



Mesa Redonda 4: Receptores especiales

Acute on chronic: criterios de inclusión

Rafael Bañares

Valencia, 1 Diciembre de 2017



ciberehd



El caso clínico

- Paciente de 62 años con cirrosis por virus C con RVS (Child B, MELD 15)
- Ingreso por ascitis de difícil control dos días atrás
- Alteración del nivel de conciencia, fiebre (38° C), oliguria (diuresis del día anterior de 400 cc) y con una PAM de 55 mmHg (85/40)
- En los análisis urgentes destaca la presencia de elevación de la bilirrubina (17 mg/dl) de la creatinina (2 mg/dl) y del INR (1,98). Leucocitos 14500/mm³

¿Se puede (debe) trasplantar al paciente?

- ¿Qué le está pasando al paciente?
- ¿Por qué le pasa esto?
- ¿Existe algún beneficio de supervivencia para el paciente?
- ¿Es el paciente elegible para trasplante?

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 injury.

Year introduced: 2015

PubMed

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

Create RSS Create alert Advanced

Format: Summary Sort by: Most Recent

Send to

Search results

Items: 1 to 20 of 192

Febrero 2017

First < Prev Page 1 of 10 Next > Last >

PubMed

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

Create RSS Create alert Advanced

Format: Summary Sort by: Most Recent Per page: 20

Send to

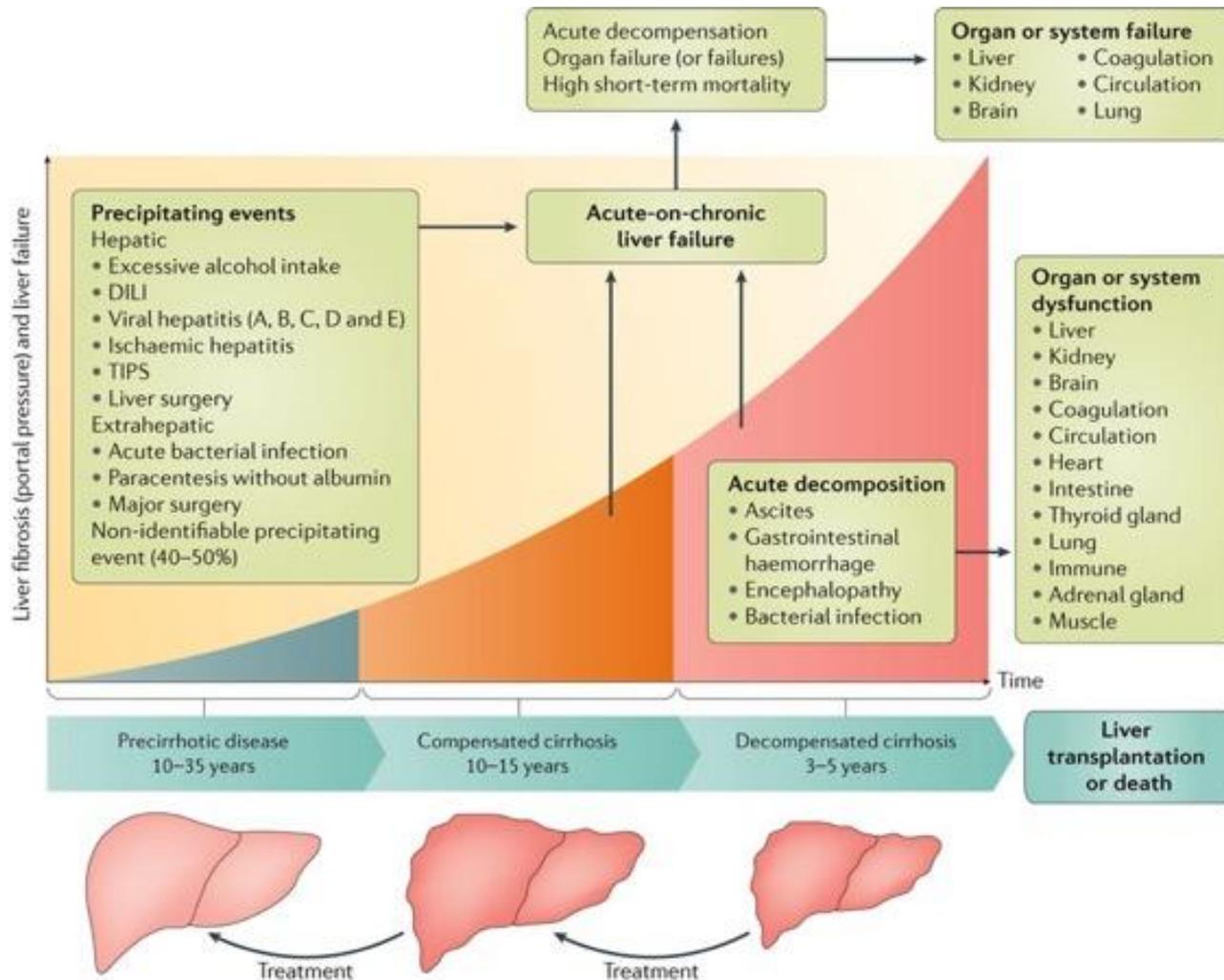
Search results

Items: 1 to 20 of 244

Octubre 2017

<< First < Prev Page 1 of 13 Next > Last >>

ACLF: Su reconocimiento en la historia natural de la cirrosis



Varias definiciones

	 APASL	 CLIF-Consortium	NACSELD definition	 WGO proposal
Geographic area	Asia	Europe	United States and Canada	Eastern and Western countries
Definition	<p>Liver failure defined as jaundice (serum bilirubin ≥ 5 mg/dL) and coagulopathy (INR ≥ 1.5 or prothrombin activity $< 40\%$), complicated within 4 weeks by clinical ascites and/or HE in patients with previously diagnosed or undiagnosed chronic liver disease.</p>	<p>Acute decompensation of cirrhosis associated with organ failures.</p> <p><u>ACLF grade 1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Single kidney failure - Single non-renal OF plus renal dysfunction (Creatinine 1.5-1.9mg/dL) and/or grade 1-2 HE. <p><u>ACLF grade 2:</u> Two OF.</p> <p><u>ACLF grade 3:</u> \geqThree OF.</p>	<p>Bacterial infection-related acute decompensation of cirrhosis associated with two or more OF.</p> 	<p>ACLF is a syndrome characterized by acute hepatic decompensation resulting in liver failure (jaundice and prolongation of the INR) and one or more extrahepatic OF that is associated with increased mortality within a period of 28 days and up to 3 months from onset.</p>
Organ failure assessment	<p>Only liver failure, defined by bilirubin and INR levels, is included in the definition.</p> 	<p>CLIF-OF score</p>	<p>Kidney: need for RRT. Brain: HE grade 3-4 according to West-Haven criteria. Circulation: shock defined by MAP < 60 mmHg or a reduction of 40 mmHg in systolic blood pressure from baseline, despite adequate fluid resuscitation.</p>	<p>No specific definition.</p> 
	2009	2013	2014	2014

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 Fracayos de órganos	97 (7.5%)	31/97 (32.0%)	} → ACLF-2
3 Fracayos de órganos	25 (1.9%)	17/25 (68.0%)	} → ACLF-3
4-6 Fracayos de órganos	18 (1,4%)	12/18 (88.9%)	

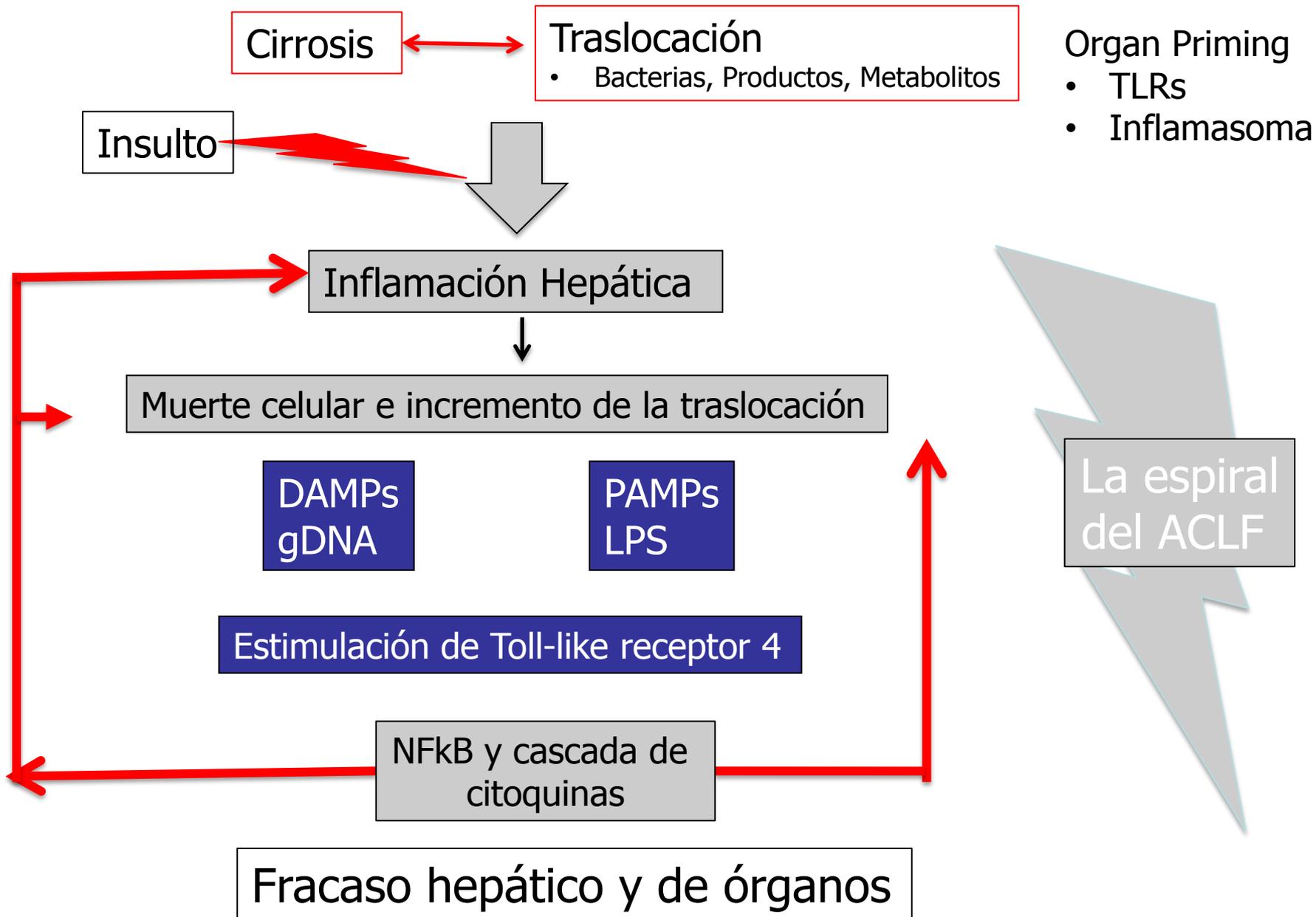
Nuestro paciente

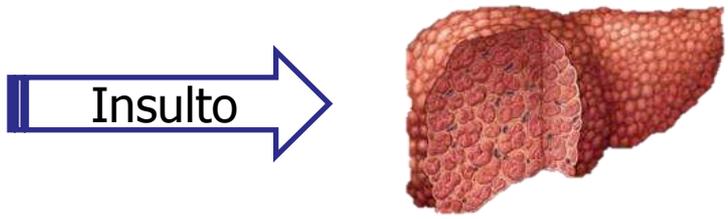
Bilirubin	<input type="text" value="17"/> mg/dl	Liver score <input type="text" value="3"/>
		Liver failure <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Creatinine	<input type="text" value="2"/> mg/dl	Kidney score <input type="text" value="2"/>
Renal replacement therapy	<input type="radio"/> Yes <input checked="" type="radio"/> No	Renal failure <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Use of vasopressors (Hepatorenal syndrome indication)	<input type="radio"/> Yes <input checked="" type="radio"/> No	
West-Haven grade for HE	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input checked="" type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4	Brain score <input type="text" value="2"/>
		Cerebral failure <input type="radio"/> Yes <input checked="" type="radio"/> No
INR	<input type="text" value="1.98"/>	Coagulation score <input type="text" value="1"/>
		Coagulation failure <input type="radio"/> Yes <input checked="" type="radio"/> No
MAP	<input type="text" value="55"/> mm/Hg	Circulation score <input type="text" value="2"/>
Use of vasopressors (Circulatory failure indication)	<input type="radio"/> Yes <input checked="" type="radio"/> No	Circulation failure <input type="radio"/> Yes <input checked="" type="radio"/> No
Select one	<input checked="" type="radio"/> PaO ₂ (preferred) <input checked="" type="radio"/> SpO ₂	Lung score <input type="text" value="1"/>
FiO₂	<input type="text" value="21"/> %	Respiratory failure <input type="radio"/> Yes <input checked="" type="radio"/> No
Mechanical Ventilation	<input type="radio"/> Yes <input checked="" type="radio"/> No	

Total Number Failures	<input type="text" value="2"/>
CLIF Organ Failure Score	<input type="text" value="11"/>
i ACLF Grade	<input type="text" value="ACLF-Grade 2"/>

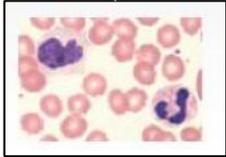
¿Se puede (debe) trasplantar al paciente?

- ¿Qué le está pasando al paciente?
- ¿Por qué le pasa esto? (*dicho de otro modo, ¿es algo distinto a la cirrosis descompensada?*)
- ¿Existe algún beneficio de supervivencia para el paciente?
- ¿Es el paciente elegible para trasplante?





Inflamación



Células inmunes



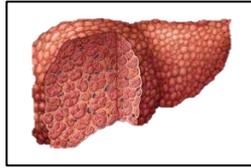
Activación



Astrocitos



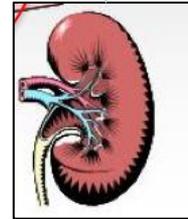
Activación



Estrelladas



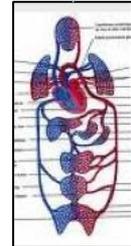
Activación



Mesangiales



Activación



Endoteliales



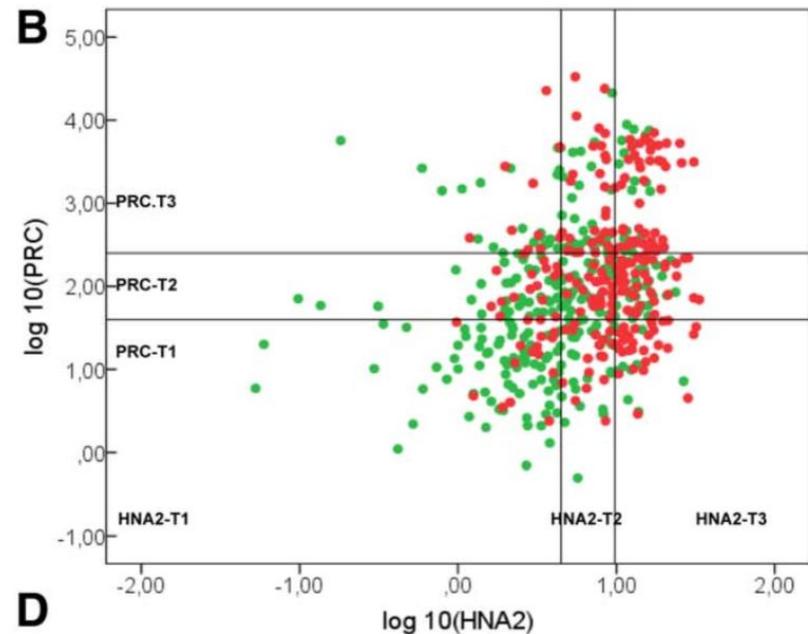
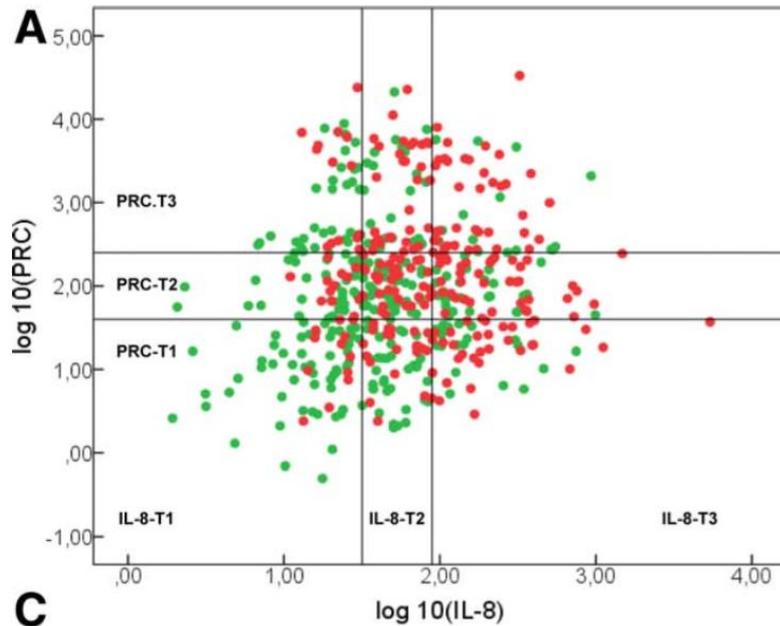
Activación

Daño de órganos

¿Realmente esto es distinto a lo que pasa en la cirrosis descompensada?

Systemic Inflammation in Decompensated Cirrhosis: Characterization and Role in Acute-on-Chronic Liver Failure

- Pacientes sin ACLF
- Pacientes con ACLF



La inflamación sistémica y la disfunción circulatoria juegan un papel relevante en el desarrollo de ACLF

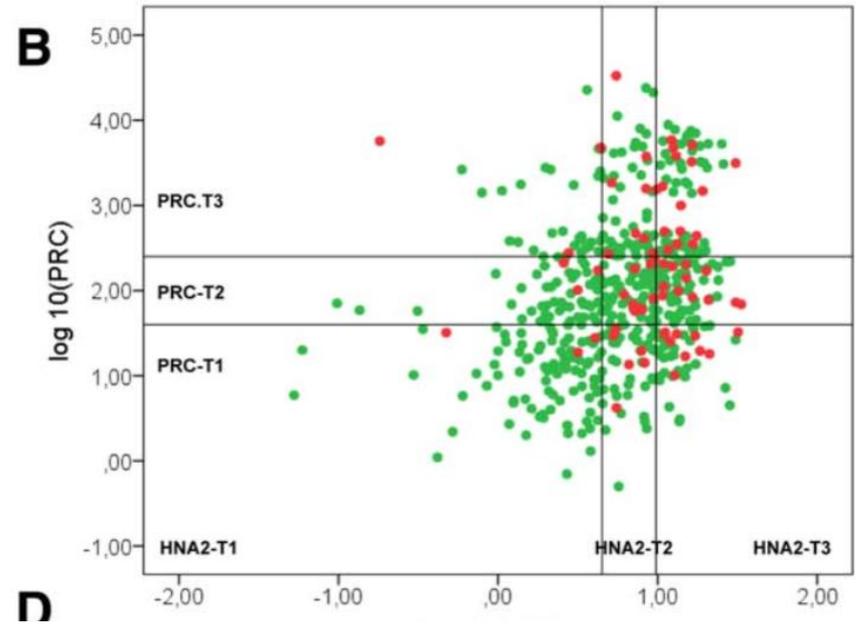
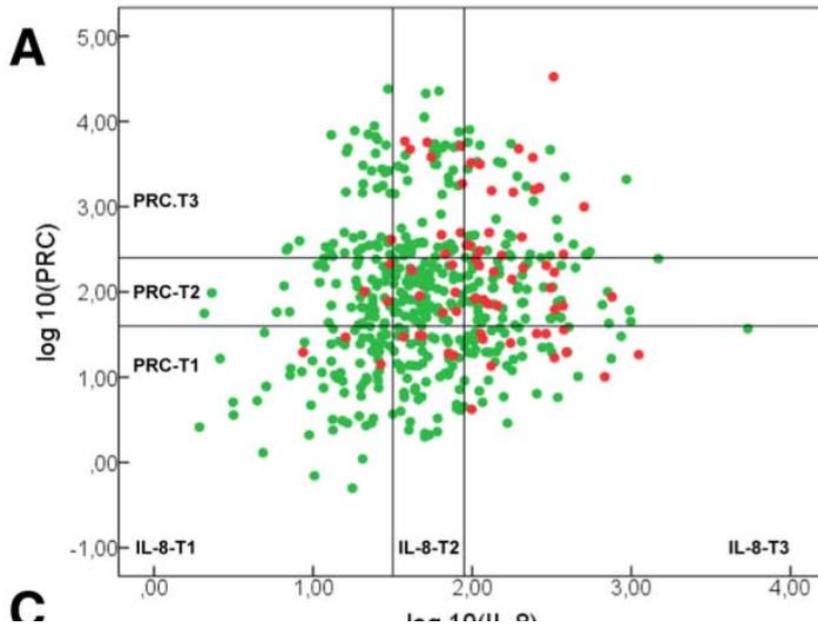
Systemic Inflammation in Decompensated Cirrhosis: Characterization and Role in Acute-on-Chronic Liver Failure

	ACLF – I N=126	ACLF – II N=86	ACLF – III N=25	p-value*
PRC (u IU/ml)	169(40-383)	114(28-352)	87(33-258)	0.771
TNFa (pg/ml)	30(21-43)	26(15-36)	32(17-43)	0.029
IL-6 (pg/ml)	34(18-96)	43(13-106)	111(32-355)	0.018
IL-8 (pg/ml)	62(37-112)	97(48-192)	144(80-292)	<0.001
IL-10 (pg/ml)	4.3(1.1-17.9)	15.3(5.5-41.5)	12.4(6.6-40.8)	<0.001
IL-1ra (pg/ml)	17(10-45)	26(8-63)	49(24-135)	0.019

El grado de inflamación sistémica se asocia de forma más importante que el grado de disfunción circulatoria a la frecuencia, gravedad y evolución del ACLF

Systemic Inflammation in Decompensated Cirrhosis: Characterization and Role in Acute-on-Chronic Liver Failure

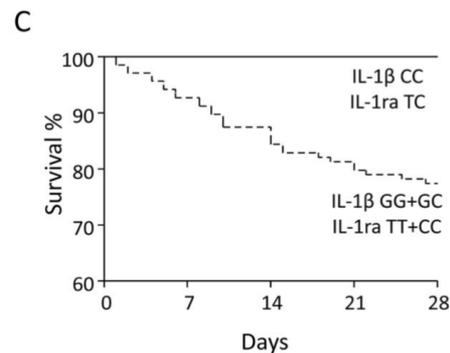
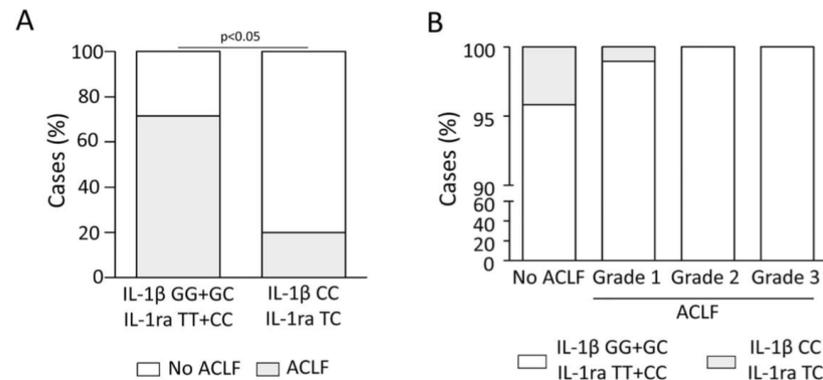
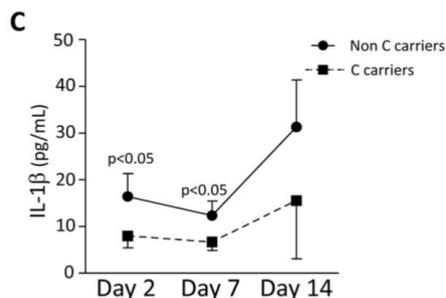
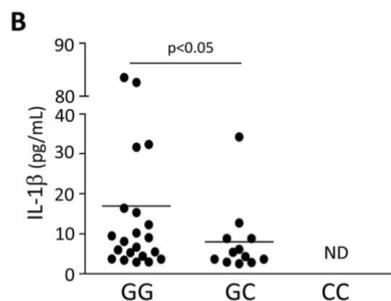
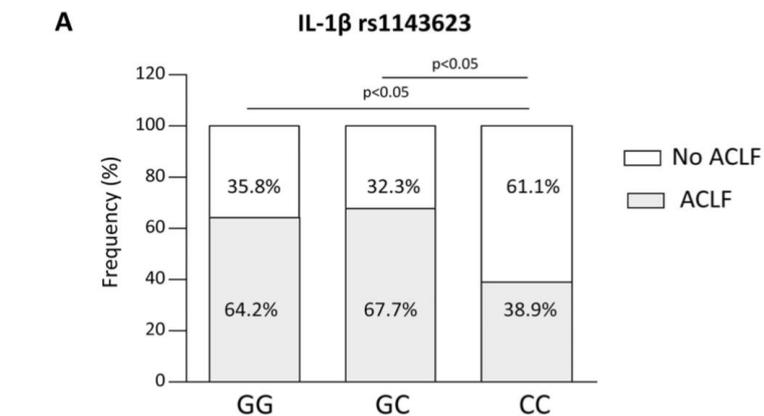
- Pacientes que sobreviven
- Pacientes que fallecen



El grado de inflamación sistémica se asocia al riesgo de muerte en pacientes con ACLF

Polymorphisms in the IL-1 Gene Cluster Influence Systemic Inflammation in Patients at Risk for Acute-on-Chronic Liver Failure

El cluster del gen IL1 (2q) tiene 3 genes relacionados (IL1A, IL1B, and IL1RN) que codifican tres de las más importantes citoquinas del proceso inflamatorio (IL-1a, IL-1b, and IL-1ra)

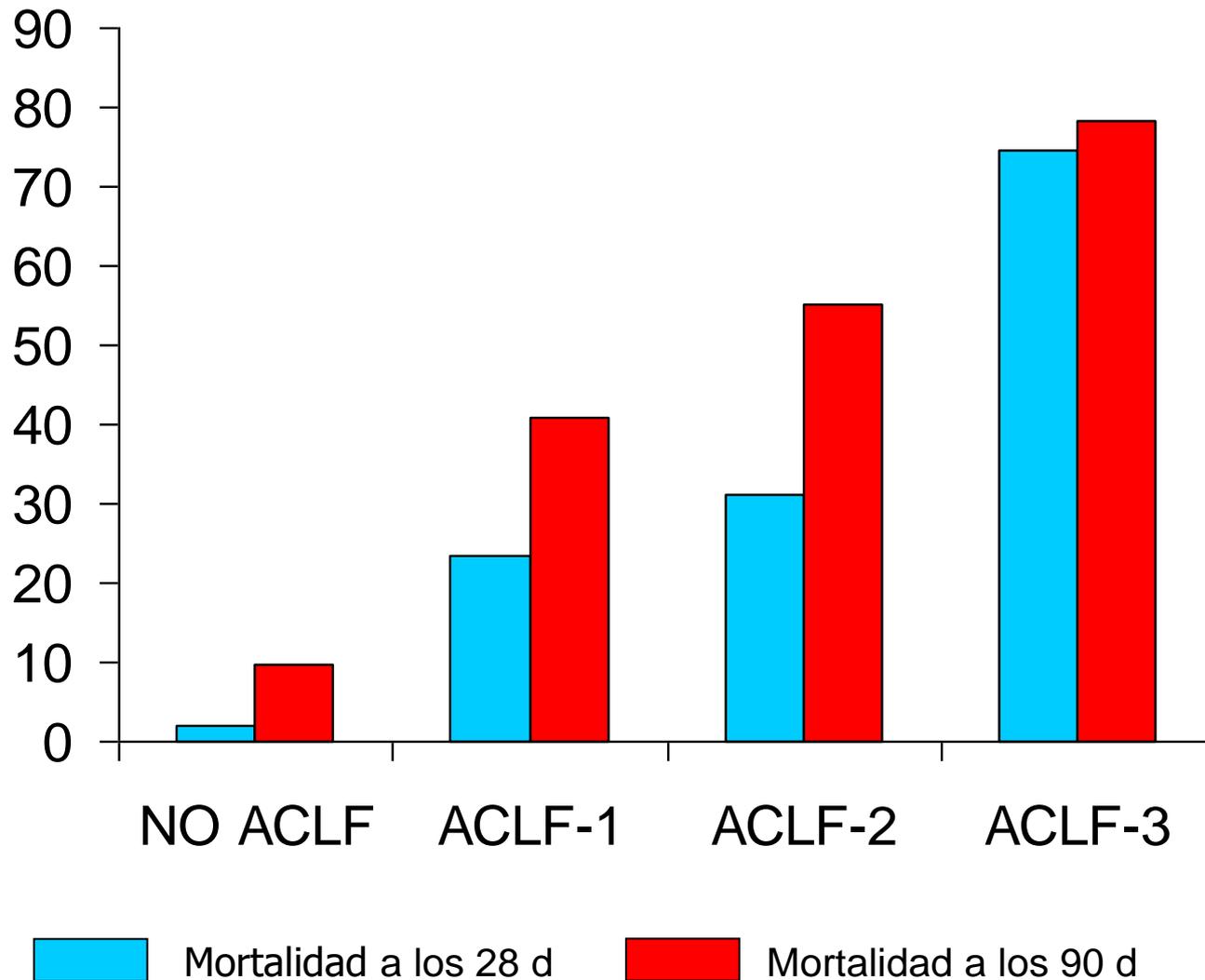


La presencia de variantes genéticas en el gen IL-1 modula de forma relevante la presencia y gravedad de la respuesta inflamatoria y su mortalidad

¿Se puede (debe) trasplantar al paciente?

- ¿Qué le está pasando al paciente?
- ¿Por qué le pasa esto?
- ¿Existe algún beneficio de supervivencia para el paciente? *(dicho de otro modo, ¿nuestro paciente necesita algo más?)*
- ¿Es el paciente elegible para trasplante?

Mortalidad a 28 y 90 días en pacientes con ACLF (Canonic Study)



$$10*[0.33*CLIF-OFs + 0.04*edad + 0.63*Ln leucocitos - 2]$$

$$P = 1 - e^{(-CI(t) * \exp(\beta(t)*CLIF-C ACLFs))}$$

Nuestro
paciente

DATA

SCORES

Age

57 years

White-cell count

14.5 10^9 cells/L

CLIF-C ACLF Score

56

Probability of dying at 1 month

44 %

Probability of dying at 3 month

64 %

Probability of dying at 6 month

69 %

Probability of dying at 12 month

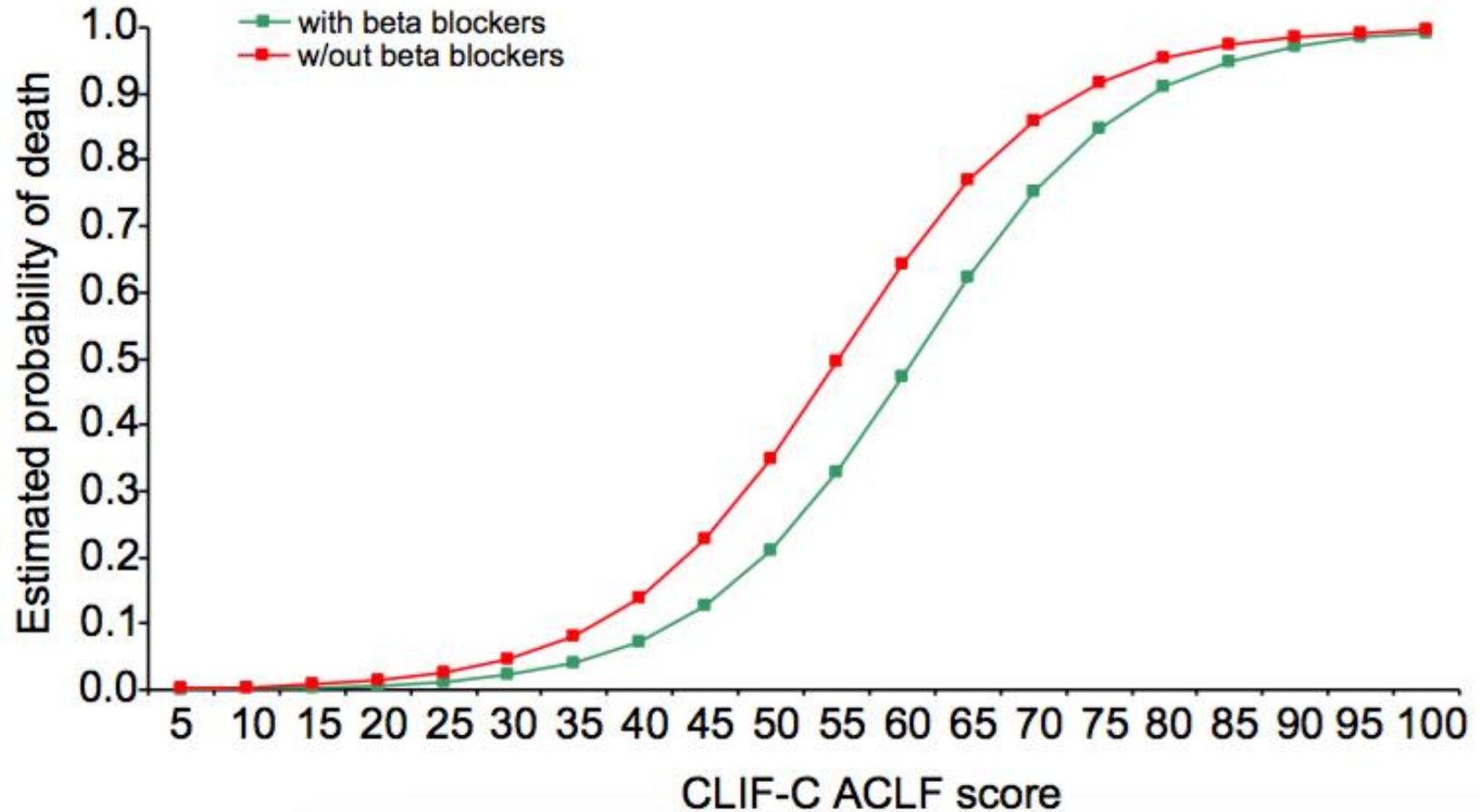
75 %

Reset

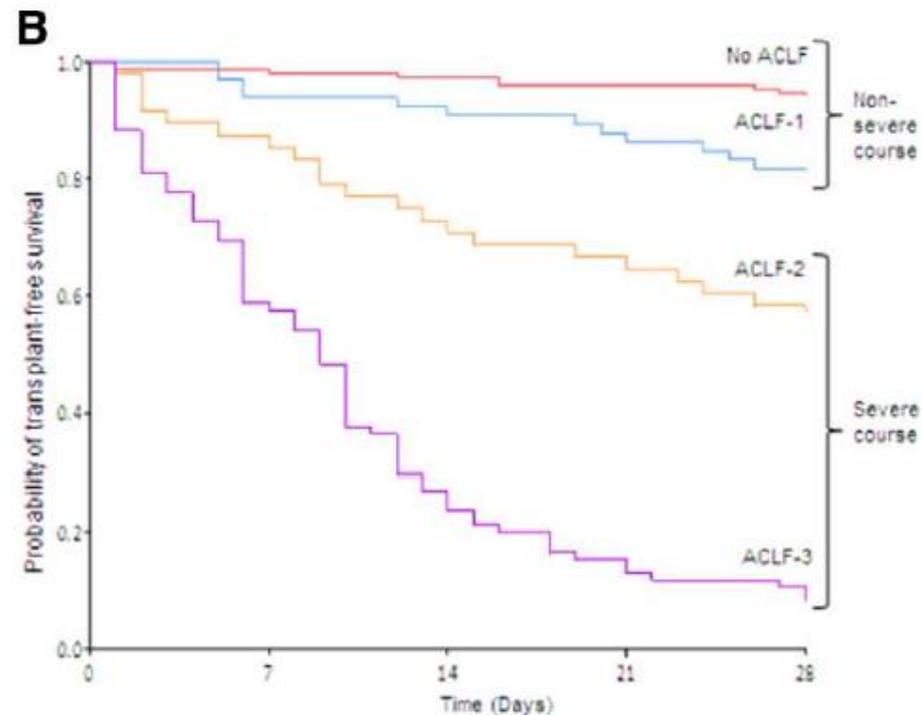
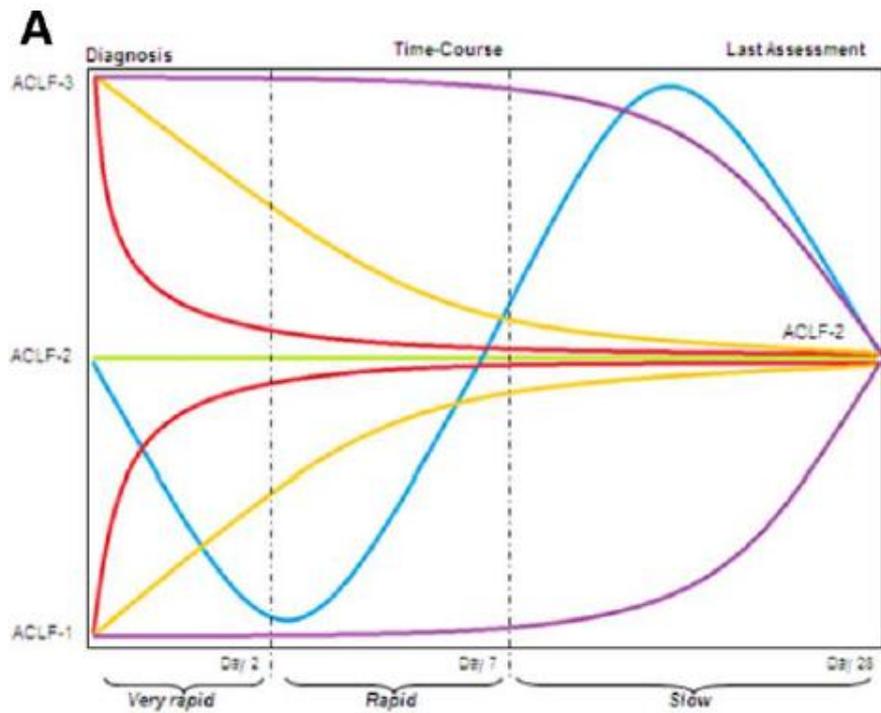
Compute

El riesgo de muerte no es lineal en todo el espectro de gravedad del ACLF

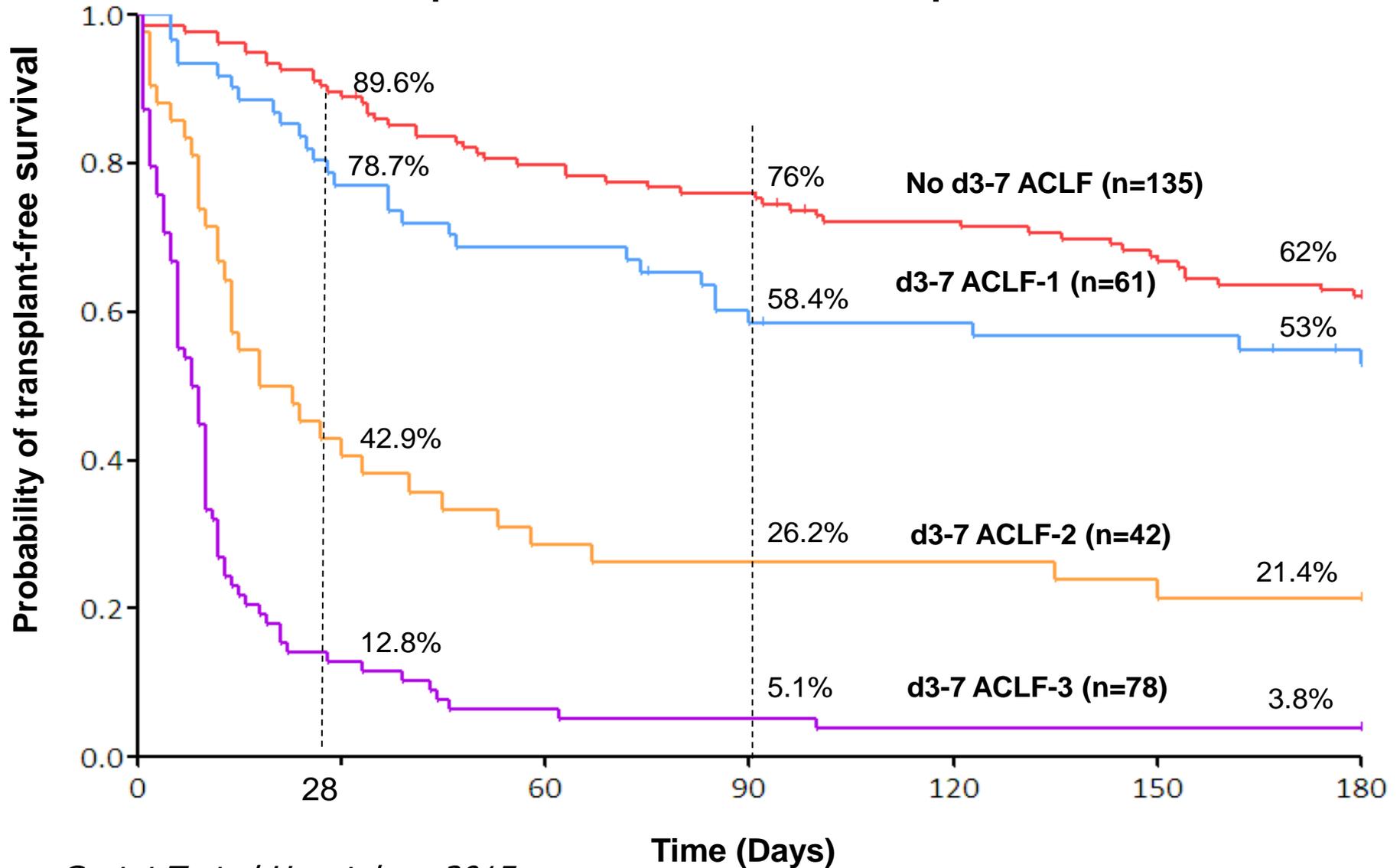
p value for beta blocker effect: 0.0324



El ACLF es una entidad dinámica: Importancia pronóstica



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



- El paciente ingresa en la UCI. A las 48 horas de su ingreso en la UCI y tras iniciar tratamiento antibiótico con carbapenémicos por la presencia de PBE, reposición de volumen y tratamiento anti-encefalopatía el paciente presenta los siguientes datos:
 - Bilirrubina 28 mg/dl,
 - INR 2.5
 - Creatinina 1,8 mg/dl.
 - La presión arterial media es de 70 mmHg.
 - El recuento de leucocitos ha mejorado (10500 /mm³).
 - Por la presencia de alteración del nivel de conciencia el paciente está intubado
 - PaO₂ de 100 mmHg.

DATA

SCORES

Age

 years

White-cell count

 10^9 cells/L

CLIF-C ACLF Score

Total Number Failures

CLIF Organ Failure
Score

ACLF Grade

Probability of dying at 1 month

 %

Probability of dying at 3 month

 %

Probability of dying at 6 month

 %

Probability of dying at 12 month

 %

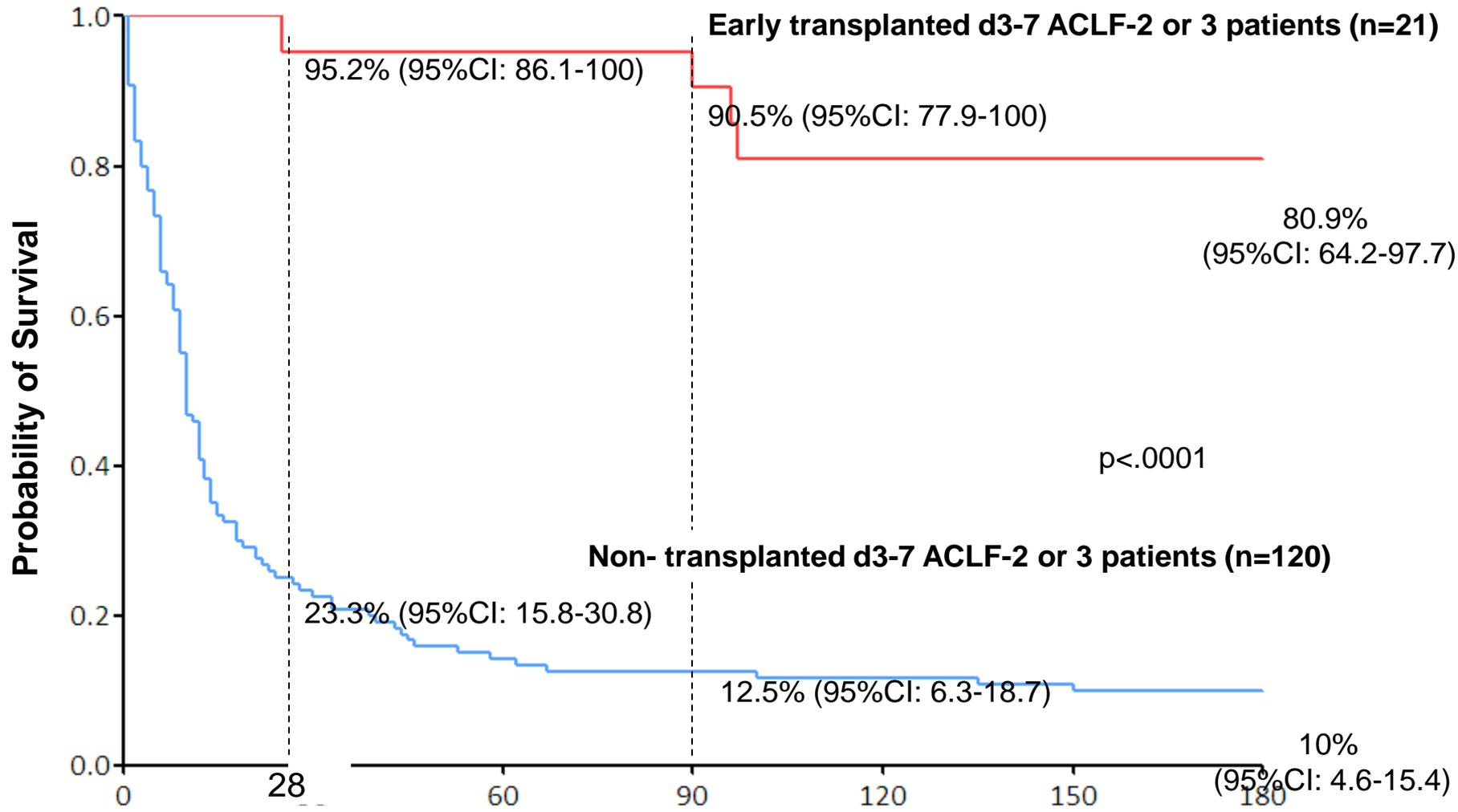
Reset

Compute

¿Se puede (debe) trasplantar al paciente?

- ¿Qué le está pasando al paciente?
- ¿Por qué le pasa esto?
- ¿Existe algún beneficio de supervivencia para el paciente? *(dicho de otro modo, ¿nuestro paciente necesita algo más?)*
- ¿Es el paciente elegible para trasplante?

¿El trasplante beneficia a pacientes con ACLF?



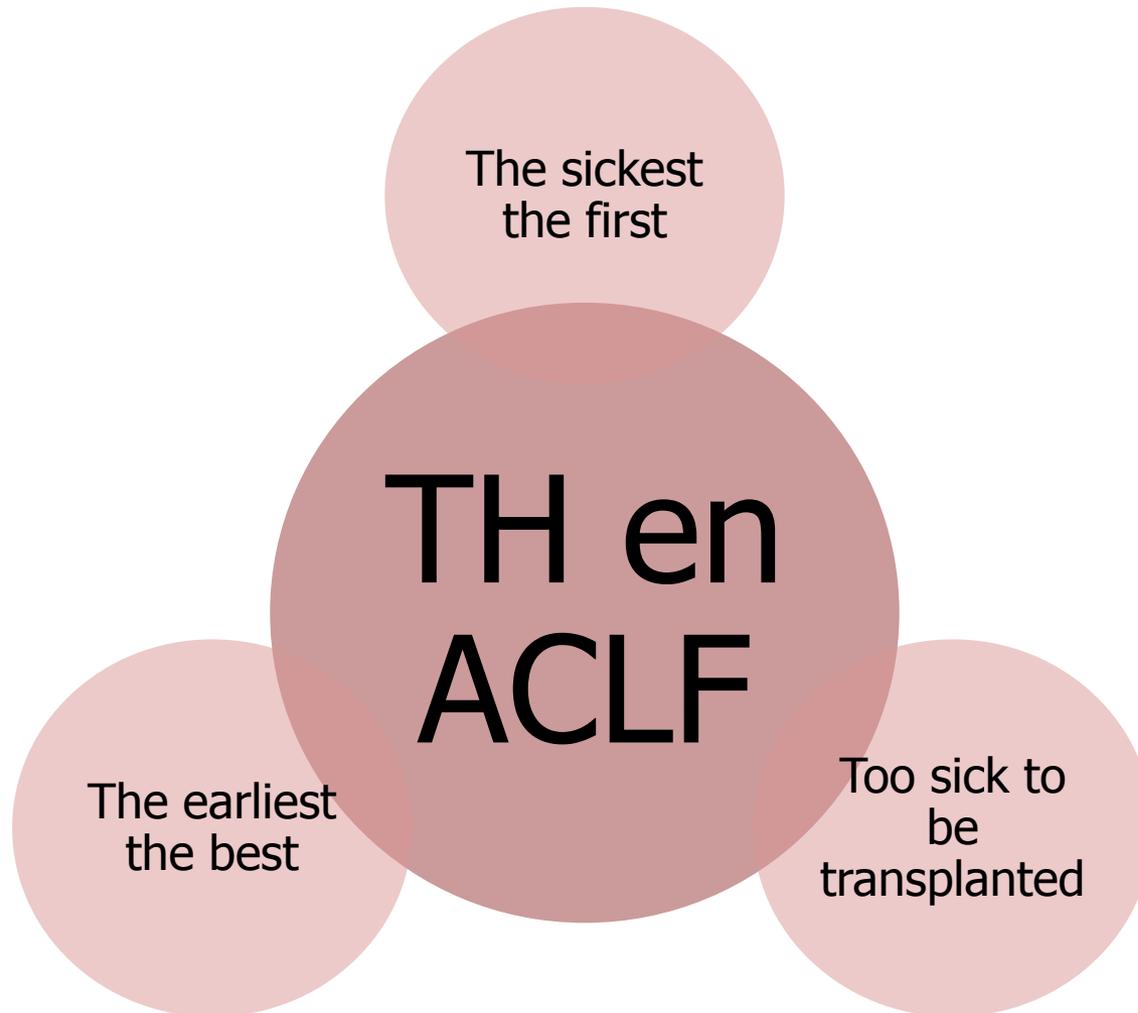
El complicado equilibrio entre la disponibilidad de órganos y la futilidad

Justicia Distributiva



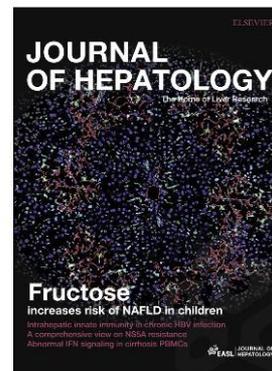
Beneficio individual

El complicado equilibrio entre la disponibilidad de órganos y la futilidad



Liver transplantation in the most severely ill cirrhotic patients: a multicenter study in acute-on-chronic liver failure grade 3

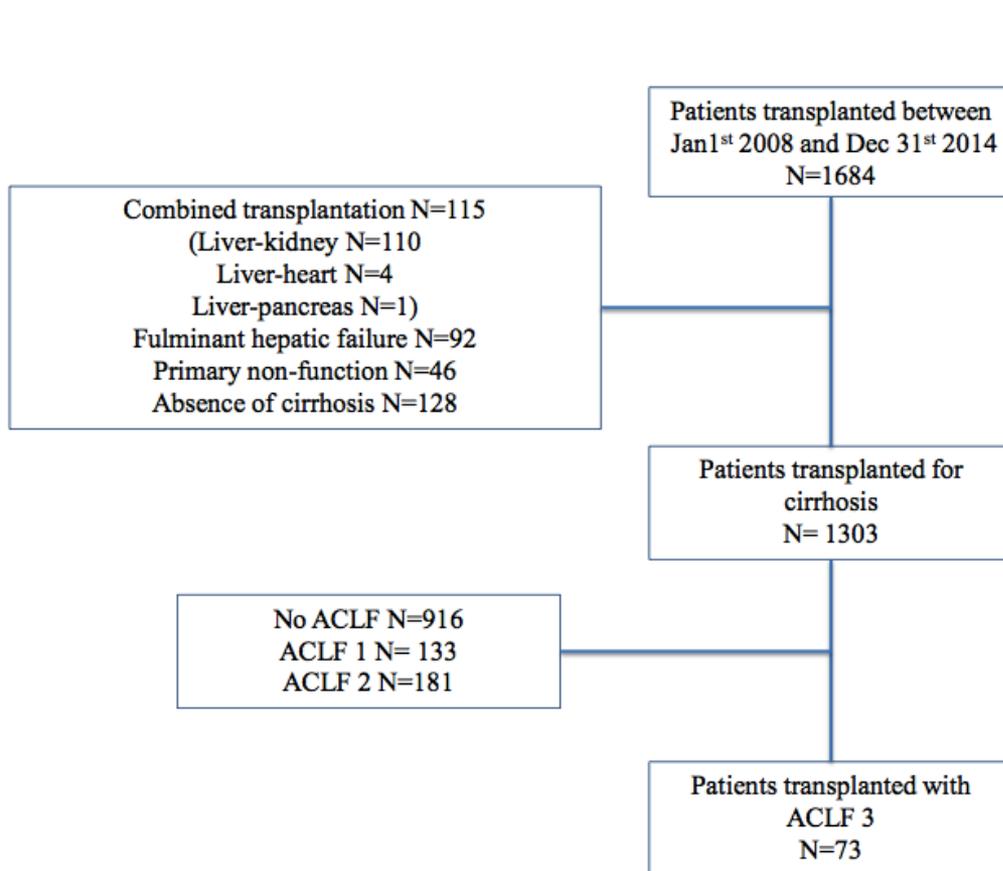
Florent Artru, Alexandre Louvet, Isaac Ruiz, Eric Levesque, Julien Labreuche, Jose Ursic-Bedoya, Guillaume Lassailly, Sebastien Dharancy, Emmanuel Boleslawski, Gilles Lebuffe, Eric Kipnis, Philippe Ichai, Audrey Coilly, Eleonora De Martin, Teresa Maria Antonini, Eric Vibert, Samir Jaber, Astrid Herrero, Didier Samuel, Alain Duhamel, Georges-Philippe Pageaux, Philippe Mathurin, Faouzi Saliba



- Dos estudios de casos y controles:

	Estudio 1	Estudio 2
Objetivo	¿El TH mejora la supervivencia de los pacientes con ACLF grado 3?	¿El TH en ACLF 3 tiene peor resultado que el TH en pacientes menos graves?
Controles	1 o 2 cirróticos con FMO en UCI, no TH (n= 119) Cohorte de Villejuif	4 sin ACLF (n= 292) 1 o 2 ACLF 1 (n= 119) 1 o 2 ACLF 2 (n= 145)
Emparejamiento	edad, sexo, MELD al ingreso y SOFA al ingreso en UCI	Edad y sexo

Características de los pacientes



Pacientes jóvenes
Mediana: 58.6 (48.6-62)

Cualquier etiología
*Alcohol : 53,4 %
No alcohol: 46,6 %*

El diagnóstico de cirrosis se hizo en el mismo ingreso en el 27,4 % de los casos

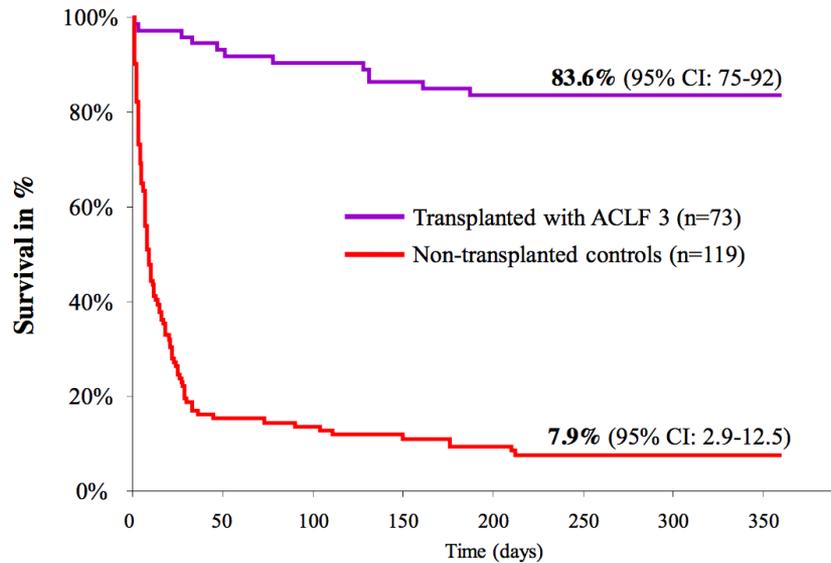
Solamente 15 pacientes (20.5%) se encontraban en lista 1 mes antes del ingreso

Tres meses antes del ingreso:
MELD 12

Duración del ingreso en UCI pre-TH= 9 días
Intervalo entre la inclusión en lista y el TH= 8 días

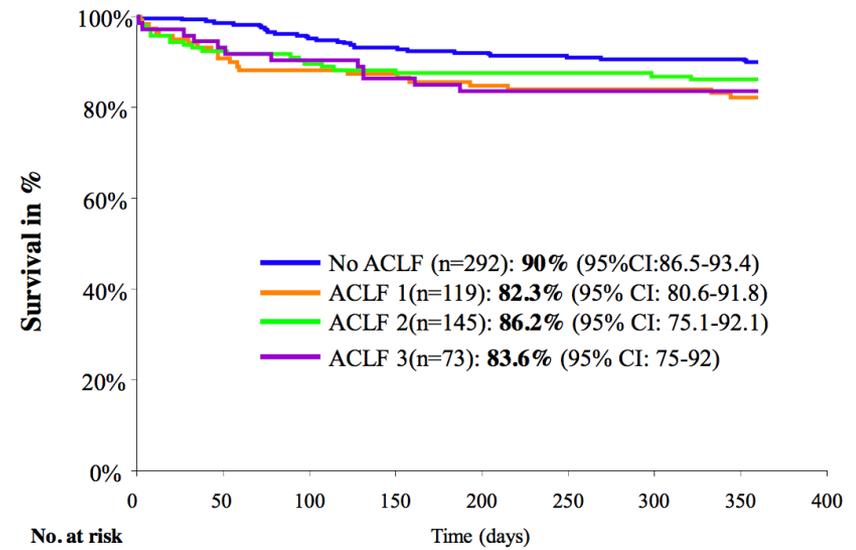
- Ninguno de los pacientes fue trasplantado con las siguientes condiciones:
 - Hemorragia gastrointestinal activa
 - Sepsis en las últimas 24h
 - Inestabilidad hemodinámica con dosis de noradrenalina > 3 mcg/h
 - Distrés respiratorio grave

Trasplante en ACLF



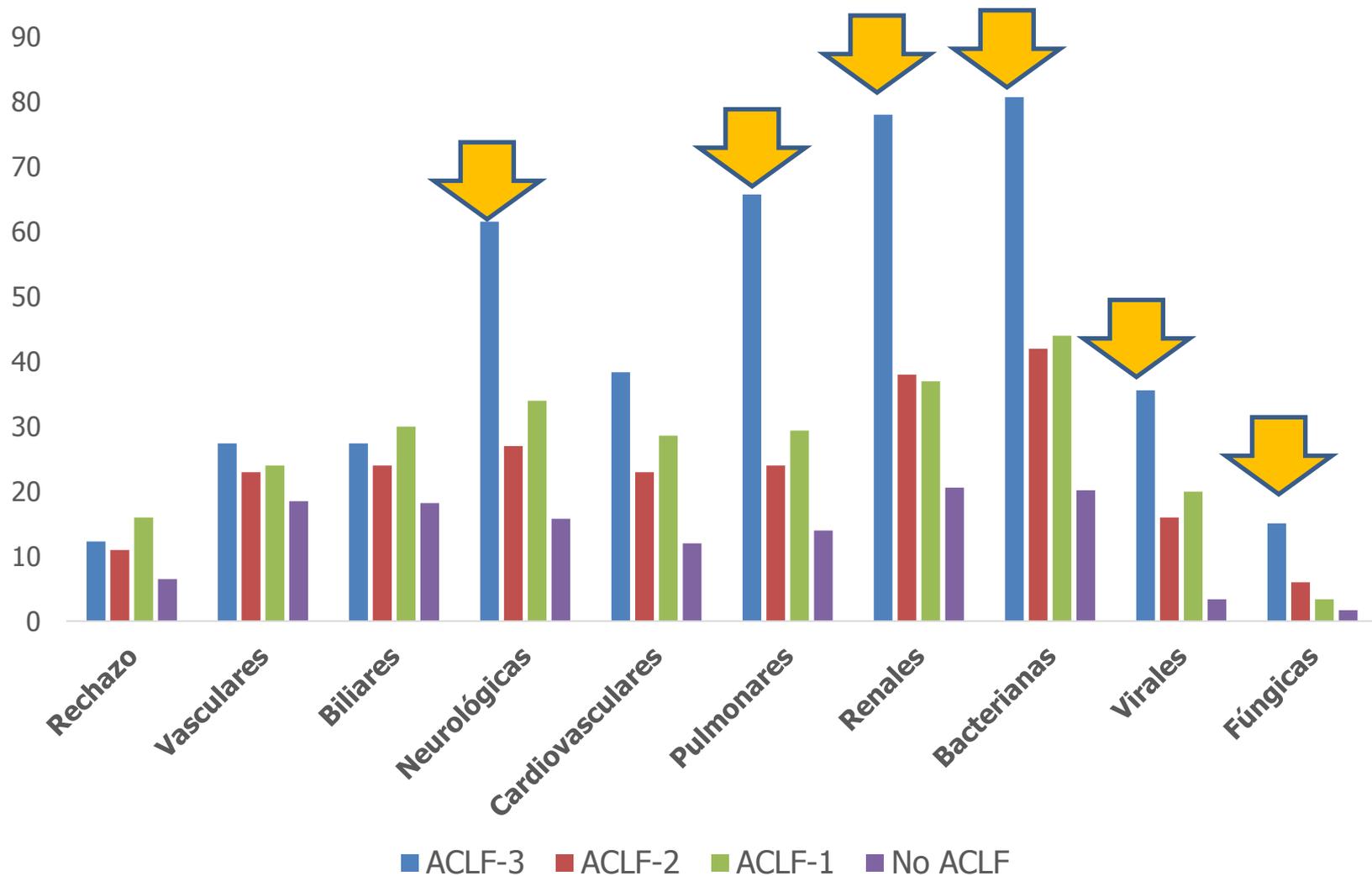
No. at risk

	0	50	100	150	200	250	300	350
Transplanted with ACLF 3	73	69	67	65	62	62	62	62
Non-transplanted controls	119	19	17	14	13	9	9	7



No. at risk

	0	50	100	150	200	250	300	350	400
No ACLF	292	287	277	270	267	264	262	261	
ACLF 1	119	110	105	104	100	99	99	97	
ACLF 2	145	135	131	127	126	126	125	123	
ACLF 3	73	69	67	65	62	62	62	62	



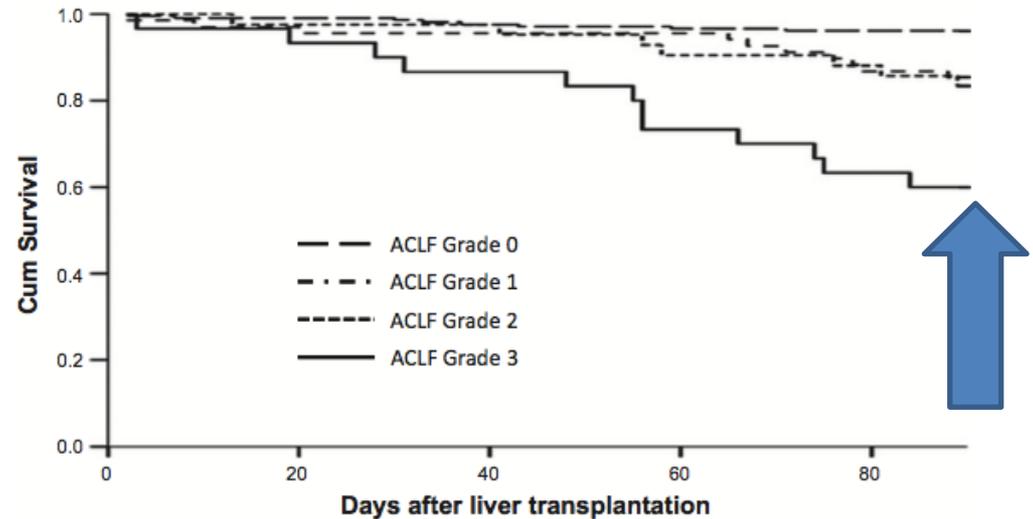
El trasplante hepático modifica claramente la supervivencia en pacientes con ACLF 3
 La incidencia de complicaciones, la estancia hospitalaria y el coste son elevados
 Escasa "ventana terapéutica" y por tanto, dificultad en la toma de decisiones

El complicado equilibrio entre la disponibilidad de órganos y la futilidad

Justicia
Distributiva



Beneficio
individual



Levesque et al, Liver Int 2017

El complicado equilibrio entre la disponibilidad de órganos y la futilidad

Justicia
Distributiva

Evaluación individual paciente a paciente



Beneficio
individual

Preguntas sin respuesta:

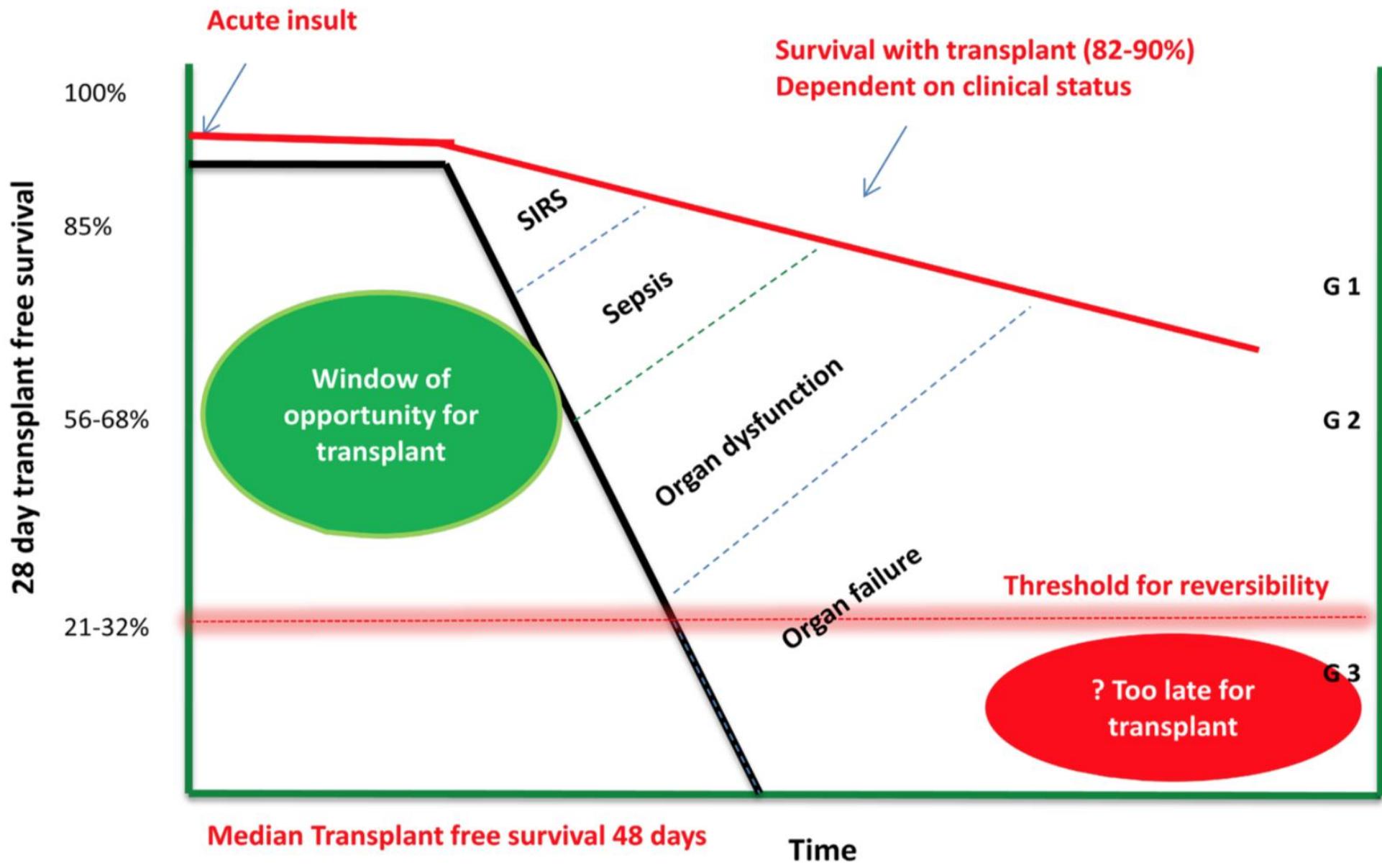
El mejor momento

Terapias puente: ¿ALS?

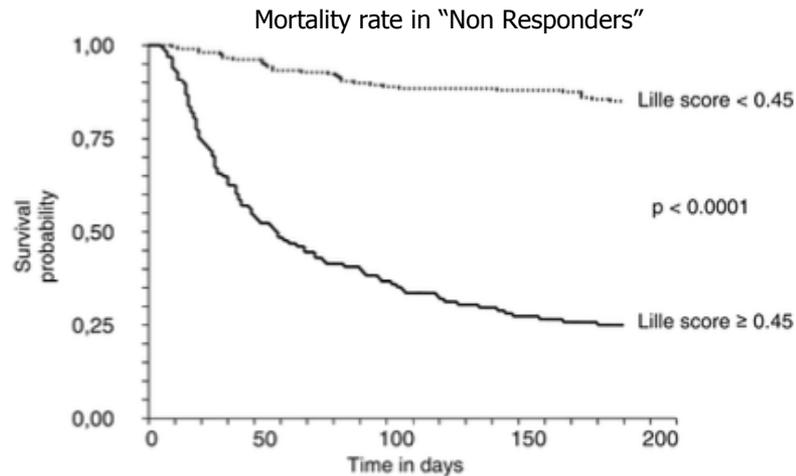
¿Evaluación pretrasplante?

¿Mecanismos de priorización?

¿Definición de futilidad?



El caso particular de la hepatitis alcohólica



Alta necesidad de trasplante
en pacientes no
respondedores

- **Criterios definidos**

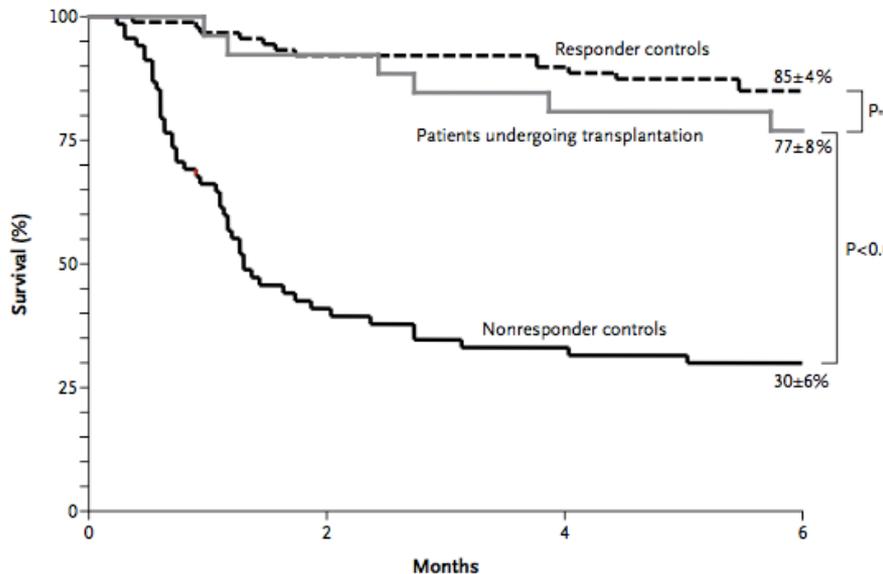
- Primer episodio de enfermedad hepática
- Soporte social
- Evaluación multidisciplinaria favorable

- **Impacto concreto**

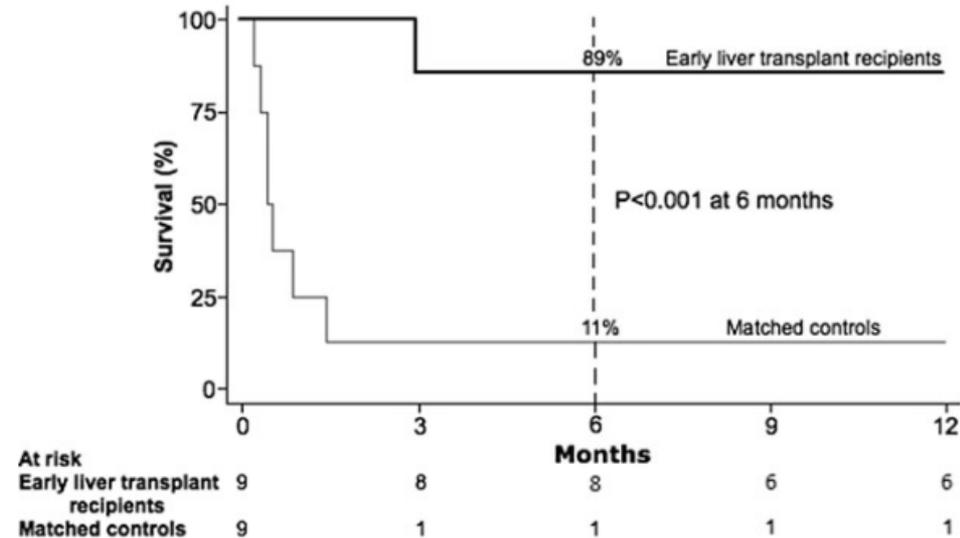
- 26/891, 3% del total de trasplantes realizados
- No recidiva de la enfermedad de base en los primeros 6 meses

El caso particular de la hepatitis alcohólica

Gran impacto en la supervivencia



Validación transoceánica



Puntos claves

- El ACLF es una entidad distinta de la cirrosis descompensada cuya caracterización ha mejorado pero no es perfecta
- El pronóstico específico del ACLF es posible y calibra con precisión el riesgo de muerte a corto plazo
- El trasplante es una alternativa a considerar en un grupo seleccionado de pacientes en los que mejora la supervivencia a expensas de alta morbilidad y alto coste
- La ventana de tratamiento parece corta, por lo que es necesario desarrollar mecanismos de priorización aún por determinar