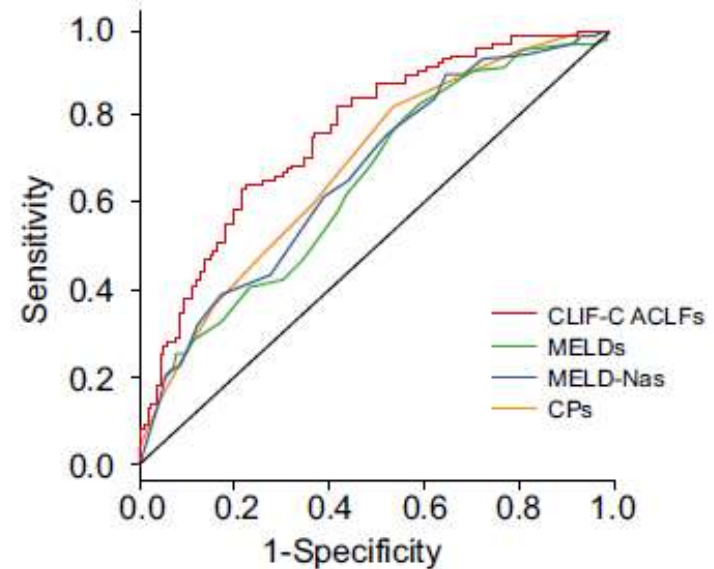
- Definición actual de ACLF
 - Canonic study
- Características clínicas
- Aspectos patogénicos
- Pronóstico
- Tratamiento
 - Trasplante
 - Futilidad

La adición de parámetros inflamatorios (leucocitos) mejora la capacidad pronóstica en ACLF



	AUROC (95% CI)	p value vs. CLIF-C ACLF
CLIF-C ACLFs	0.79 (0.73-0.85)	
MELDs	0.70 (0.62-0.77)	0.0089
MELD-Nas	0.70 (0.62-0.77)	0.0097
CPs	0.70 (0.63-0.77)	0.0075

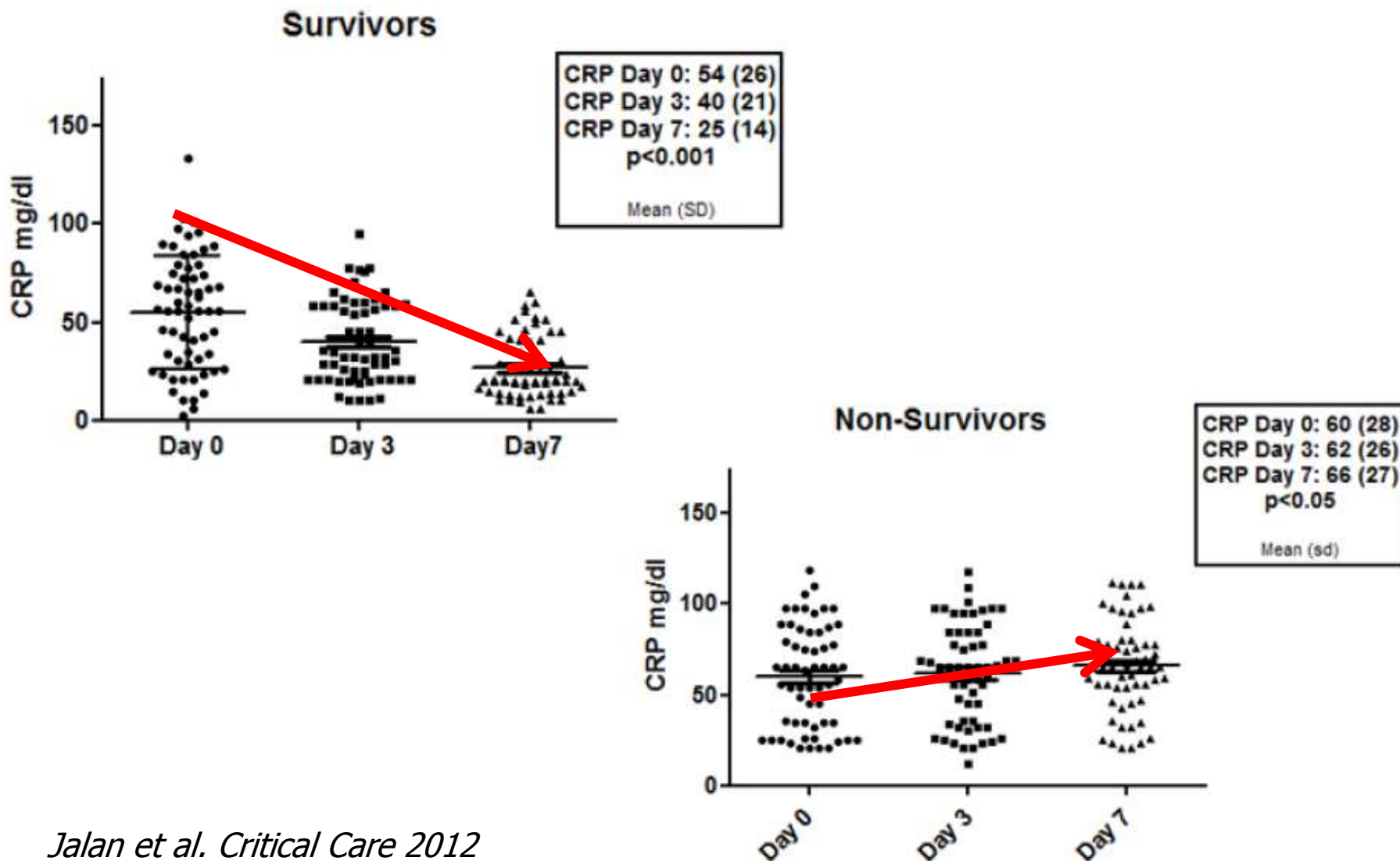
Mortalidad a los 30 días



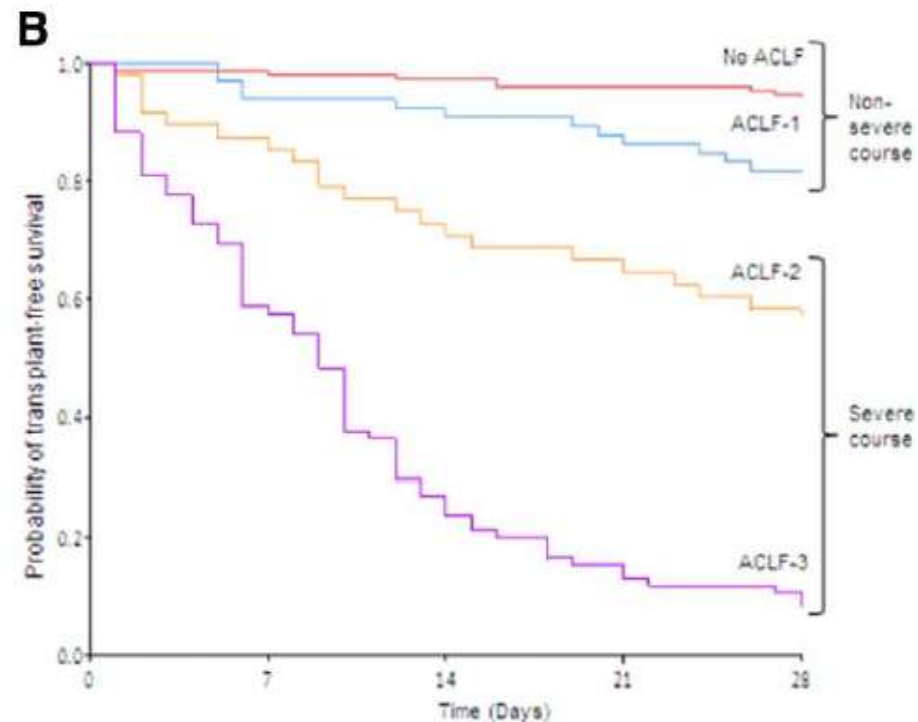
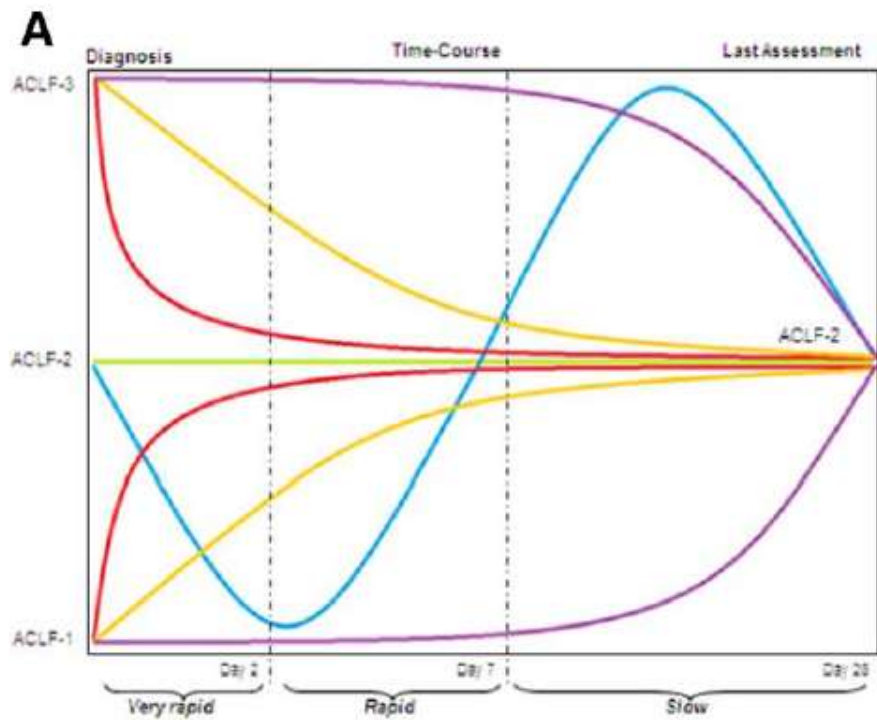
	AUROC (95% CI)	p value vs. CLIF-C ACLF
CLIF-C ACLFs	0.76 (0.70-0.83)	
MELDs	0.65 (0.58-0.72)	0.0014
MELD-Nas	0.67 (0.60-0.74)	0.0082
CPs	0.69 (0.62-0.75)	0.0301

Mortalidad a los 90 días

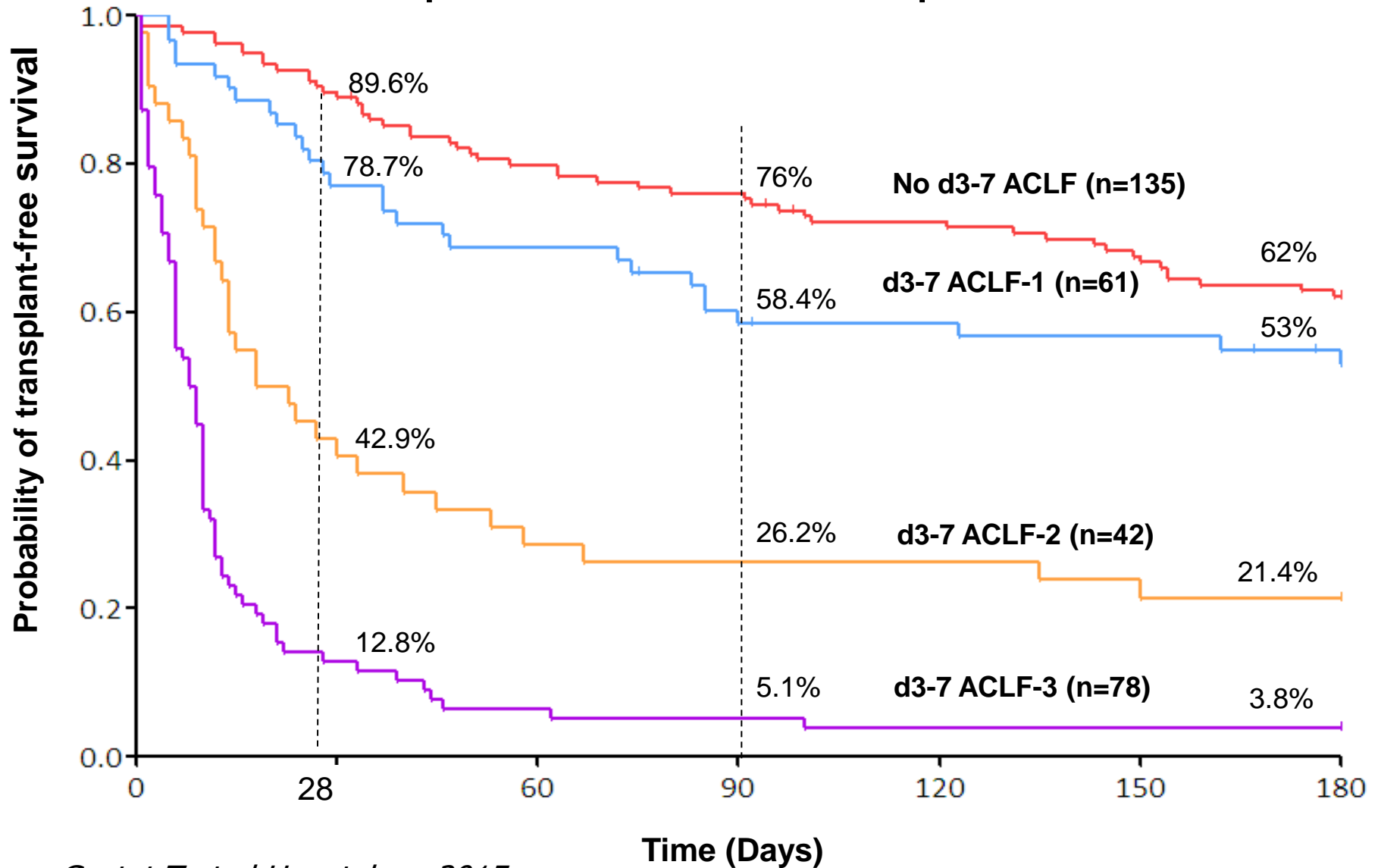
La evolución de los parámetros inflamatorios se asocia al pronóstico en ACLF



El ACLF es una entidad dinámica: Importancia pronóstica



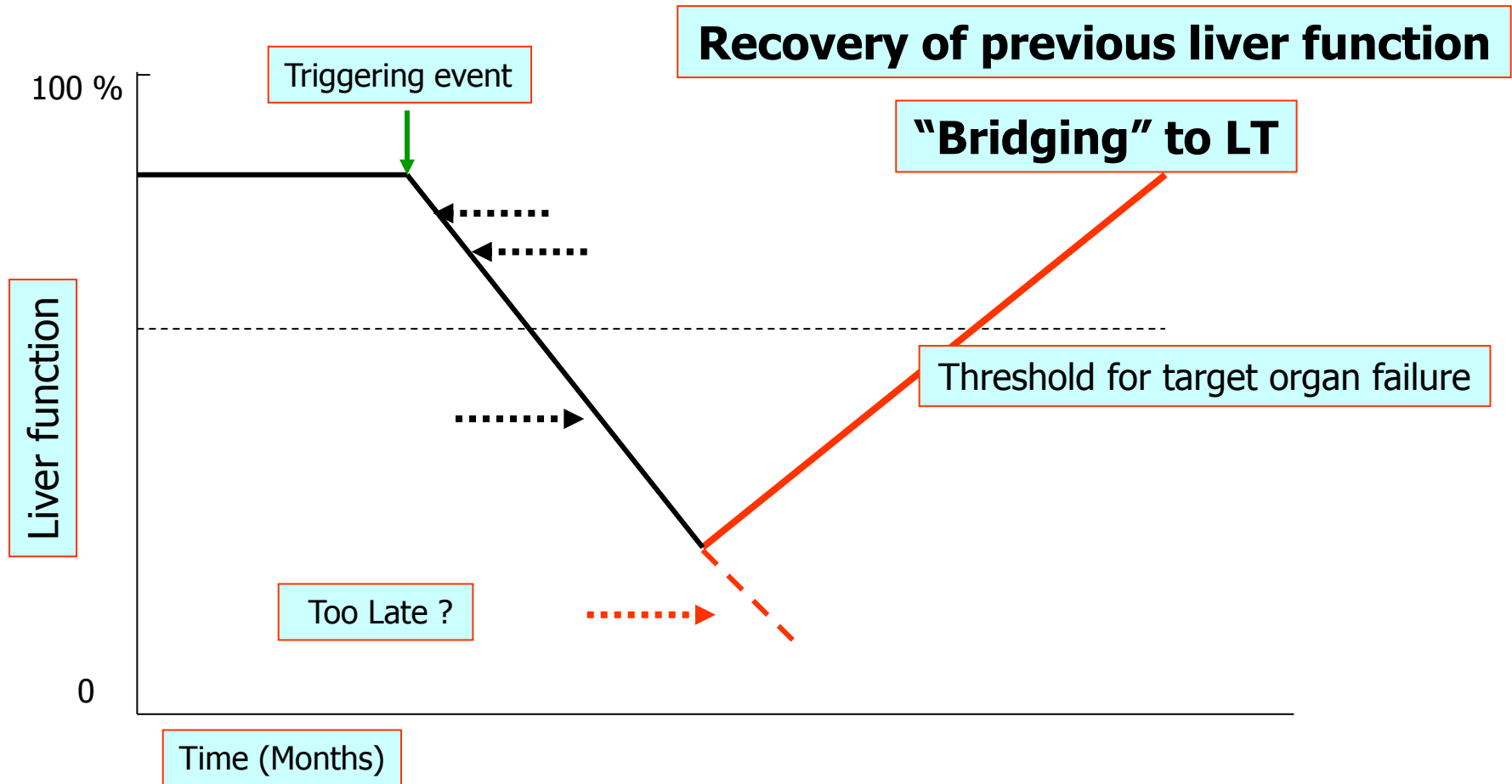
El ACLF es una entidad dinámica: Importancia pronóstica a medio plazo



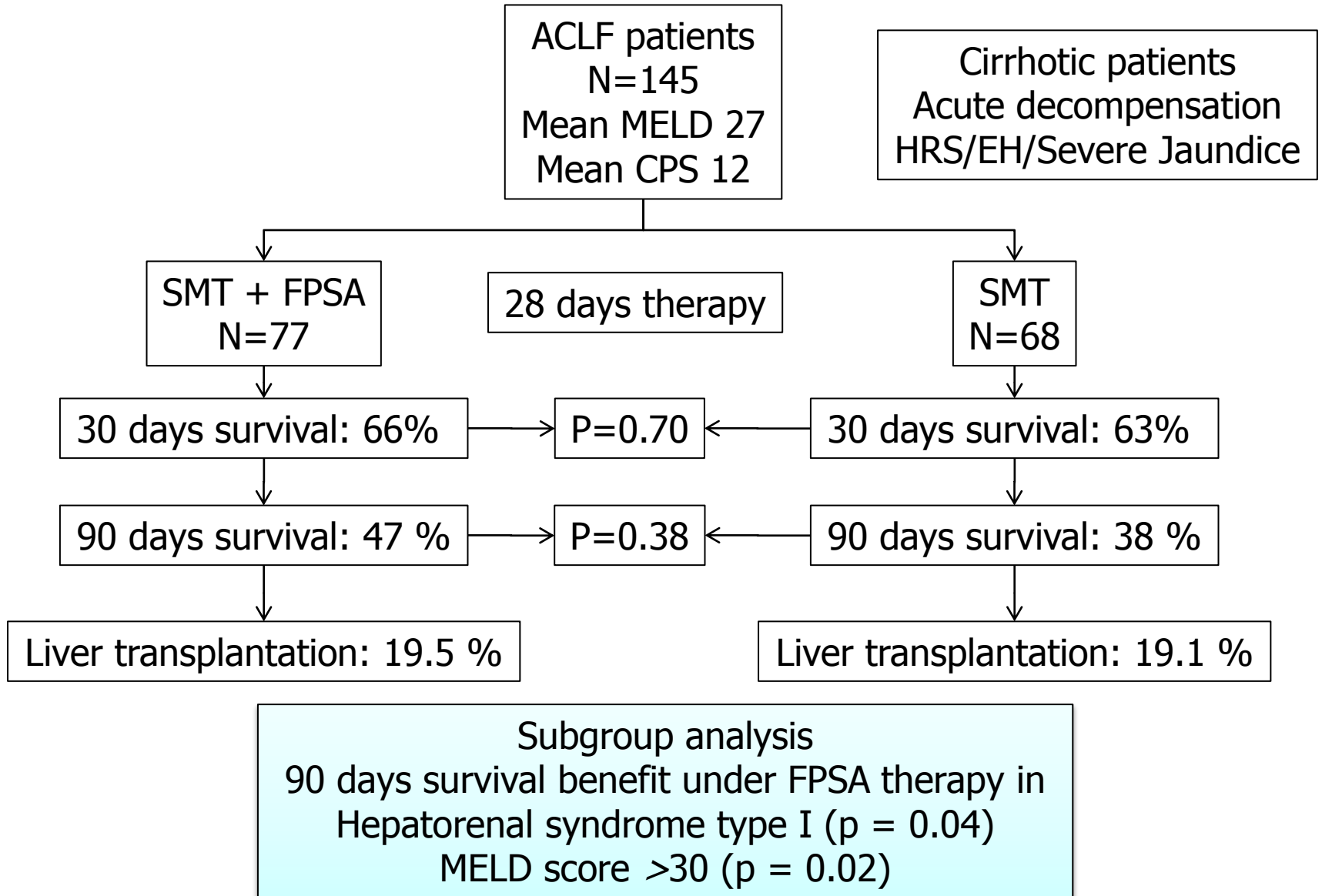
Agenda

- Definición actual de ACLF
 - Canonic study
- Características clínicas
- Aspectos patogénicos
- Pronóstico
- Tratamiento
 - Trasplante
 - Futilidad

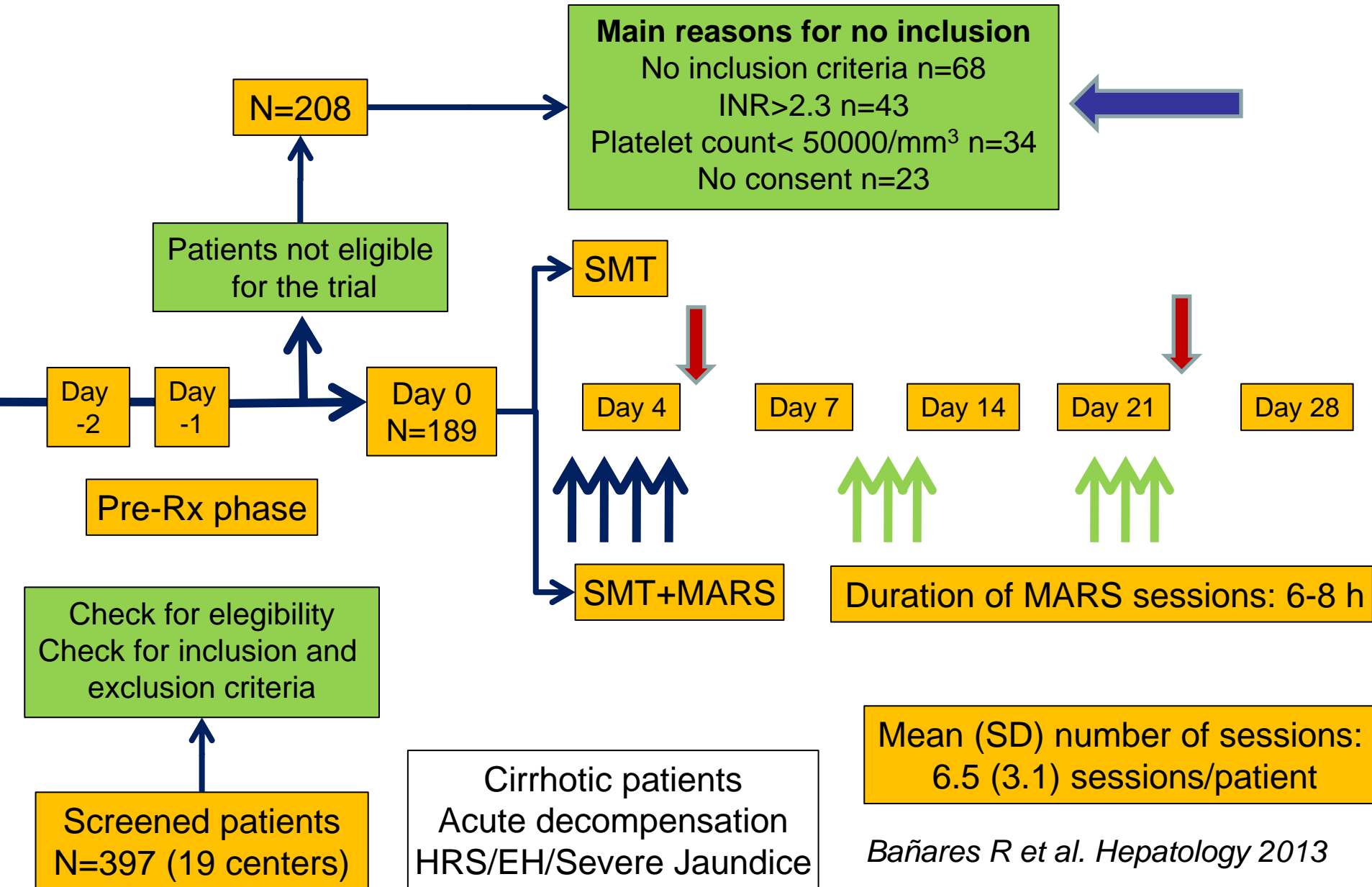
Base racional del soporte artificial en ACLF



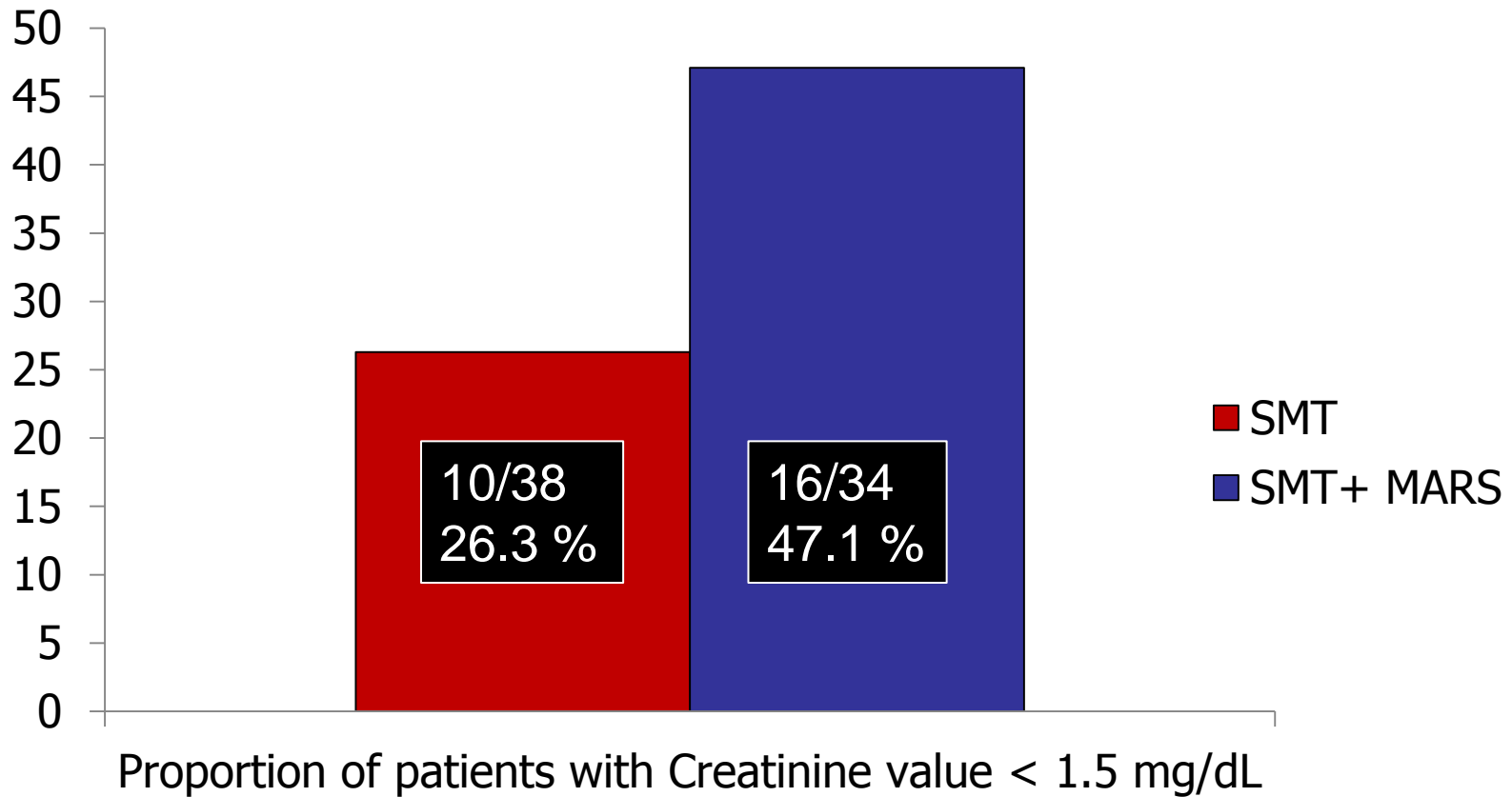
HELIOS study



RELIEF: Study flow

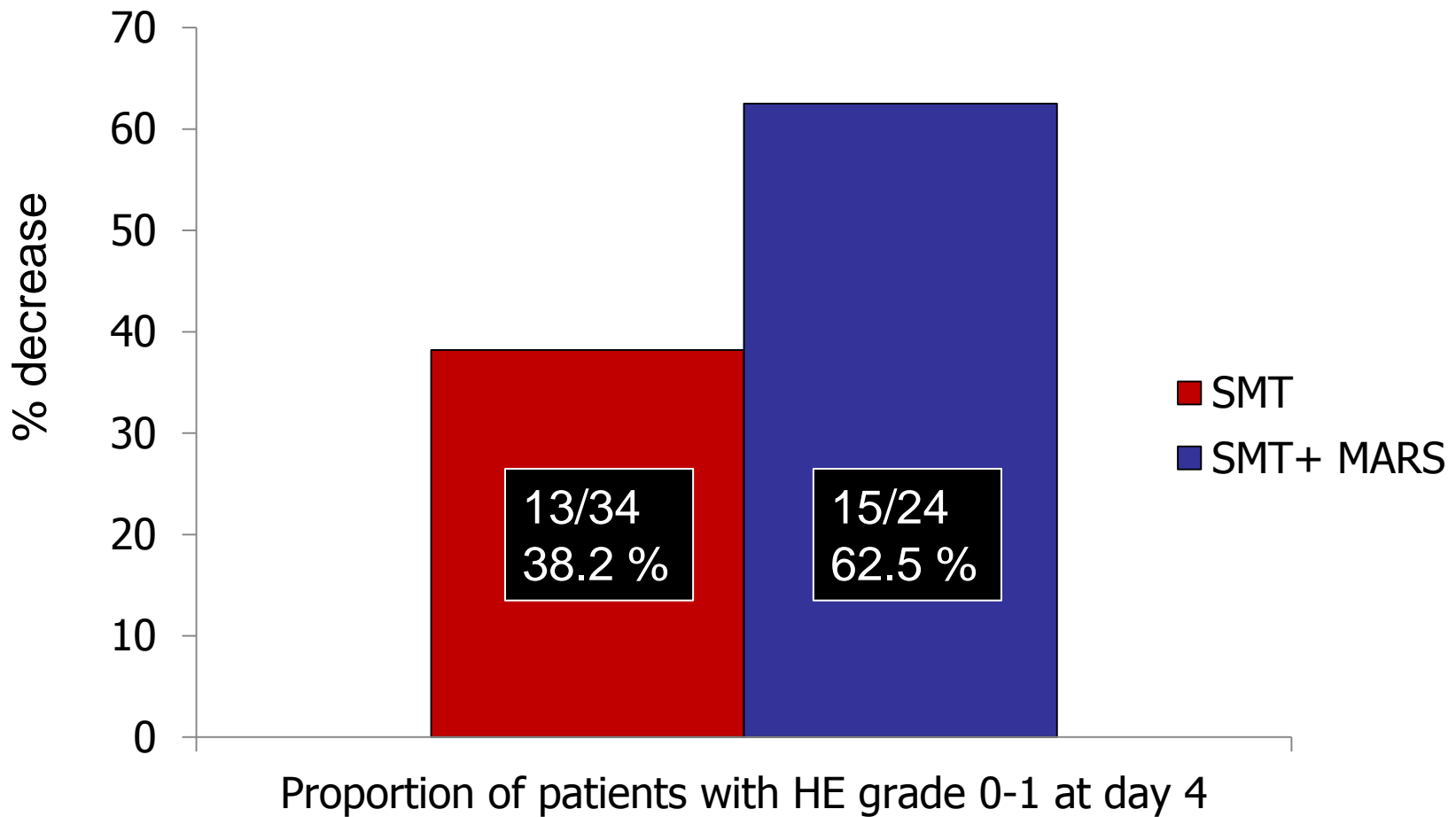


Effects on renal function in patients with HRS (PP population) at day 4; n=72



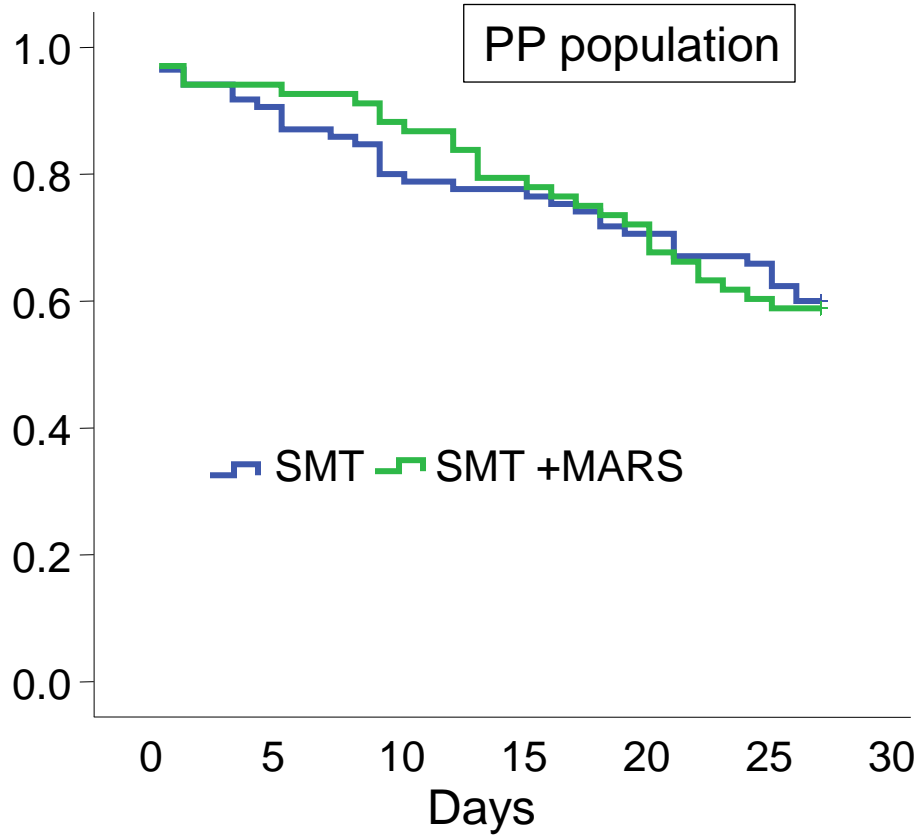
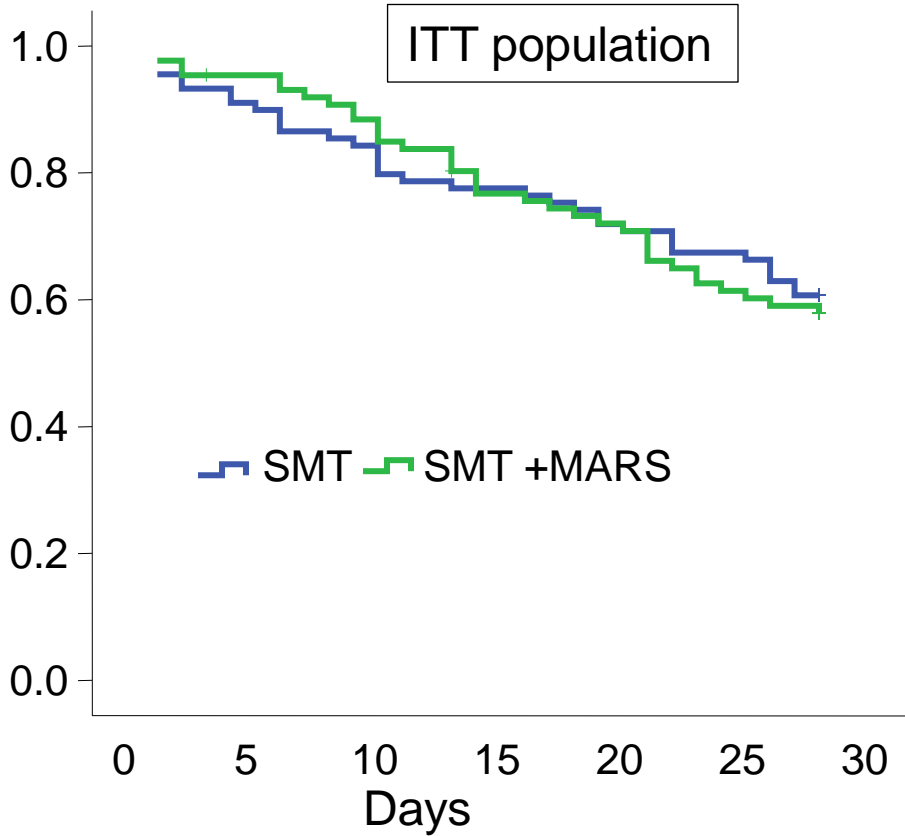
OR: 2.49; IC 95 %: 0.93-6.68; p=0.06

Effects on Hepatic Encephalopathy (PP population) at day 4; n=58



OR 2.69 IC 95 %: 0.91-7.90; p=0.07

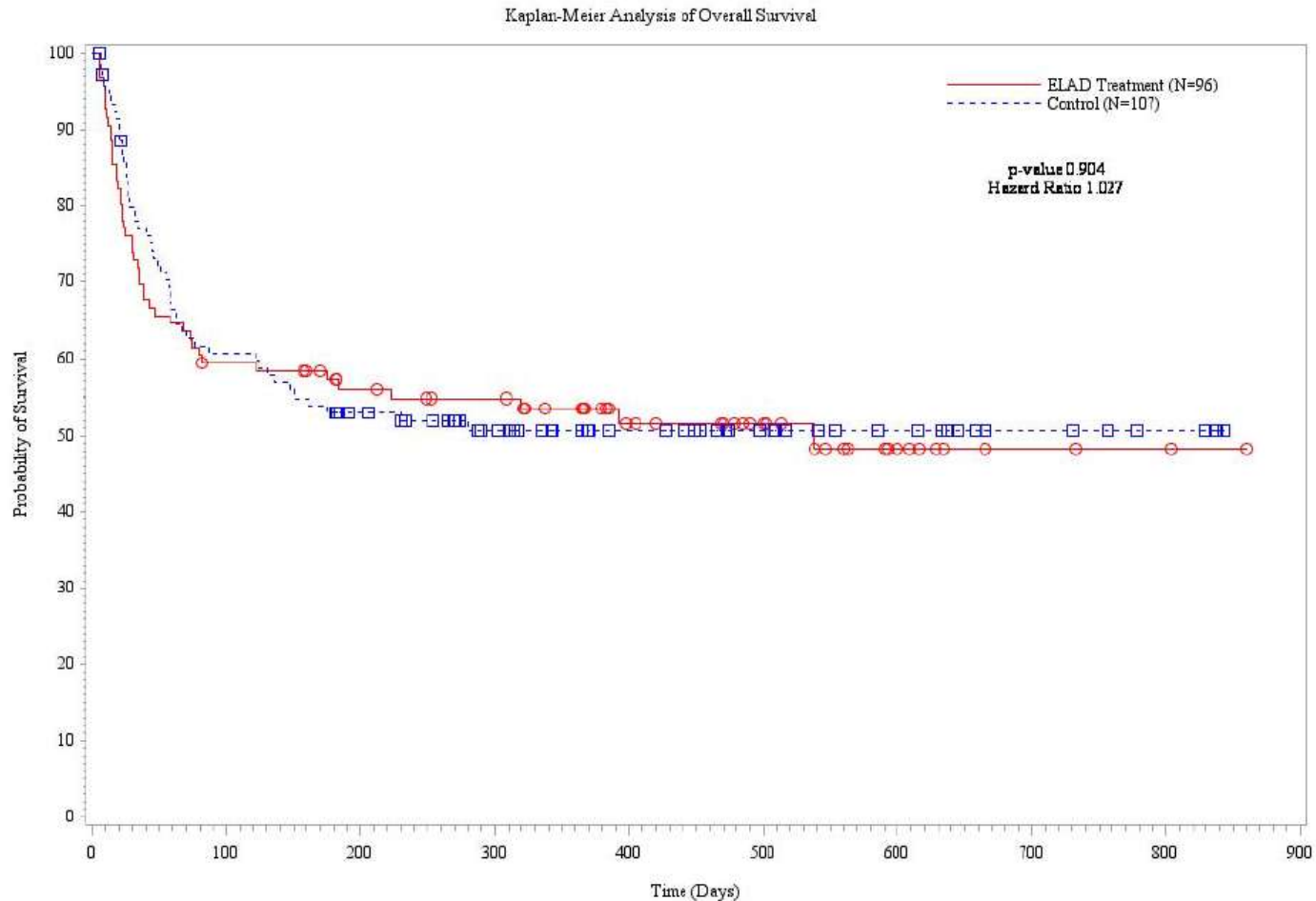
Effect of MARS on 28 days transplant-free survival



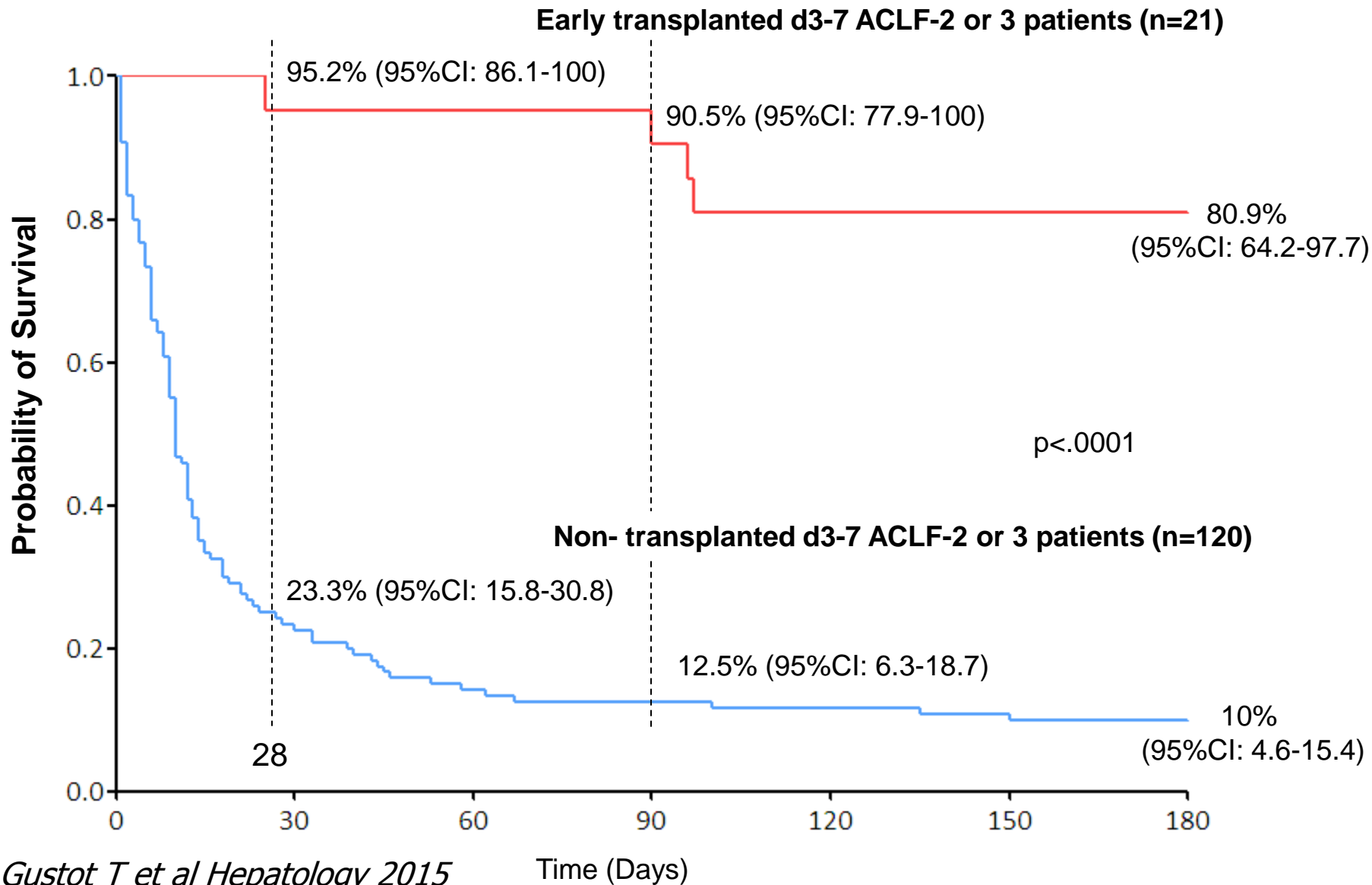
ITT population
Overall 28 days mortality:
SMT: 39.3 %
SMT + MARS: 41.4 %
Log-rank test: P=0.79

PP population
Overall 28 days mortality:
SMT: 40 %
SMT + MARS: 41.2 %
Log-rank test: P=0.88

ELAD system fails to show survival improvement in “poorly defined ACLF”



¿Sería necesario priorizar a los pacientes con ACLF para trasplante?



¿Sería posible establecer criterios de futilidad en pacientes con ACLF?

<i>Number of organ failures 3-7 days after diagnosis</i>	<i>28-day Tx free mortality</i>	<i>90-day Tx free mortality</i>
0-1 (n=14)	1 (7%)	2 (14%)
2-3 (n=29)	16 (55%)	22 (75%)
4-6 (n=25)	24 (96%)	25 (100%)

Retos futuros

- Validación y estandarización del concepto
- Identificación de nuevos biomarcadores para la definición precoz del pronóstico
- Delimitación de nuevos escenarios terapéuticos
 - Sistemas de soporte hepático artificial
 - Otras terapias patogénicas
- Establecimiento de nuevas políticas de asignación de órganos para trasplante