

Falla hepática aguda sobre crónica (ACLF) ¿qué es, que sabemos y hacia dónde vamos?

Gabriel Mezzano P.^{1,2}

¹Departamento de Medicina, Sección Gastroenterología, Hospital del Salvador, Santiago, Chile.
²Departamento de Medicina, Sección Gastroenterología, Clínica Universidad de los Andes, Santiago, Chile.

Recibido: 26 de septiembre de 2017
Aceptado: 18 de febrero de 2018

Correspondencia a:
Dr. Gabriel Mezzano
Puentes
Av. Salvador 364,
Providencia, Santiago,
Chile.
Tel.: [+56 2]
25754000
gmezzano@me.com

Acute-on-chronic liver failure (ACLF) ¿what is it, what do we know about it and where are we going?

Acute on chronic liver failure (ACLF) is an increasingly recognized syndrome worldwide, in which there is great interest from different scientific societies and an increasing number of publications. It is defined as a syndrome of cirrhotic patients, characterized by the presence of acute decompensation, organ failure and high mortality rate in the short term. ACLF can be reversed using standard therapy in only 16-50% of patients, thus a prompt transfer to liver transplant center can make a difference in the survival chances of the patient.

Key words: Acute on chronic liver failure; ACLF; mortality.

Resumen

La falla hepática aguda sobre crónica (ACLF, por su sigla en inglés) es un síndrome cada vez más reconocido a nivel mundial, que genera gran interés por parte de las distintas sociedades científicas y sobre el cual existe un número creciente de publicaciones. Se define como un síndrome de pacientes cirróticos, que se caracteriza por la presencia de una descompensación aguda, falla orgánica y elevada mortalidad a corto plazo. La reversibilidad de este síndrome con las medidas estándar es solo entre 16-50%, por lo que la derivación a un centro con disponibilidad de trasplante hepático puede hacer la diferencia en la sobrevida del paciente.

Palabras clave: Falla hepática aguda sobre crónica; ACFL; mortalidad.

Antecedentes

El primer caso reportado de falla hepática aguda sobre crónica (*acute on chronic liver failure* - ACLF) se remonta al año 1995 por Ohnishi y cols.¹ quien describió una entidad clínica conocida por los hepatólogos, pero sin una clara definición hasta ese momento. En el año 2009, la Asociación Asia Pacífico para el Estudio del Hígado (*Asian Pacific Association for the Study of the Liver* - APASL) definió el ACLF como “el daño hepático agudo que se manifiesta por ictericia y coagulopatía, con el desarrollo de complicaciones, como ascitis y/o encefalopatía, en un período de 4 semanas”².

Posterior a esta definición, múltiples asociaciones desarrollaron definiciones para el diagnóstico de ACLF entre ellas la del Consorcio Norteamericano para el Estudio de la Enfermedad Hepática Avanzada

(*North-American Consortium for the Study of End-Stage Liver Disease* - NACSLED 2013), la Asociación Europea para el Estudio de la falla Hepática Crónica (*European Association for the Study of the Liver - Chronic Liver Failure* - EASL- CLIF 2013) y Organización Mundial de Gastroenterología (WGO 2014).

En la actualidad la propuesta realizada por el consorcio EASL-CLIF, por medio de los resultados aportados por el estudio CANONIC, es la definición más utilizada y citada en la literatura anglosajona, y sobre los datos que serán utilizados en la siguiente revisión³.

Introducción

La descompensación aguda sobre crónica, ACLF por su acrónimo en inglés, es una entidad clínica cada

vez más reconocida a nivel mundial, que traduce el deterioro brusco de la función hepática sobre un hígado cirrótico, ya sea por un daño hepático directo u otro factor precipitante que conlleva la disfunción grave y que se asocia a una elevada mortalidad a 28 días que puede variar entre 23 y 74%, dependiendo del número de disfunción de órganos⁴⁻⁶ (Figura 1).

La prevalencia reportada de esta entidad en el estudio CANONIC fue de 22,6% al ingreso con un incremento de aproximadamente 10% en los siguientes 5 días³. Otros estudios en distintas poblaciones muestran variaciones en su prevalencia entre 20-35%, lo que refleja la importancia de su reconocimiento entre los pacientes hospitalizados⁷⁻⁹.

Fisiopatología

La fisiopatología de este síndrome no es del todo conocida, por lo que existen múltiples estudios en esta línea. Según la evidencia actual, pareciera ser que la inflamación presente en los pacientes con ACLF es la característica principal de esta entidad, lo que se ve reflejado en la presencia de un aumento de parámetros inflamatorios (leucocitos y PCR) y citoquinas proinflamatorias (IL-6, I11b, IL-8)^{10,11}.

Dentro de los inductores conocidos de la inflamación se reconocen inductores endógenos y exógenos. Los principales agentes exógenos son los microorganismos bacterianos. La respuesta gatillada por estos agentes está dada por la virulencia y además, por los *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs); señales moleculares únicas que se reconocen a través de receptores llamados *pattern-recognition receptors* (PRRs) los que al activarse inducen la transcripción de un grupo de genes codificantes de inflamación como citoquinas, quemoquinas, entre otros^{6,12} (Figura 2). Por otro lado, dentro de los inductores endógenos de la respuesta inflamatoria se reconocen los productos liberados de la necrosis celular o ruptura de la matriz extracelular que inducen una respuesta inflamatoria aséptica llamados *danger-associated molecular patterns* (DAMPs)^{13,14}.

De este modo, se postula que los pacientes con ACLF presentan un estado inflamatorio exacerbado producto de infecciones bacterianas, inflamación aséptica o translocación bacteriana que se traduciría, por un lado, en una importante disfunción circulatoria y mala perfusión de órganos, y por otro, en una inflamación sistémica grave con estrés oxidativo, necrosis y daño microvascular, lo que llevaría a la falla de órganos con la posible configuración de un ACLF¹⁵ (Figura 3).

Factores precipitantes

Los factores precipitantes de ACLF descritos en la literatura varían ampliamente dependiendo de la zona geográfica. Los factores más frecuentemente

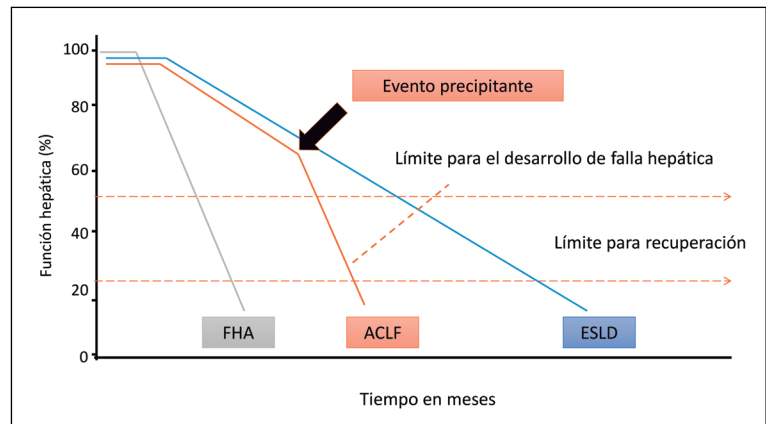


Figura 1. Representación gráfica de la evolución y mortalidad de las distintas entidades clínicas FHA: falla hepática aguda, ACLF: falla hepática aguda sobre crónica y ESLD: enfermedad hepática terminal. Adaptado de: Sarin et al. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2016;13:131-49¹².

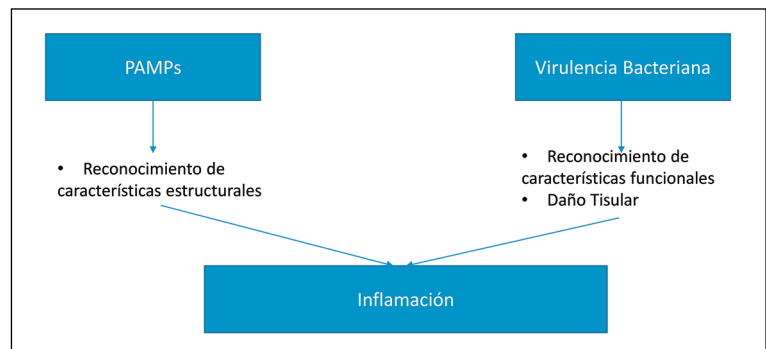


Figura 2. Adaptado de Hernaez R, et al. Acute-on-chronic liver failure: an update. Gut 2017;66:541-53⁶.

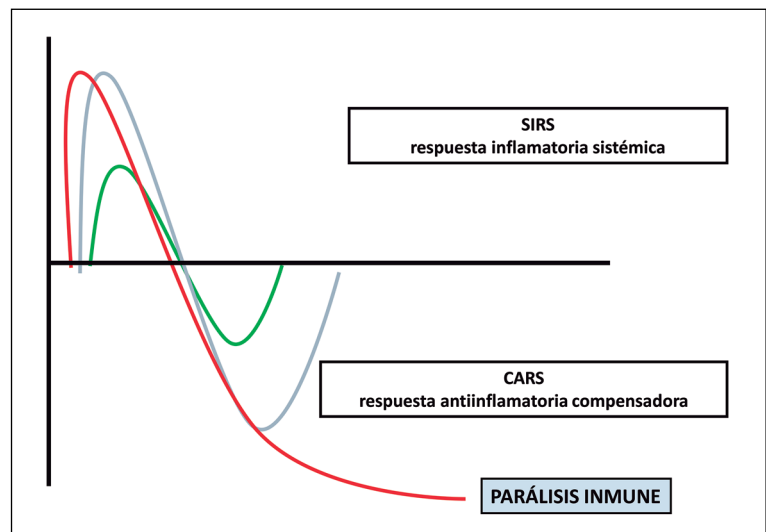


Figura 3. SIRS: systemic inflammatory response syndrome; CARS: compensatory anti-inflammatory response syndrome. Adaptado de Jalan R et al. Journal of Hepatology 2012;57:1336-48⁴.

Artículo de Revisión

reportados en países asiáticos son la reactivación del VHB, hepatitis aguda por VHA y la infección por VHE, mientras que en los países occidentales son la hepatitis alcohólica y las infecciones bacterianas^{3,2}. Si bien no existen estudios realizados en Chile, lo más probable es que estas dos últimas entidades sean las responsables de la mayoría de los casos de ACLF en nuestro medio.

Definición

ACLF es definido como una descompensación aguda de la cirrosis, asociada a falla de órgano y una elevada mortalidad a corto plazo (> 15% a 28 días)³. El *score* de SOFA fue el modelo utilizado para establecer la presencia de falla de órgano, principalmente por su extensa utilización en paciente crítico y por su mayor precisión pronóstica sobre el *model of end-stage liver disease* (MELD), en pacientes con cirrosis y descompensación aguda. Sin embargo, como el *score* SOFA no consideraba características específicas de los pacientes cirróticos, se utilizó su versión modificada que luego se simplificó a lo que hoy se conoce como CLIF-C OFs (Tabla 1)³.

Análisis posteriores determinaron que el diagnóstico de ACLF debe basarse en la presencia, tipo y

número de falla de órganos involucrados, ya que esto permite clasificar su presencia en distintos grados que determinan distintos pronósticos (Tabla 2).

Historia natural y pronóstico

Un nuevo estudio realizado sobre la misma base del CANONIC, permitió esclarecer el carácter dinámico y evolutivo de los pacientes con ACLF, determinando la mortalidad promedio a 28 y 90 días, de acuerdo al número de órganos comprometidos. Así, la presencia de ACLF-1 determina un riesgo de muerte a 28 y 90 días de 18 y 39%, respectivamente, cifra que aumenta en ACLF-2 a 41 y 76% y ACLF-3 con 91 y 98%, respectivamente⁵.

Por otro lado, el curso clínico de los pacientes con ACLF es variable a lo largo de su evolución, tanto así, que aproximadamente 49% logra mejorar su grado de ACLF inicial o logra la resolución de éste, con la consecuente mejoría en la sobrevida.

La necesidad de predecir el pronóstico en este grupo de pacientes llevó al desarrollo de un *score* específico, de mayor exactitud pronóstica que los *scores* tradicionales (MELD, MELD-Na y Child - Pugh) que consistía en el CLIF-OFs con la incorporación de

Tabla 1. Los casilleros azules definen la falla de órgano, los casilleros amarillos definen disfunción de órganos

Sistema / Órgano	Valor	Score =1	Score =2	Score =3
Riñón	Creatinina (mg/dL)	< 2	> 2 a < 3,5	> 3,5 o TRR
Hígado	Bilirrubina (mg/dL)	< 6	6 a < 12	> 12
Cerebro	Encefalopatía hepática	0	1-2	3-4
Coagulación	INR	< 2	2 a 2,5	> 2,5
Circulatorio	PAM (mmHg)	> 70	< 70	DVA
Pulmón	PaO ₂ /FiO ₂	> 300	< 300 a > 200	< 200
	SpO ₂ /FiO ₂	> 357	< 357 a > 214	< 214

TRR: terapia reemplazo renal; INR: *international normalized ratio*; DVA: drogas vasoactivas; PAM: presión arterial media.

Tabla 2.

ACLF o No ACLF	Tipo y número de órganos afectados	Mortalidad a 28 días
No ACLF	a) Sin falla de órgano b) Falla de 1 órgano (hígado, coagulación, circulatorio) con creatinina < 1,5 mg/dL y ausencia de encefalopatía c) Encefalopatía y creatinina < 1,5 mg/dL	< 5%
ACLF grado 1	a) Falla renal b) Falla de 1 órgano (hígado, coagulación, circulatorio o falla respiratoria) + creatinina 1,5-1,9 mg/dL y/o encefalopatía grado I - II c) Encefalopatía Grado III-IV + creatinina 1,5-1,9 mg/dL	18%
ACLF grado 2	a) Falla de 2 órganos	41%
ACLF grado 3	a) Falla de 3 órganos	91%

dos variables: edad y recuento leucocitario, llamado CLIF-ACLFs (www.clifresearch.com), y este nuevo *score* permite una estimación de la probabilidad de morir a 28, 90, 180 y 360 días¹⁶.

Gustoty cols., identificaron que aquellos pacientes que poseen un CLIF-C ACLFs > 64 entre el 3^{er} - 7^{mo} día, y que no son candidatos a trasplante hepático, tienen una mortalidad de 100% a 28 días.

Por lo antes expuesto, es fundamental la rápida estratificación de los pacientes de acuerdo a su pronóstico, para así, destinar recursos en forma racional.

Prevención

La rápida identificación y tratamiento de los potenciales precipitantes es la mejor medida preventiva que se tiene para evitar la progresión a ACLF. Son múltiples las medidas que deben utilizarse de forma rutinaria y protocolizada como son: el uso de albúmina en paracentesis evacuadoras y tratamiento de la peritonitis bacteriana espontánea, uso de norfloxacino en pacientes con cirrosis descompensada, antibióticos en sangrados digestivos, entre otros^{17,18}.

Las infecciones son un factor precipitante reconocido en aproximadamente 35% con ACLF, esto obliga a tener una conducta activa de sospecha y tratamiento sobre las infecciones, ya que el retraso en su inicio determina una mayor mortalidad. Dentro de las medidas útiles en este tema es la vigilancia epidemiológica local y el uso de frotis rectales y nasales, ya que permiten identificar la presencia de gérmenes resistentes, lo que permite guiar la terapia antibiótica en caso de sospecha de infección^{19,20}.

Tratamiento

Manejo general

Actualmente, no existen tratamientos específicos para los pacientes con ACLF, por lo que el pilar de la terapia consiste en el soporte y mantención de los órganos en falla, junto con la rápida identificación y tratamiento del factor descompensante. Lamentablemente, pese a los avances diagnósticos entre 30-40 % de los pacientes con ACLF, no logra identificarse el factor precipitante³.

La complejidad de este grupo de pacientes exige su ingreso a unidades de paciente crítico y adecuar el manejo según las guías actuales de manejo del paciente cirrótico crítico^{18,21}.

Manejo específico

a) Sistemas de soporte hepático

Dentro de las alternativas terapéuticas propuestas se encuentran los dispositivos de soporte hepático extracorpóreos cuyo objetivo en pacientes con ACLF

es soportar la función hepática durante la descompensación aguda hasta la recuperación de su condición basal y/o el trasplante hepático²². El mecanismo de estos dispositivos consiste en la eliminación de sustancias solubles en agua y unidas a proteínas mediante la diálisis con albúmina. Dentro de los dispositivos disponibles están el: MARS[®], Prometheus[®], SPAD[®] y recambios plasmáticos terapéuticos (therapeutic plasma, exchange-TPE) los que han demostrado su utilidad en disminuir los niveles de bilirrubina y ácidos biliares, sin una clara mejoría de la función hepática probablemente por lo heterogéneo de las poblaciones estudiadas. Sin embargo, la mejoría en la hemodinámica, función renal y encefalopatía hepática de estos pacientes permite “comprar” tiempo valioso y hacer de puente para aquellos pacientes candidatos a trasplante hepático²³. Lamentablemente la evidencia respecto a la utilidad de estas terapias en ACLF es escasa, con resultados dispares, probablemente por la utilización de definiciones distintas a las propuestas en el año 2013 por el EASL-CLIF²³.

b) Trasplante hepático

El trasplante hepático representa el tratamiento definitivo para los pacientes con ACLF, por lo que todos estos casos debiesen ser evaluados para un potencial trasplante mientras no existan contraindicaciones para éste. El problema se plantea por la escasa disponibilidad de órganos y la extrema gravedad de estos pacientes, que en algunos centros desestiman su indicación por su mayor riesgo de muerte en el procedimiento (“*too sick to transplant*” [demasiado enfermo para realizar trasplante]). La información publicada de pacientes sometidos a un trasplante hepático con ACLF es escasa y de difícil interpretación por las diferencias en los criterios diagnósticos, sin embargo, del estudio CANONIC se pudo obtener que los pacientes con ACLF grado 2 y 3 sometidos a un trasplante tuvieron 80% de sobrevida al año; porcentaje que es similar a los trasplantados sin ACLF⁵. Literatura reciente del último año muestra tasas de sobrevida comparables entre pacientes trasplantados con y sin ACLF, incluso con diferentes grados de éste²⁴.

Conclusiones

La definición de este síndrome ha permitido reconocer un grupo de pacientes con un pobre pronóstico a corto plazo y donde la alta sospecha diagnóstica, las intervenciones agresivas y oportunas pueden de alguna manera modificar su curso natural. Si bien las terapias de soporte hepático no han logrado demostrar su utilidad, permiten ganar tiempo valioso para acceder al tratamiento de elección que es el trasplante hepático.

Artículo de Revisión

Referencias

- Ohnishi H, Sugihara J, Moriwaki H, Muto Y. [Acute-on-chronic liver failure]. *Ryoikibetsu Shokogun Shirizu*. 1995;7:217-9.
- Sarin SK, Kedarisetty CK, Abbas Z, Amarapurkar D, Bihari C, Chan AC, et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) 2014. *Hepatology* 2014;8:453-71.
- 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;144:1426-37.
- Jalan R, Gines P, Olson JC, Mookerjee RP, Moreau R, Garcia-Tsao G, et al. Acute-on chronic liver failure. *J Hepatol* 2012;57:1336-48.
- Gustot T, Fernández J, Garcia E, Morando F, Caraceni P, Alessandria C, et al. Clinical course of acute-on-chronic liver failure syndrome and effects on prognosis. *Hepatology* 2015;62:243-52.
- Hernaez R, Solà E, Moreau R, Ginès P. Acute-on-chronic liver failure: an update. *Gut* 2017;66:541-53.
- Bajaj JS, O'Leary JG, Reddy KR, Wong F, Biggins SW, Patton H, et al. Survival in infection-related acute-on-chronic liver failure is defined by extrahepatic organ failures. *Hepatology* 2014;60:250-6.
- Jalan R, Yurdaydin C, Bajaj JS, Acharya SK, Arroyo V, Lin HC, et al. Toward an improved definition of acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterology* 2014;147:4-10.
- Silva PES E, Fayad L, Lazzarotto C, Ronsoni MF, Bazzo ML, Colombo BS, et al. Single-centre validation of the EASL-CLIF Consortium definition of acute-on-chronic liver failure and CLIF-SOFA for prediction of mortality in cirrhosis. *Liver Int* 2015;35:1516-23.
- Clària J, Stauber RE, Coenraad MJ, Moreau R, Jalan R, Pavesi M, et al. Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: Characterization and role in acute-on-chronic liver failure. *Hepatology* 2016;64:1249-64.
- Solé C, Solà E, Morales-Ruiz M, Fernández G, Huelin P, Graupera I, et al. Characterization of inflammatory response in acute-on-chronic liver failure and relationship with prognosis. *Sci Rep* 2016;6:32341.
- Sarin SK, Choudhury A. Acute-on-chronic liver failure: terminology, mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;13:131-49.
- Arroyo V, Moreau R, Kamath PS, Jalan R, Ginès P, Nevens F, et al. Acute-on-chronic liver failure in cirrhosis. *Nat Rev Dis Prim* 2016;2:16041.
- Moreau R. The Pathogenesis of ACLF: The inflammatory response and immune function. *Semin Liver Dis* 2016;36:133-40.
- Bernardi M, Moreau R, Angeli P, Schnabl B, Arroyo V. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *J Hepatol* 2015;63:1272-84.
- Jalan R, Saliba F, Pavesi M, Amoros A, Moreau R, Levesque E, et al. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute on chronic liver failure. *J Hepatol* 2014;61:1038-47.
- Gines P, Angeli P, Lenz K, Muller S, Moore K, Moreau R, et al. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol*. 2010;53:397-417.
- Fernández J, Aracil C, Solà E, Soriano G, Cinta Cardona M, Coll S, et al. Evaluación y tratamiento del paciente cirrótico crítico. *Gastroenterol Hepatol* 2016;39:607-26.
- Fernández J, Acevedo J. New antibiotic strategies in patients with cirrhosis and bacterial infection. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;9:1495-500.
- Fernández J, Bert F, Nicolas-Chanoine M-H. The challenges of multi-drug-resistance in hepatology. *J Hepatol* 2016;65:1043-54.
- Nadim MK, Durand F, Kellum JA, Levitsky J, O'Leary JG, Karvellas CJ, et al. Management of the critically ill patient with cirrhosis: A multidisciplinary perspective. *J Hepatol* 2016;64:717-35.
- Lee KCL, Stadlbauer V, Jalan R. Extracorporeal liver support devices for listed patients. *Liver Transp* 2016;22:839-48.
- Karvellas CJ, Subramanian RM. Current evidence for extracorporeal liver support systems in acute liver failure and acute-on-chronic liver failure. *Crit Care Clin* 2016;32:439-51.
- Artru F, Louvet A, Ruiz I, Levesque E, Labreuche J, Ursic-Bedoya J, et al. Liver transplantation in the most severely ill cirrhotic patients: A multicenter study in acute-on-chronic liver failure grade 3. *J Hepatol* 2017;67:708-15.