

ACUTE-ON-CHRONIC LIVER FAILURE: UNA NOVA SÍNDROME EN MEDICINA

Curs de Formació Continuada SCD

14 de Gener de 2016

Dra Marta Martín Llahí

Hospital de Sant Joan Despí Moisès Broggi



ELS NOSTRES VALORS: Qualitat professional, Equip, Desenvolupament i Compromís

ACUTE-ON-CHRONIC LIVER FAILURE

Moderador: Pere Ginès

.Concepte, epidemiologia i diagnòstic - Marta Martín-Llahí, Hospital Moisès Broggi

.Patogènia - Elsa Solà, Hospital Clínic

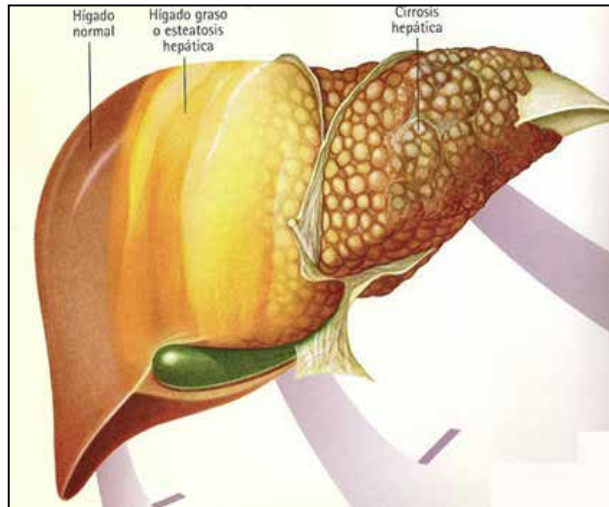
.Expressió gènica hepàtica i biomarcadors - Isabel Graupera, IDIBAPS

.Pronòstic i Tractament - Javier Fernández, Hospital Clínic

CONCEPTE D'INSUFICIÈNCIA HEPÀTICA

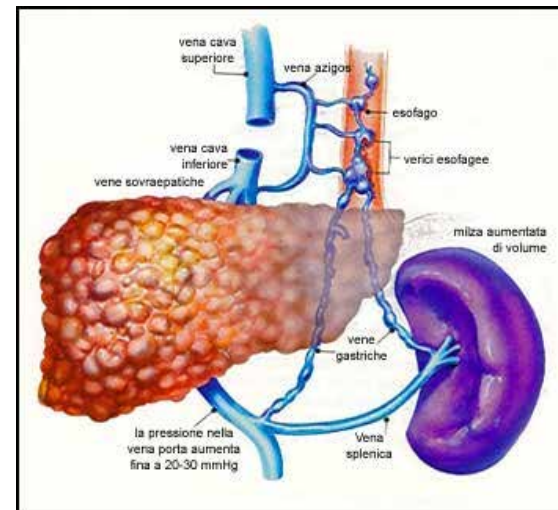
AGUDA

Deteriorament ràpid de la funció hepàtica en absència de malaltia hepàtica pre-existent en el context d'un dany hepàtic agut.



CRÒNICA

Deteriorament lent i progressiu de la funció hepàtica en el context d'una malaltia hepàtica pre-existent avançada.



ACUTE-ON-CHRONIC LIVER FAILURE

CONCEPTE D'INSUFICIÈNCIA HEPÀTICA

AGUDA

Deteriorament ràpid de la funció hepàtica en absència de malaltia hepàtica pre-existent en el context d'un insult hepàtic agut

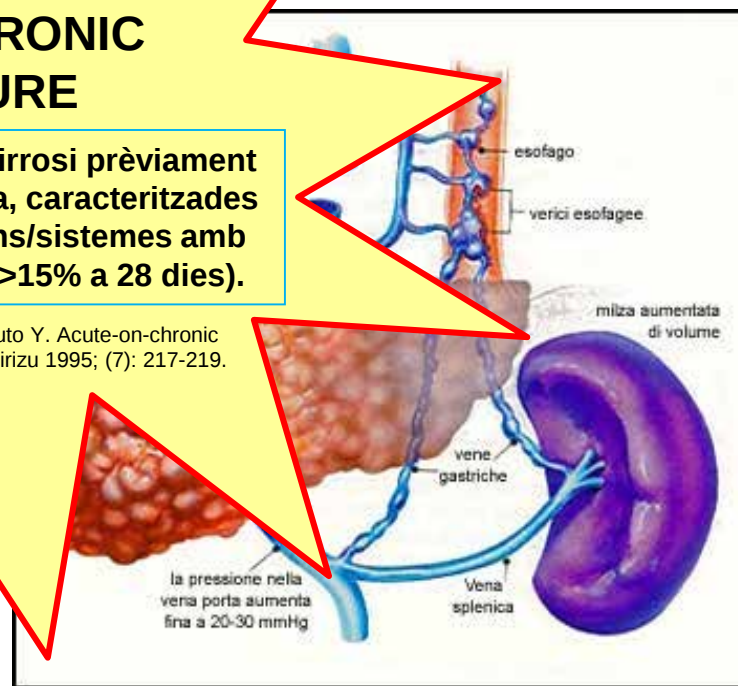
CRÒNICA

Deteriorament lent i progressiu de la funció hepàtica en el context d'una malaltia hepàtica pre-existent i crònica.

ACUTE-ON-CHRONIC LIVER FAILURE

Complicacions agudes d'una cirrosi prèviament compensada o descompensada, caracteritzades per la fallida de diversos òrgans/sistemes amb elevada mortalitat a curt plaç (>15% a 28 dies).

Ohnishi H, Sugihara J, Moriwaki H, Muto Y. Acute-on-chronic liver failure. Ryoikibetsu Shokogun Shirizu 1995; (7): 217-219.



CONCEPTE. INTRODUCCIÓ

Consens de l'American Association for the study of the Liver Disease (AASLD) i l'European Association for the Study of the Liver (EASL):
“Deteriorament agut d'una hepatopatia crònica pre-existent, habitualment en relació a un factor precipitant i associat a un increment de la mortalitat a 3 mesos deguda a una fallida multiorgànica”.

Asian Pacific Association for the study of the Liver (APASL):
“Insuficiència hepàtica aguda que es manifesta en forma d'icterícia i coagulopatia, complicada, en un període de 4 setmanes, amb ascites i/o encefalopatia, en un pacient amb una hepatopatia crònica diagnosticada o no prèviament”

CONCEPTE. ESTUDI CANONIC

Investigadors del EASL-Chronic Liver Failure (CLIF) Consortium van portar a terme un estudi prospectiu multicèntric, anomenat EASL-CLIF Acute-on-Chronic Liver Failure in Cirrhosis (CANONIC) amb:

-objectiu:

- identificar pacients amb cirrosi amb alt risc de mort a curt plaç.
- definir ACLF

-mètode:

- cribratge de 2149 pacients (806 exclosos)
- inclusió de 1343 pacients hospitalitzats amb una descompensació aguda en 29 unitats d'Hepatologia de 8 països europeus de febrer a setembre de 2011

CONCEPTE. ESTUDI CANONIC

CRITERIS DIAGNÒSTICS PRE-DEFINITS D'ACLF (CANONIC):

- 1.- **descompensació aguda**: ascites, EH, HD, infecció bacteriana o combinació d'aquestes.
- 2.- **fallida orgànica**: definida per l'escala CLIF-SOFA (escala modificada del SOFA (Sequential Organ Failure Assessment))
- 3.- **mortalitat a curt plaç** (28 dies) $\geq 15\%$.

Moreau et al. Gastroenterology 2013

ACUTE-ON-CHRONIC LIVER FAILURE

Escala CLIF-SOFA (modificada del SOFA (Sequential Organ Failure Assessment))

òrgan/sistema	0	1	2	3	4
Hepàtic (Bilirrubina mg/dL)	<1.2	≥1.2 - ≤1.9	≥2 - ≤5.9	≥6 - <12	≥12
Renal (Creatinina mg/dL)	<1.2	≥1.2 - ≤ 1.9	≥2 - <3.5 ≥3.5 - <5 ≥5 o teràpies de reemplaçament renal		
Cerebral (grau d'EH)	No EH	1	2	3	4
Coagulació (INR)	<1.1	≥1.1 – <1.25	≥1.25 - <1.5	≥1.5 – <2.5	≥2.5 or Plaquetes $\geq 20 \times 10^9/L$
Circulació (PAM mm Hg)	≥70	<70	Dopamina ≤5 o Dobutamina o Terlipressina	Dopamina >5 or E ≤ 0.1 or NE ≤ 0.1	Dopamina >15 or E > 0.1 or NE > 0.1
Respiratori PaO ₂ /FiO ₂ : or SpO ₂ /FiO ₂	>400 >512	>300 - ≤400 >357 - ≤512	>200 - ≤300 >214 - ≤357	>100 - ≤200 >89 - ≤214	≤100 ≤89

Moreau et al. Gastroenterology 2013

ACUTE-ON-CHRONIC LIVER FAILURE

Escala CLIF-SOFA simplificada (CLIF-C OF)

òrgan/sistema	1	2	3
Hepàtic (Bilirrubina mg/dL)	<6	≥6 - <12	≥12
Renal (Creatinina mg/dL)	<2	≥2 - <3.5	≥3,5 o teràpies de reemplaçament renal
Cerebral (grau d'EH)	0	1-2	3-4
Coagulació (INR)	<2,0	≥2 - <2,5	≥2.5
Circulació (PAM mm Hg)	≥70	<70	Ús de vasopressors
Respiratori PaO ₂ /FiO ₂ : or SpO ₂ /FiO ₂	>300 >357	≤300- >200 >214 - ≤357	≤200 ≤214

Les àrees en blau mostren subgrups de pacients que compleixen criteris d'Acute-on-Chronic Liver Failure (ACLF)

Jalan et al. J Hepatol 2014

www.clifconsortium.com

ACUTE-ON-CHRONIC LIVER FAILURE

CONCEPTE. RESULTATS ESTUDI CANONIC

MORTALITAT LLIURE DE TRASPLANTAMENT A 28 DIES

Número i tipus de fallida d'òrgan	No disfunció renal i no encefalopatia hepàtica	Disfunció renal i/o encefalopatia hepàtica lleu-moderada
No fallida d'òrgan	20/562 (3.6)	19/312 (6.2)
Fallida hepàtica aïllada	4/68 (5.9)	10/33 (30.3)
Fallida cerebral aïllada	2/25 (8.0)	1/5 (20.0)
Fallida de coagulació aïllada	1/19 (5.3)	2/9 (22.2)
Fallida circulatòria o pulmonar aïllades	1/15 (6.7)	2/7 (28.6)
Fallida renal aïllada	9/57 (15.8)	7/29 (24.1)
Fallida de 2 òrgans	19/66 (28.8)	12/31 (38.7)
Fallida de ≥ 3 òrgans	25/59 (86.2)	8/13 (61.5)

Les àrees en blau mostren subgrups de pacients que compleixen criteris d'Acute-on-Chronic Liver Failure (ACLF)

Moreau et al. Gastroenterology 2013

RESULTATS ESTUDI CANONIC

GRAU D'ACUTE-ON-CHRONIC LIVER FAILURE

No ACLF:

- Pacients sense fallida orgànica.
- Pacients amb fallida hepàtica, de la coagulació, circulatòria o respiratòria, amb creatinina sèrica < 1.5 mg/dl i sense encefalopatia hepàtica.
- Pacients amb fallida cerebral (encefalopatia hepàtica) amb creatinina < 1.5 mg/dl

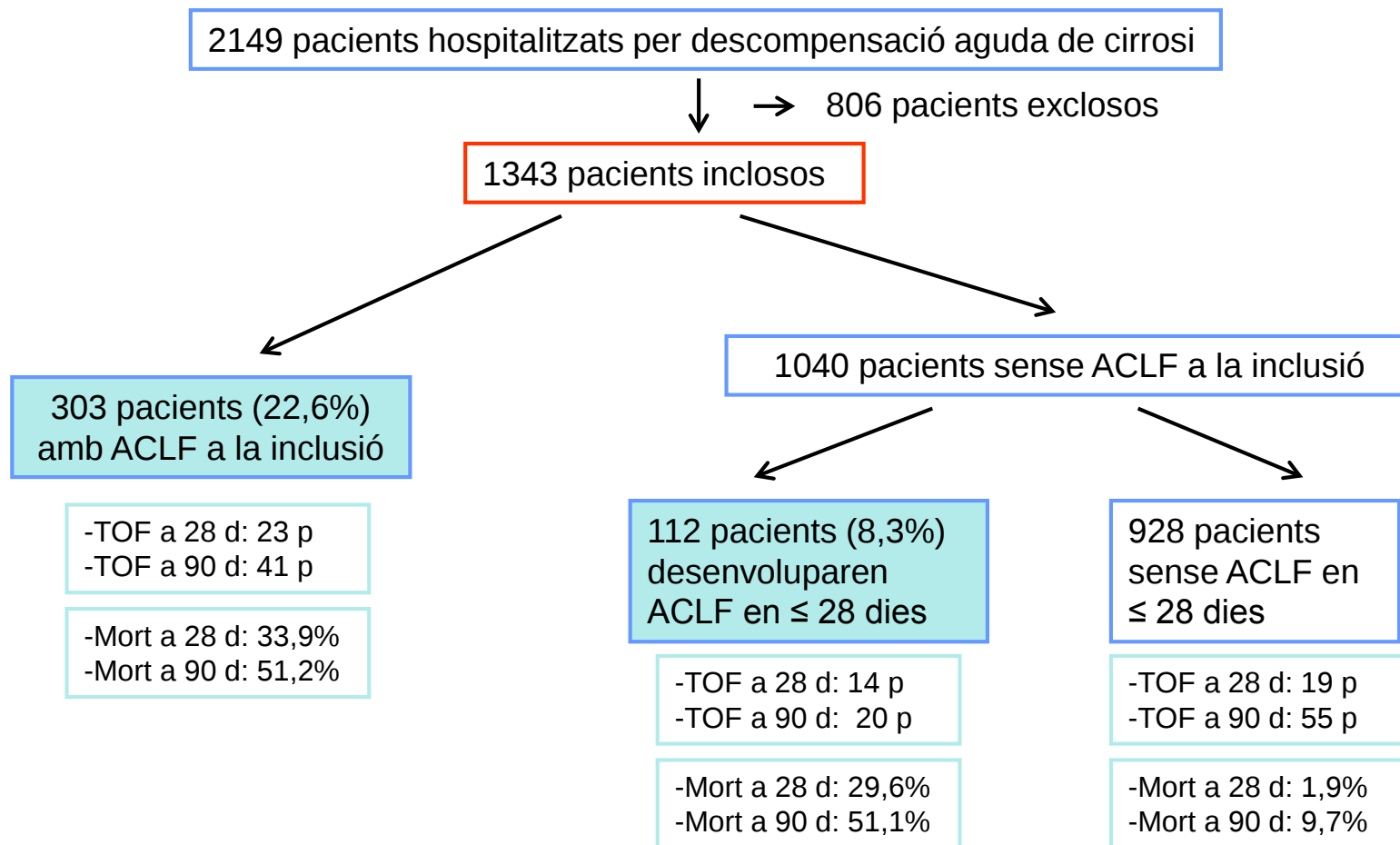
ACLF Grau 1:

- Pacients amb fallida renal (creatinina ≥ 2 mg/dl).
- Pacients amb creatinina ≥ 1.5 mg mg/dL i/o encefalopatia hepàtica grau 1-2 amb fallida únicament d'un altre òrgan.

ACLF Grau 2: Pacients amb fallida de 2 òrgans.

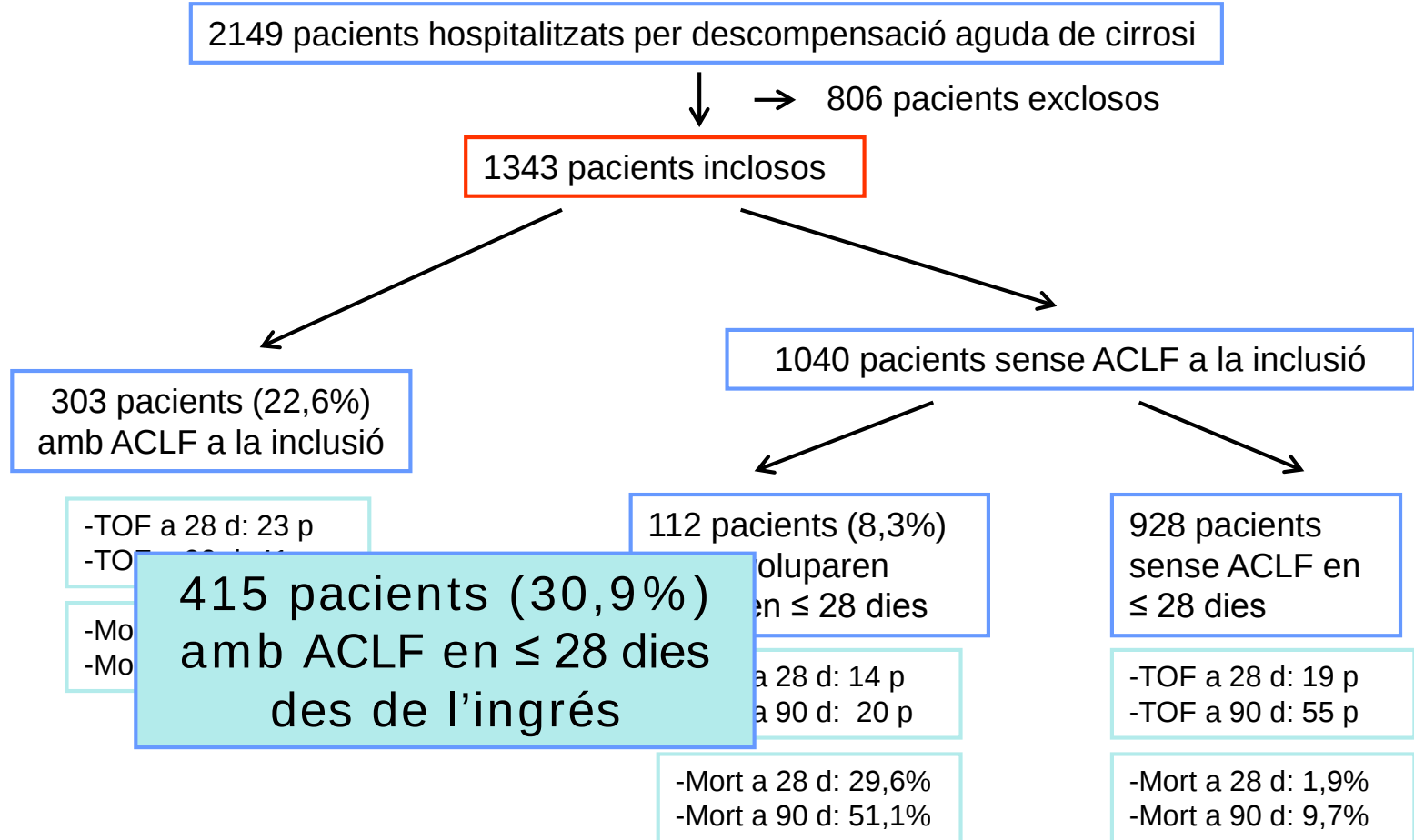
ACLF Grau 3: Pacients amb fallida de 3-6 òrgans

EPIDEMIOLOGIA. ESTUDI CANONIC



ACUTE-ON-CHRONIC LIVER FAILURE

EPIDEMIOLOGIA. ESTUDI CANONIC



ACUTE-ON-CHRONIC LIVER FAILURE

EPIDEMIOLOGIA.CARACTERÍSTIQUES DELS PACIENTS. CANONIC

	NO ACLF (n=862)	ACLF (n=415)	p-value
<u>Demografia i etiologia:</u>			
Edat	58	56	0.001
Sexe (homes)	63%	64%	n.s
Cirrosi alcohòlica	48%	58%	0.001
Cirrosi per VHC	22%	15%	0.002
<u>Factor precipitant:</u>			
Infecció bacteriana	21.5%	31%	0.0003
Sagnat gastrointestinal	17%	14.2%	ns
Alcoholisme actiu	14%	23%	0.0001
Altres (TIPS, IQ, HAAG...)	3%	8%	0.0006
No factor precipitant identificat	60.2%	45.6%	0.0001

Moreau et al. Gastroenterology 2013

Consorci

Sanitari Integral

EPIDEMIOLOGIA.CARACTERÍSTIQUES DELS PACIENTS. CANONIC

ACLF EN PACIENTS AMB I SENSE DESCOMPENSACIÓ AGUDA PRÈVIA (DAP)

	DAP (n=294)	No DAP (n=98)	p
Alcoholisme actiu	17%	37%	<0.0001
ACLF-1	55%	41%	
ACLF-2	34%	39%	0.02
ACLF-3	11%	20%	
Nº leucocits (x10 ³ /L)	8.9 ± 5.8	11.8 ± 6.1	<0.001
Proteïna C reactiva (mg/L)	38 ± 40	51 ± 44	0.03
Mortalitat a 28 dies	29.6%	42.2%	0.03

Moreau et al. Gastroenterology 2013

CONCEPTE. RESULTATS ESTUDI CANONIC

PREVALENÇA I MORTALITAT LLIURE DE TRASPLANTAMENT A 28 DIES I NÚMERO D'ÒRGANS EN FALLIDA A LA INCLUSIÓ (Escala CLIF-SOFA)

	PREVALENÇA (n= 1343)	MORTALITAT (28 d) (n=1287)
Sense fallida d'òrgan	67.1%	4.5%
Fallida d'òrgan	32.9%	26.9%
Fallida d' 1 òrgan	21.4%	14.6%
Fallida de 2 òrgans	8.0%	32.0%
Fallida de 3 òrgans	2.1%	68.0%
Fallida de > 3 òrgans	1.4%	88.9%

Moreau et al. Gastroenterology 2013

CURS CLÍNIC DE L'ACLF. CANONIC

§Evolució dels pacients amb ACLF (n=388)

- resolució o milloria del grau d'ACLF en 49,2% pacients (resolució en 42,5% pacients)
- curs fluctuant o estable en 30,4% pacients
- empitjorament en 20,4% pacients

§L'avaluació de l'ACLF que millor es correlaciona amb el grau final d'ACLF és entre els 3 i 7 dies del diagnòstic:

- No ACLF o ACLF-1 supervivència a 180 dies del 58%
- ACLF-2 o 3 amb fallida de ≥ 4 òrgans: supervivència a 180 dies del 0%

Gustot et al. Hepatology 2015

ACUTE-ON-CHRONIC LIVER FAILURE

DEFINICIÓ D'ACLF SEGONS CONSENS DE WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANIZATION

-ACLF is a “syndrome in patients with chronic liver disease with or without previously diagnosed cirrhosis which is characterized by acute hepatic decompensation resulting in liver failure (jaundice and prolongation of the INR and one or more extrahepatic organ failure that is associated with increased mortality within a period of 28 days and up to 3 months from it”.

- Es classifica en 3 tipus:

.tipus A: pacients sense cirrosi

.tipus B: pacients amb cirrosi compensada

.tipus C: pacients amb cirrosi descompensada

Sumeet et al. Clin Gastroenterol and Hepatol 2015

CONCLUSIONS

- ü ACLF és una síndrome diferent, que es dona en pacients amb una descompensació aguda de la cirrosi, que s'associa a una reacció inflamatòria exagerada desencadenada per una infecció bacteriana, virus, alcohol o altres factors no identificats.
- ü Té una incidència valorable
- ü S'observa freqüentment en pacients joves sense història prèvia d'hepatopatia
- ü És especialment severa en pacients sense descompensació prèvia
- ü Una tercera part dels pacients moren en els 28 dies posteriors al desenvolupament de la fallida orgànica
- ü El CLIF-SOFA (i scores derivats) prediu de manera acurada la mortalitat
- ü És una condició dinàmica
- ü És una condició potencialment reversible



CRITERIS DIAGNÒSTICS

FACTORS BASALS, NO INCLOSOS EN EL CLIF-C OF I ASSOCIATS
SIGNIFICATIVAMENT AMB LA MORTALITAT A CURT I LLARG PLAÇ:

Etiologia alcohòlica de la cirrosi

Ascites

AST

Sodi sèric

Potassi sèric

Leucocits

Edat



Escala per l'ACLF (CLIF-C ACLF)

www.clifconsortium.com

CRITERIS DIAGNÒSTICS

MILLORS PREDICTORS DE MORTALITAT EN PACIENTS AMB

DESCOMPENSACIÓ AGUDA SENSE ACLF:

Edat

Sodi sèric

Leucocits

Creatinina

INR

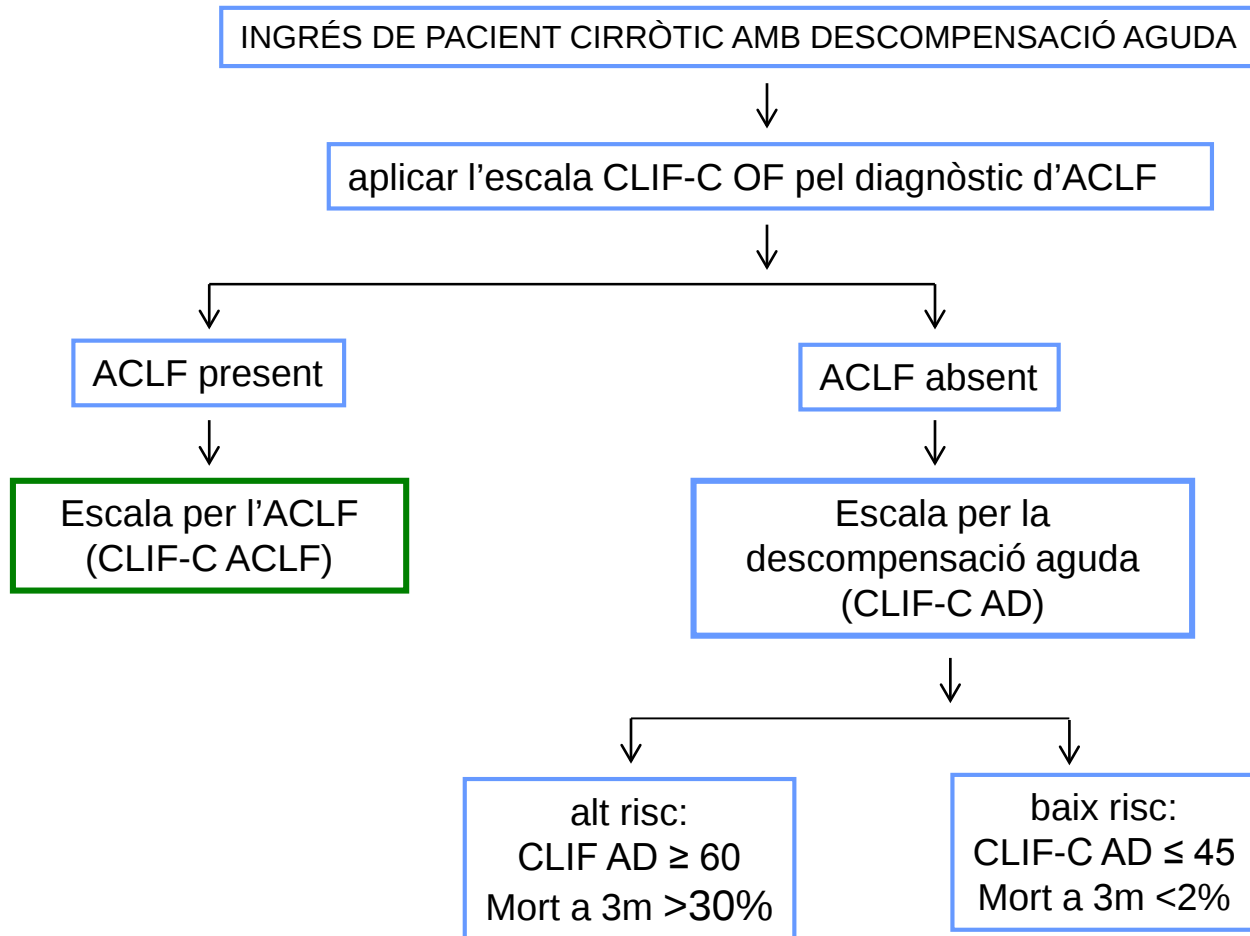


Escala per la descompensació aguda (CLIF-C AD)

www.clifconsortium.com

ACUTE-ON-CHRONIC LIVER FAILURE

ALGORITME PROPOSAT PER L'ÚS DE LES ESCALES DE L'EASL-CLIF CONSORTIUM



Jalan et al. J Hepatol 2015

Consorci

