



EDITORIAL

La insuficiencia hepática crónica reagudizada: un nuevo concepto para una complicación clásica

Acute on chronic liver failure: A new concept for a classic complication

Dentro del concepto actual de la historia natural de la cirrosis se distinguen 2 fases claramente diferenciadas: la cirrosis compensada, caracterizada por una evolución favorable y un excelente pronóstico, y la cirrosis descompensada, definida por la presencia de descompensación aguda (DA) (ya sea en forma de ascitis, encefalopatía hepática (EH), hemorragia digestiva o infección bacteriana), caracterizada a su vez por un empeoramiento marcado del pronóstico. La DA es, además, la principal causa de hospitalización en los pacientes cirróticos.

En el contexto de la cirrosis descompensada ha surgido en los últimos años el concepto de insuficiencia hepática crónica agudizada o *acute on chronic liver failure* (ACLF), en el cual se incluye, además del agravamiento de la enfermedad hepática, el fallo asociado de algún órgano y un marcado empeoramiento de la supervivencia. Dentro de este marco conceptual genérico no existe hasta la fecha una definición precisa ni una estratificación de la gravedad del ACLF. A pesar de las numerosas referencias en la literatura¹⁻³, las definiciones empleadas difieren enormemente unas de otras y se han desarrollado sobre bases más teóricas que experimentales, de forma que en el momento actual no existe una definición universalmente aceptada en la práctica clínica y utilizada de forma homogénea por investigadores y clínicos. Por otra parte, la importancia de disponer de una definición precisa y validada es evidente, dado que facilitaría la identificación precoz de los pacientes con alto riesgo de mortalidad, permitiendo una correcta adaptación diagnóstica y terapéutica.

Con este objetivo, el grupo del trabajo del *Chronic Liver Failure (CLIF) Consortium*, auspiciado por la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL), diseñó el estudio CANONIC⁴ (*CLIF Acute-on-Chronic Liver Failure in Cirrhosis*), que trata esencialmente de desarrollar una definición de ACLF capaz de identificar a los pacientes con alto riesgo de mortalidad a corto plazo, además de precisar otras características hasta ahora desconocidas, como su prevalencia, los factores precipitantes y los principales mecanismos patogénicos.

Teniendo en cuenta las premisas conceptuales mencionadas anteriormente en el estudio CANONIC se consideró a priori la presencia de ACLF si se cumplían las 3 siguientes condiciones: presencia de DA de la enfermedad hepática, fallo de al menos un órgano y mortalidad (predefinida por el estudio) superior al 15%

En este contexto, merece la pena destacar algunos aspectos metodológicos del estudio. En primer lugar, se trata de un estudio prospectivo, observacional, internacional y multicéntrico en el que se incluyeron un elevado número de pacientes cirróticos (1.343) hospitalizados de forma consecutiva, con una DA (ascitis grado 2 o 3, EH, hemorragia digestiva alta o baja de cualquier etiología, infección bacteriana o una combinación de los previos). Llamativamente, la selección se llevó a cabo en un periodo de tiempo muy corto (desde febrero hasta septiembre de 2011) gracias a la participación de un elevado número (29) de Unidades de Hepatología de alto nivel situadas en 8 países europeos que agruparon a 81 investigadores. Únicamente la existencia de un consorcio como el CLIF puede permitir la realización de este tipo de estudios a gran escala en un espacio de tiempo limitado.

Las características basales de los pacientes reproducen las conocidas características epidemiológicas de la cirrosis descompensada en nuestro medio; así, la edad media fue de $57,2 \pm 12,2$ años, el 63,3% fueron varones, más frecuentemente alcohólicos (51,9%) y con una puntuación MELD media de $18,8 \pm 7,5$ puntos. El 26,8% no habían tenido DA previas, siendo la ascitis y la EH las descompensaciones más frecuentemente responsables de la hospitalización. El 46,5% de los pacientes habían estado hospitalizados en los 3 meses previos y el 14,6% ingresó directamente en unidades de cuidados intensivos (UCI).

El segundo elemento metodológico destacable es que, en consonancia con el concepto general de ACLF, la presencia de fallo(s) orgánico(s) (FO) y su mortalidad asociada fueron considerados como la base para establecer los distintos grados de gravedad de ACLF, para evaluar las variables asociadas a la mortalidad y para identificar diferencias entre

los pacientes con DA simple y ACLF. En este sentido, los criterios diagnósticos de ACLF se basaron en el análisis de los diferentes FO establecidos mediante el CLIF-SOFA score una modificación preestablecida del conocido índice SOFA⁵, ampliamente utilizado en el entorno de los pacientes ingresados en UCI. La razón que justifica el uso de esta nueva herramienta es que algunos componentes de la puntuación SOFA no tienen en cuenta alguna de las características peculiares de la cirrosis. La puntuación CLIF-SOFA se desarrolló, por tanto, específicamente para el presente estudio, basándose en datos clínicos previos y en la experiencia de los autores. El CLIF-SOFA incluye 6 componentes (hígado, riñón, cerebro, coagulación, circulación y pulmón), con una puntuación para cada uno de estos componentes de 0 a 4, siendo la puntuación máxima (y que refleja la mayor gravedad) de 24 puntos. En la cohorte del estudio, la puntuación CLIF-SOFA fue tan precisa como el MELD y más preciso que el Child para predecir la mortalidad a los 28 días. Además, la validez interna de la puntuación CLIF-SOFA fue confirmada mediante análisis *bootstrapping*, técnica que permite evaluar, a través de la generación de un elevado número de muestras procedentes de la cohorte original, la robustez interna de los estimadores obtenidos en la muestra real. Los distintos FO establecidos de acuerdo al CLIF-SOFA se definieron de la siguiente manera: fallo hepático cuando la bilirrubina sérica era igual o superior a 12 mg/dl, fallo renal si la creatinina sérica era superior a 2 mg/dl o el paciente precisaba diálisis, fallo cerebral ante la presencia de EH III-IV, fallo de coagulación con el hallazgo de un INR superior a 2,5 y/o plaquetas inferior a 20.000/mm³, fallo circulatorio ante la necesidad de fármacos vasoactivos —dopamina, dobutamina, noradrenalina o terlipresina— y fallo pulmonar ante la presencia de un cociente PaO₂/FiO₂ inferior a 200 o saturación de O₂ con pulsioxímetro/FiO₂ ≤ 214. Un punto controvertido en relación con la puntuación CLIF-SOFA es la consideración específica que esta hace del INR y de la EH, factores inexistentes en la puntuación SOFA clásica.

El primer resultado relevante del estudio procede de la constatación, lógica por otra parte, de que la gravedad conferida por cada tipo de FO no fue similar; así, la mortalidad a los 28 días de la inclusión en el estudio fue del 14,6% en los pacientes con fallo de un solo órgano, excepto en el caso del fracaso renal aislado (18,6%). Igualmente, la combinación de fracaso de un órgano aislado acompañado de deterioros intermedios de otros órganos se asoció fuertemente a la mortalidad. De este modo, los pacientes con fallo de un único órgano que presentaban además deterioro moderado de la función renal (creatinina sérica 1,5-1,9 mg/dl) y/o EHI-II) tuvieron una mortalidad de prácticamente el doble que en ausencia de estos datos. Teniendo en cuenta todas estas consideraciones, el estudio permitió establecer 4 categorías en los pacientes cirróticos ingresados en el hospital como consecuencia de una DA de la enfermedad hepática.

1. Pacientes sin ACLF (77,4% de la población): definido por la ausencia de FO, o con FO aislado de un órgano distinto del riñón (con creatinina sérica < 1,5 mg/dl y sin EH) o FO cerebral aislado con creatinina sérica < 1,5 mg/dl.
2. ACLF grado 1 (11% de la población): definido por la presencia de FO renal aislado o FO hepático, de coagulación, circulatorio o respiratorio aislados con creatinina sérica

entre 1,5-1,9 mg/dl y/o EHI-II o FO cerebral con creatinina sérica entre 1,5-1,9 mg/dl.

3. ACLF grado 2 (8% de la población): 2 FO.
4. ACLF grado 3 (3,5% de la población): 3 o más FO.

Esta clasificación permitió definir una clara diferencia en la supervivencia de los grupos. Así, la mortalidad a los 28 días del ingreso en el hospital fue del 4,7, del 22,1, del 32 y del 76,7% para cada uno de los 4 grupos. La clara diferencia observada en el comportamiento clínico entre los diferentes tipos de ACLF permitiría hipotéticamente actuar de forma precoz, estratificar la agresividad del tratamiento y adecuar futuras estrategias terapéuticas y nuevos estudios clínicos en este campo.

Un dato epidemiológico de gran valor procedente del estudio CANONIC es la elevada incidencia de ACLF. De los 1.343 pacientes ingresados en el hospital e incluidos en el estudio, 303 (22,6%) cumplían criterios de ACLF en el momento de la hospitalización y 112 (8,3%) lo desarrollaron en los primeros 28 días del ingreso. Así, este síndrome está presente en el momento del ingreso o aparece durante la hospitalización en uno de cada 3 pacientes cirróticos descompensados que ingresan en el hospital. No hubo diferencias en la mortalidad a los 28 y 90 días entre los pacientes con ACLF al ingreso y los que lo desarrollaron durante el ingreso (33,9% vs 29,7% y 51,2% vs 51,1%, respectivamente). Sin embargo, la mortalidad de los pacientes que desarrollaron ACLF durante el ingreso hospitalario fue muy superior a la de los pacientes que no lo desarrollaron, tanto a los 28 como a los 90 días (29,7% vs 1,9% y 51,1% vs 9,7%), confirmando la marcada influencia pronóstica del diagnóstico de ACLF.

Los enfermos con ACLF fueron más jóvenes, más frecuentemente alcohólicos y tuvieron más infecciones bacterianas asociadas; por otra parte, los pacientes con ACLF tuvieron un mayor grado de respuesta inflamatoria evidenciada por un significativo aumento en el número de leucocitos y un valor más elevado de PCR.

Desde el punto de vista de los factores asociados a la mortalidad, la presencia de una mayor puntuación CLIF-SOFA y el número de leucocitos fueron factores predictivos independientes de mortalidad en pacientes con ACLF. Inesperadamente, los pacientes sin historia previa de DA que desarrollaron ACLF presentaron un mayor número de FO, mayor número de leucocitos y PCR y mayor mortalidad comparado con los pacientes con historia previa de DA (mortalidad a los 28 días, 42,2% vs 29,6%, p=0,03).

El estudio CANONIC aborda de manera prospectiva el complejo problema de establecer por fin los criterios diagnósticos de ACLF a través del análisis de un gran número de pacientes cirróticos ingresados en distintos centros europeos. Desde un punto de vista logístico destaca la trascendencia de consorcios como el CLIF, que permite realizar estudios cooperativos de esta magnitud encaminados a la obtención de respuestas rápidas a problemas relevantes.

Es importante señalar que la falta de datos previos robustos para la definición del síndrome ha supuesto que para el diseño del estudio se hayan tenido que adoptar a priori asunciones relativamente controvertidas. En primer lugar, el estudio se ha realizado en pacientes con DA, ya que este es un componente esencial del síndrome. En este sentido se debe asumir que el FO detectado en el momento del

reclutamiento en el estudio se ha desarrollado a la vez que la DA y no antes, ya que es muy improbable que se den FO en pacientes cirróticos compensados o levemente descompensados.

El segundo componente del ACLF es la presencia de FO, para cuyo diagnóstico se utilizaron criterios preestablecidos a través de la puntuación CLIF-SOFA. Sin embargo, y a pesar de la coherencia interna de su definición y su robustez estadística, no deja de ser una puntuación no validada y procedente básicamente de la adaptación de una puntuación del ámbito de las UCI a través de la experiencia de los investigadores. Por otra parte, su comportamiento no difiere grandemente de las prestaciones de la puntuación MELD, más sencilla y universalmente empleada. Así pues, parece evidente que esta puntuación debe ser validada en estudios sucesivos.

Por último, el tercer componente esencial que define el ACLF es la elevada mortalidad a corto plazo. En este sentido, el tamaño de la muestra se estableció en base a los datos obtenidos en estudios previos que estiman una mortalidad a los 28 días del ingreso de un 9-10% en pacientes cirróticos sin FO y de un 18% en aquellos con un FO o más^{6,7}. De acuerdo con estas estimaciones, el límite seleccionado para definir ACLF fue una mortalidad del 15% a los 28 días. A partir de este umbral, la muestra se calculó para poder identificar subgrupos de pacientes con mayor mortalidad. Así, y asumiendo que aproximadamente un tercio de los pacientes podrían tener ACLF en el reclutamiento, una población total de estudio de más de 1.300 pacientes permitiría detectar un riesgo relativo mínimo de 1,5 con un poder del 80%. Sin embargo, esta asunción es arbitraria y la elección de otra mortalidad a priori podría haber cambiado algunas de las estimaciones del estudio.

Una de las conclusiones más relevantes del estudio CANONIC es que la presencia de hiperbilirrubinemia aislada (≥ 12 mg/dl) asociada a una DA no confiere un incremento relevante de la mortalidad y, por tanto, la presencia aislada de fallo hepático no debe considerarse como ACLF. Por otra parte, el estudio confirma la relevancia del deterioro de la función renal en la evolución de los pacientes cirróticos hospitalizados, hecho claramente constatado en la práctica clínica diaria.

Los factores precipitantes más frecuentes fueron el alcoholismo activo y la presencia de infección bacteriana; sin embargo, es muy interesante el hecho de que hasta en el 43,6% de los pacientes con ACLF en el momento del ingreso no se identificó ningún potencial factor precipitante. Este dato debe ser interpretado con cautela, porque la metodología del estudio no permitió obtener con precisión todos los potenciales factores predisponentes; así, no es posible descartar que la prevalencia de infecciones bacterianas hubiera sido más elevada si se hubiesen utilizado técnicas más sensibles para su diagnóstico. Por otra parte, determinados factores pueden no haberse recogido adecuadamente en la anamnesis. Finalmente, estos datos son únicamente aplicables a la población europea, de forma que en otros escenarios geográficos, como el de países asiáticos, el perfil de los factores precipitantes es claramente diferente, y quizá también la historia natural del síndrome.

Por otra parte, resulta llamativo que la presencia o el tipo de factor precipitante no se relacionaron con la gravedad del ACLF o su mortalidad. Este dato es especialmente

relevante si se considera la elevada prevalencia de alcoholismo en la población del estudio; este dato hace suponer que la hepatitis alcohólica puede ser una causa frecuente de ACLF, cuya historia natural puede no ser idéntica a la de otras poblaciones. Si bien los autores realizaron un análisis comparativo entre pacientes alcohólicos y no alcohólicos que no reflejó diferencias entre ambos grupos, la falta de una aproximación específica a este problema, incluyendo la ausencia de evaluación histológica, impide una conclusión definitiva en este sentido. Igualmente es importante señalar que la hemorragia digestiva de cualquier origen no se relacionó con el desarrollo de ACLF.

Otro dato relevante es el hecho de que los pacientes con ACLF tienen una mayor respuesta inflamatoria sistémica (número de leucocitos y niveles de PCR sérica) incluso en pacientes no infectados. Además, se pudo encontrar una clara asociación entre el incremento de los leucocitos y el grado de ACLF, así como entre el aumento en el número de leucocitos durante el ingreso y el desarrollo de ACLF y la mortalidad. Además de la evidente implicación fisiopatológica, que refuerza el papel patogénico de los fenómenos inflamatorios en pacientes críticos, estos resultados sugieren la conveniencia de recomendar una vigilancia estrecha de estos parámetros en los pacientes cirróticos con una DA para detectar precozmente el desarrollo de FO.

Contrariamente a lo esperado, los pacientes sin historia previa de DA desarrollaron formas más graves de ACLF y una mayor mortalidad, explicada por los autores a través de la teoría de la «tolerancia a la enfermedad». Así, una respuesta inflamatoria excesiva, como la observada en pacientes con ACLF, puede inducir daño tisular y FO⁸. Por otro lado, se ha sugerido que el daño tisular inducido por la inflamación depende no solo de la intensidad de la respuesta inflamatoria sistémica per se, sino también de la capacidad intrínseca de los órganos para tolerar los efectos de la respuesta inflamatoria. Un descenso en la capacidad de tolerancia de órganos vitales puede sensibilizar a estos órganos al daño tisular causado por incrementos moderados en la respuesta inflamatoria. A pesar de lo atractivo de esta teoría desde el punto de vista conceptual, debe ser sin duda corroborada de manera más precisa.

En resumen, el estudio CANONIC permite establecer que el ACLF es un síndrome muy frecuente en la cirrosis (un tercio de los pacientes hospitalizados con DA), con una mortalidad a corto plazo muy elevada (15 veces superior a la de los pacientes con DA aislada) y representa una causa importante de muerte en los pacientes con cirrosis. Igualmente corrobora la importancia pronóstica en este contexto del fracaso de otros órganos diferentes del hígado, fundamentalmente el fracaso multiorgánico sin shock séptico ni hipovolémico asociado.

Si bien la definición y la estratificación de ACLF propuesta por los autores pueden resultar relativamente artificiosas, el estudio CANONIC representa sin duda una contribución relevante. Como ocurre con otros estudios capitales, el estudio CANONIC plantea además apasionantes y trascendentes nuevas preguntas de investigación, como pueden ser, entre otras, la identificación de nuevos biomarcadores que permitan detectar precozmente a los pacientes con peor pronóstico, el desarrollo de nuevos escenarios terapéuticos para los sistemas de soporte hepático artificial o el establecimiento de nuevas políticas de asignación

de órganos y priorización para el trasplante en estos pacientes.

Bibliografía

1. Jalan R, Williams R. Acute on chronic liver failure: Pathophysiological basis of therapeutic options. *Blood Purif.* 2002;20:252–61.
2. Olson JC, Kamath PS. Acute on chronic liver failure: Concept, natural history and prognosis. *Curr Opin Crit Care.* 2011;17:165–9.
3. Jalan R, Gines P, Olson JC, Mookerjee R, Moreau R, Garcia-Tsao G, et al. Acute on chronic liver failure. *J Hepatol.* 2012;57:1336–48.
4. 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, 1437.e 1-9.
5. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, de Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related-Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med.* 1996;22:707–10.
6. Wehler M, Kokoska J, Reulbach U, Hahn EG, Strauss R. Short term prognosis in critically ill patients with cirrhosis assessed by prognostic scoring systems. *Hepatology.* 2001;34:255–61.
7. Das V, Boelle PY, Galbois A, Guidet B, Maury E, Carbonell M, et al. Cirrhotic patients in the medical intensive care unit: Early prognosis and long term survival. *Crit Care Med.* 2010;38:2108–16.
8. Medzhitov R, Schneider DS, Soares MP. Disease tolerance as a defense strategy. *Science.* 2012;335:936–41.

María-Vega Catalina^a, Luis Ibáñez^a y Rafael Bañares^{b,*}

^a Servicio de Medicina del Aparato Digestivo, Sección de Hepatología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, IISGM CIBEREHD, Madrid, España

^b Servicio de Medicina del Aparato Digestivo, Sección de Hepatología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, IISGM, Facultad de Medicina, Universidad Complutense CIBEREHD, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rbanares@telefonica.net (R. Bañares).