

# Falla hepática aguda sobre crónica

Gustavo Bresky R.<sup>1</sup>

## Acute-on chronic liver failure

Acute-on chronic liver failure corresponds to a high mortality condition, but potentially reversible. It is the decompensation of liver cirrhosis secondary to an identifiable injury (mainly infections among the potential causes) associated to failure of one or more organs (particularly the kidney). Proinflammatory cytokines are involved in pathophysiology, produced as a consequence of the injury that triggers the condition. Mortality factors are the Chronic Liver Failure-Sequential Organ Failure Assessment (CLIF-SOFA); Model-For-End-Stage-Liver Disease (MELD); number of organs affected, and presence of leukocytosis. No specific treatment has been described yet that might have an impact on the mortality rates, therefore emphasis should be made on prevention and/or diagnosis for early treatment of injuries (pneumonia and Spontaneous Bacterial Peritonitis-SBP among others) in order to prevent synthesis of cytokines that have a role in its pathophysiology.

**Key words:** Hepatic cirrhosis, liver failure, acute-on chronic liver failure.

<sup>1</sup>Departamento de Ciencias Biomédicas. Facultad de Medicina de la Universidad Católica del Norte, Coquimbo, Chile.

Recibido: 3 de abril de 2013  
Aceptado: 19 de mayo de 2013

**Correspondencia a:**  
Dr. Gustavo Bresky R.  
Dirección: Larrondo 1281, Coquimbo, Chile  
Teléfono: (56 51) 205923  
E-mail: bresky@ucn.cl

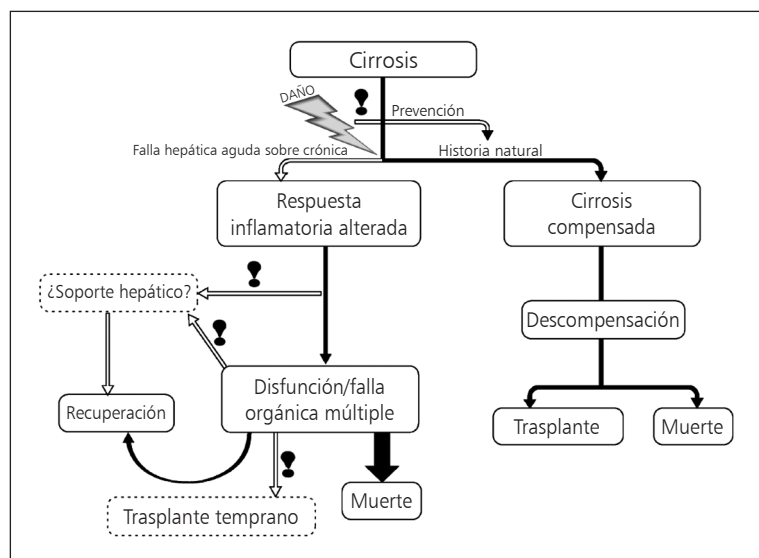
En los últimos años se ha identificado que los pacientes cirróticos en ocasiones presentan un cambio agudo, brusco y drástico del curso natural de su enfermedad. Dicho cambio se asocia a una descompensación de su hepatopatía y a falla de otros órganos, lo que empeora notablemente el pronóstico de vida a corto plazo. Por ello se comenzó a acuñar el concepto de falla hepática aguda sobre crónica y se publicaron varios artículos intentando identificar y caracterizar a los pacientes que la presentaban, entender algunos conceptos fisiopatológicos involucrados en su desarrollo y plantear posibles alternativas terapéuticas. Sin embargo, las definiciones de la entidad no eran completamente homogéneas y, por lo tanto, existía la probabilidad de estar analizando diversos tipos de pacientes cirróticos descompensados. Ante esto, las dos principales asociaciones de estudios del hígado (*European Association for the Study of the Liver-EASL* y *America Association for the Study of the Liver-AASLD*) han definido la entidad como: "El deterioro agudo de una enfermedad hepática crónica preexistente, generalmente asociado a un evento precipitante con un incremento en la mortalidad a los 3 meses, secundario a falla orgánica múltiple"<sup>1</sup>. De esta definición se deduce que los elementos cruciales de este cuadro son: el estado basal de una cirrosis hepática compensada, la existencia de una causal de daño (infecciones, fármacos, tóxicos, alteraciones hemodinámicas etc) que altera su historia natural, lo que finalmente provoca en el huésped cambios que van a generar por un lado el deterioro de la propia función hepática, y a través de diversos mecanismos,

generará la disfunción de otros órganos (especialmente el riñón), lo que provocará, con alta probabilidad, la muerte del sujeto. A pesar del dramatismo de la descripción anterior, la entidad se define como potencialmente recuperable.

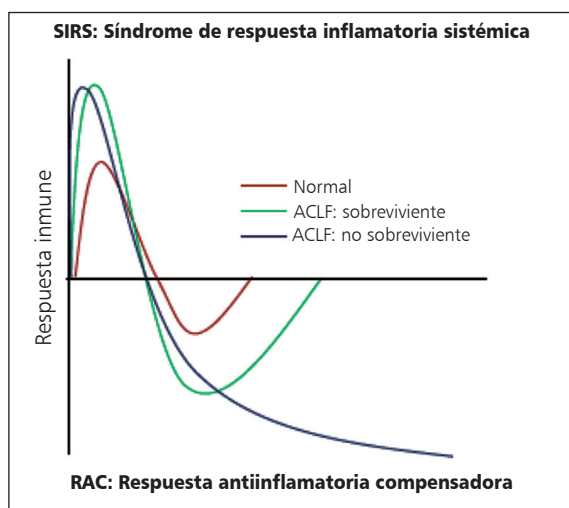
## Fisiopatología y su relación con el enfrentamiento del problema

Desde el punto de vista fisiopatológico es fundamental considerar que estamos hablando de pacientes altamente susceptibles debido a que son desnutridos; inmuno-incompetentes; con actividad de albúmina disminuida y con hemodinamia basal muy alterada (con disfunción endotelial, estado circulatorio hiperdinámico, baja Resistencia Vascular Sistémica (RVS), redistribución de flujos y con gastos cardíacos inicialmente altos que luego pueden decaer). Sobre este paciente muy lábil se agrega una causal de daño descompensante (que muchas veces es de etiología infecciosa) que desarrollará una respuesta a ella con activación de citoquinas, que actuarán directa o indirectamente sobre el hígado y otros órganos y, por otro lado, generarán mayores alteraciones circulatorias, empeorando los flujos plasmáticos efectivos a distintos niveles. Entonces los elementos fisiopatológicos que deben ser foco de atención para intentar ser intervenidos son: 1) La existencia de causas de daño (por un lado se deben evitar acciones que favorezcan su aparición, y por otro, se deben identificar o diagnosticar a tiempo para ser tratadas adecuadamente); 2) El

## Artículos de Revisión



**Figura 1.** Publicado con autorización. Olson & Kamath. *Current Opinion in Critical Care* 2011; 17: 165-69<sup>1</sup>. Este esquema representa el desarrollo de la falla hepática aguda sobre crónica (acute-on-chronic liver failure-ACLF) separado de la progresión natural de la cirrosis. La mayoría de los pacientes permanece en la vía de la historia natural, con unos pocos que se desvían hacia la vía del ACLF por un daño agudo. Los signos de exclamación representan puntos en que la intervención podría tener un rol en la inversión o prevención de ACLF.



**Figura 2.** Publicado con autorización. R. Jalan, P. Gines et al. *J Hepatol* 2012; 57: 1336-48<sup>2</sup>.

desarrollo de activación inmunológica probablemente con desbalance proinflamatorio mediado por la producción de ciertas citoquinas<sup>2</sup> (Figura 1 y Figura 2). En este punto los focos de intervención deben ser 2: el primero es tener una actitud clínica proactiva de permanente alerta para el diagnóstico temprano de las causales de daño, especialmente infecciosas (fundamentalmente la peritonitis bacteriana espontánea-PBE y neumonía), recordando que el paciente cirrótico es

oligosintomático y los resultados de los exámenes de laboratorio pueden ser menos alarmantes (poca tendencia a leucocitosis, PCR más baja etc). Lo importante es entender que ante pequeñas alteraciones del paciente se debe realizar tempranamente estudio de foco infeccioso (especialmente recordar la paracentesis diagnóstica y radiografía de tórax) para luego del diagnóstico temprano (ojalá dentro de las primeras 8 h) iniciar rápidamente la terapia antibiótica adecuada con o sin soporte de albumina según sea el caso. Esta es probablemente la mejor forma de evitar la activación de producción de citoquinas cuya acción desencadenará finalmente la aparición de la falla aguda sobre crónica. El segundo foco debe ir al intento de revertir la acción inmunológica desencadenada a través de eliminar o atenuar el efecto de los mediadores y realizar soporte de las consecuencias sobre las consecuencias de esta activación (soporte hemodinámico, renal, de alteración cerebral, de la coagulación etc).

### Diagnóstico, factores pronósticos y su implicancia clínica

Para poder facilitar el diagnóstico clínico de esta entidad se ha planteado que debe certificarse la presencia de una descompensación aguda de la cirrosis (ascitis, encefalopatía hepática, hemorragia digestiva y/o infección bacteriana) asociada a la falla de uno o más órganos. En relación a la estimación de la probabilidad de morir en el corto plazo se han evaluado diferentes métodos pronósticos de los que destaca que el puntaje de *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) que se utiliza con frecuencia en cuidados intensivos es de utilidad, pero haciéndole ajustes especiales considerando las particularidades del paciente cirrótico. De este modo se ha creado el *Chronic Liver Failure-Sequential Organ Failure Assessment* (CLIF-SOFA), que sería una de las formas adecuadas de establecer el pronóstico vital de un paciente que cursa con una falla hepática aguda sobre crónica<sup>3</sup>. Por otro lado, se ha evaluado igualmente la utilización del *Model-For-End-Stage-Liver Disease* (MELD), que permite pronosticar prácticamente con la misma eficiencia la probabilidad de morir que el CLIF-SOFA, por lo que ambos podrían utilizarse con ese fin. En términos conceptuales el número de órganos disfuncionantes definirá la mayor probabilidad de fallecer. Probablemente considerando el número de órganos en insuficiencia y/o la utilización del MELD o CLIF-SOFA deberán establecerse criterios de ingreso a unidades de paciente crítico (UPC). De este modo se evitaría el ingreso de pacientes con casi nula probabilidad de recuperarse (3 o más órganos disfuncionantes y/o la existencia de leucocitosis y/o ascitis al ingreso por ejemplo) y se ingresaría a los pacientes potencialmente rescatables. La adecuada selección de pacientes

permitirá por un lado salvar a algunos de ellos y, por otro, que a los grupos de las UPC se familiaricen con las particularidades del paciente cirrótico; mejorando su manejo en estado crítico y la disposición posterior a ingresar pacientes con cirrosis descompensada.

### Tratamiento

Considerando los elementos fisiopatológicos las claves del tratamiento son: 1) diagnóstico temprano del factor gatillante y su tratamiento específico efectivo; 2) manejo adecuado de las alteraciones hemodinámicas con reposición de volumen, uso de drogas vasoactivas y eventualmente aporte de albumina humana; 3) manejo adecuado de las descompensaciones de la cirrosis (encefalopatía, coagulopatía u otros); 4) ¿tratamientos específicos? En relación a terapias más dirigidas se ha probado la utilización de sistemas de soporte hepático (MARS o PROMETHEUS) Sin embargo, no han sido capaces de impactar en la mortalidad de los pacientes. Al parecer en un estudio de un grupo europeo se habría demostrado que la utilización de plasmaféresis masiva mejoraría la supervivencia. Sin embargo, habrá que esperar la publicación de esos resultados para sacar conclusiones que nos permitan definir su utilización en la clínica diaria. Ante la ausencia de terapias altamente eficaces, lo que fundamentalmente nos queda es preocuparnos de prevenir, diagnosticar y tratar precozmente las causas de descompensación (neumonía, PBE, uso de drogas hepato o nefrotóxicas, hemorragia variceal, estímulo de disfunción circulatorias u otros) (Tabla 1).

### Resumen

La falla hepática aguda sobre crónica corresponde a una situación de alta mortalidad, pero potencial-

**Tabla 1. Aspectos críticos en el diagnóstico y manejo de pacientes con falla hepática aguda sobre crónica**

1. La falla hepática aguda sobre crónica corresponde a la existencia de descompensación hepática con falla de otros órganos o sistemas secundarios a un factor precipitante generalmente conocido
2. Es una entidad de alta mortalidad pero potencialmente recuperable
3. Al ser inmunológicamente mediada puede eventualmente evitarse al prevenir o diagnosticar tempranamente las causas gatillantes (neumonía, PBE u otras)
4. Utilizar MELD o CLIF-SOFA; n de órganos disfuncionantes, Recuento de leucocitos y diagnóstico de PBE al ingreso puede definir riesgos de morir útiles en la toma de decisiones de ingreso a una UPC

mente reversible. Conceptualmente corresponde a la descompensación de la cirrosis hepática secundaria a un daño cuya etiología es muchas veces identificable (destacando las infecciones entre las posibles causas) asociada a la falla de uno o más órganos (especialmente el riñón). En su patogenia actúan en forma importante citoquinas proinflamatorias que se generan como consecuencia del daño que gatilla el cuadro. Son factores pronósticos de mortalidad el *Chronic Liver Failure-Sequential Organ Failure Assessment* (CLIF-SOFA); *Model-For-End-Stage-Liver Disease* (MELD); número de órganos disfuncionantes y existencia de leucocitosis. Aún no se ha descrito ningún tratamiento específico que impacte en la mortalidad del cuadro, por lo que se debe enfatizar en prevenir y/o diagnosticar para tratar precozmente las causas de daño (neumonía y peritonitis bacteriana espontánea-PBE entre otros) y así evitar la síntesis de citoquinas que participan en su patogenia.

**Palabras clave:** Cirrosis hepática, insuficiencia hepática, falla aguda sobre crónica.

### Referencias

- 1.- Olson JC, Kamath PS. Acute-on-chronic liver failure: concept, natural history, and prognosis. *Curr Opin Crit Care* 2011; 17: 165-9.
- 2.- Jalan R, Gines P, Olson JC, Mookerjee RP, Moreau R, García-Tsao G, et al. Acute-on chronic liver failure. *J Hepatol* 2012; 57: 1336-48.
- 3.- Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013. [publicación electrónica en avance].