Curso Anual de Hepatología en Red

Manejo Práctico: Insuficiencia Hepática Aguda

Federico G. Villamil

Florencio Varela, 7 de Abril de 2020

Algunas Definiciones

Injuria Hepática Aguda (ALI)

ALT > x10 VN + Coagulopatía (RIN >1.5)

Insuficiencia Hepática Aguda (ALF)

Coagulopatía + Encefalopatía (26 semanas)

(sin hepatopatía crónica previa)

Insuficiencia Hepática Aguda sobre Crónica (ACLF)

Cirrosis con descompensación aguda → MOF

Muchos casos se presentan como IHA → TH

ACLF: Un Fenotipo Heterogéneo

Por definición todos los pacientes deben tener cirrosis (elemento crónico)

Elemento agudo	Etiología del Evento Agudo		Presentación
Hepático	Misma	HBV/HAI/Wilson	ALI/ALF (brote)
		ETOH	Hepatitis alcohólica
	Distinta	Virus/DILI, etc	ALI/ALF
Extra-Hepático	Múltiple (sepsis, PBE, HDA, cirugía, otras)		Cirrosis muy descompensada

El mismo síndrome puede presentarse con cuadros clínicos y bioquímicos muy (demasiado) diferentes

La Vida Real es lo que Cuenta

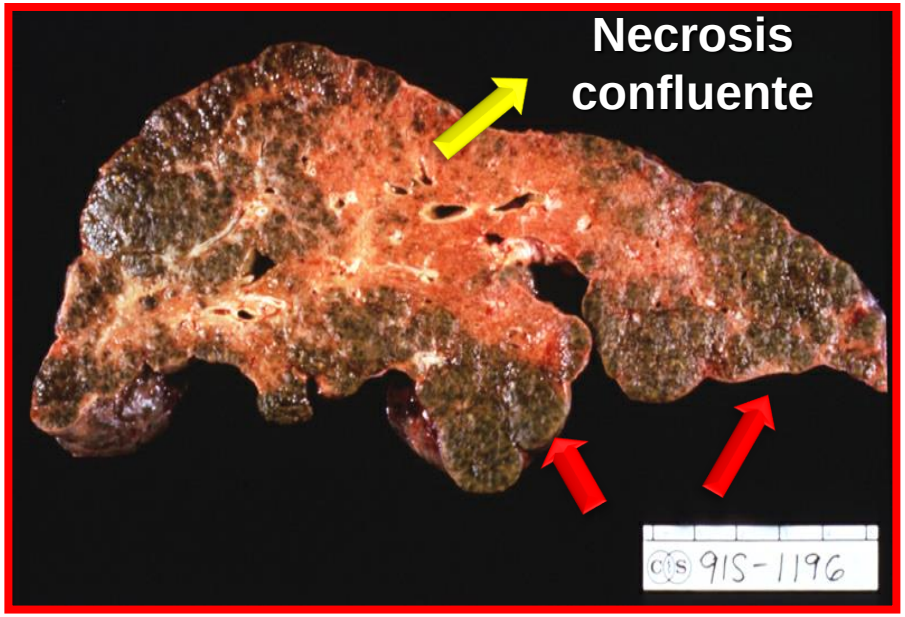
Varón de 53 años <u>SIN HISTORIA</u> de hepatopatía previa (ETOH >100 g/d)

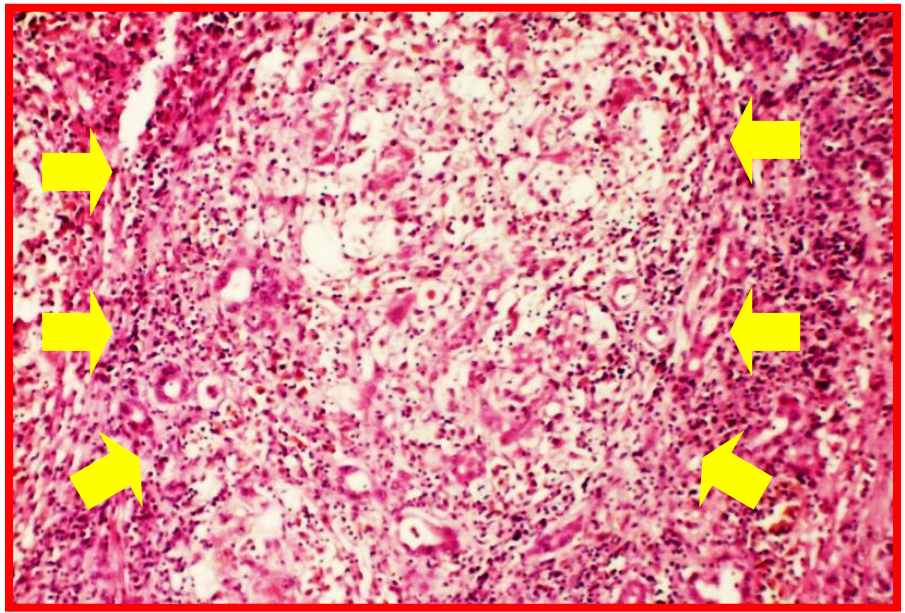
Bil: 34 mg/dL, ALT: 2000, TP de 23%, EH 3-4

HBsAg (+), IgM anti-HBc (+)

Lista de Emergencia

Trasplante hepático





Insuficiencia Hepática Aguda

- La más dramática y severa de las enfermedades del hígado
- Curso clínico mayormente impredecible
- Alta mortalidad con tratamiento médico

Las Claves del Exito

Estudiar rápido

Establecer el <u>pronóstico</u>

Diálogo precoz con el Centro Trasplante

Historia Natural

Injuria hepatica aguda (ALI)
(coagulopatía: INR ≥1.5)

↓

Insuficiencia hepatica aguda (ALF)
(encefalopatía)

↓

Inflamación sistémica (SIRS)

↓

Fallo multiorgánico

Los Jugadores

El médico de cabecera o el médico derivador (no opción de trasplante)

Necesidad y timing de la derivación

El intensivista

Manejo de las complicaciones

El trasplantólogo

Necesidad y timing del trasplante

La conducta de cada uno de los tres jugadores será un determinante mayor del resultado final

Cada cuál atiende su juego

El Escenario de Ustedes

Injuria hepatica aguda (ALI)

↓

Insuficiencia hepatica aguda (ALF)

↓

Inflamación sistémica (SIRS)

↓

Fallo multiorgánico

El Escenario no Deseado

El Riesgo de Muerte en la IHA

Injuria hepatica aguda

↓

Insuficiencia hepatica aguda

Causa hepática

↓

Estudiar rápido

Establecer el <u>pronóstico</u>

Diálogo precoz con el Centro Trasplante

Pronosticar en la IHA no es Fácil

<u>Síndrome</u> con múltiples etiologías, diferentes patogenias y diferentes mecanismos de muerte celular

Es muy poco probable que un solo marcador o un solo índice pronóstico sea útil para todos los pacientes

Los Criterios del King's College

30 Años de Vigencia

Criterio	Variable
Independiente	INR >6.5
Tres de cinco	Edad <10 o >40 años
	Ictericia-EH >7 días
	Etiología (Ind, drogas)
	INR >3.5
	Bilirrubina >17 mg/dL

O'Grady J y col (1989)

¿Qué aprendimos de los KCC?

❶ **Las variables pronósticas fueron confirmadas en múltiples estudios**

❷ **Algunas <u>etiologías</u> tienen mejor pronóstico que otras**

❸ **La <u>forma clínica</u> es un determinante importante del riesgo de muerte y necesidad de trasplante**

El Menú Pronóstico

Edad
Forma clínica
Etiología

Bilirrubina
INR

Los Criterios de Clichy

Hace 34 años en Francia…

	Edad	Factor V
HE III-IV	Menor 30	<20%
	Mayor 30	<30%

Desarrollado en pacientes con IHA por HBV

Bernuau J y col (1986)

El Menú Pronóstico

Edad
Forma clínica
Etiología
Severidad de HE

Bilirrubina
INR
Factor V

Model For End-Stage Liver Disease

MELD

9.6 $\log_e$ <u>creatinina</u> (mg/dL) + 3.8 $\log_e$ <u>bilirrubina</u> (mg/dL) + 11.2 $\log_e$ <u>INR</u> + 0.643

Liver Transplantation

AASLD
AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASES

Original Articles | Free Access

MELD is superior to King's college and Clichy's criteria to assess prognosis in fulminant hepatic failure†

Silvina E. Yantorno, Walter K. Kremers, Andrés E. Ruf, Julio J. Trentadue, Luis G. Podestá, Federico G. Villamil

First published:30 May 2007 | https://doi.org/10.1002/lt.21104 | Citations: 94

Malinchoc M y col (2000)

El Menú Pronóstico

Edad
Forma clínica
Etiología
Severidad de HE

Bilirrubina
INR
Factor V
Creatinina

El Modelo Dinámico de India (ALFED)

380 pacientes sin opción de trasplante

HEV principal etiología (ninguno paracetamol)

Predictores de Muerte en Admisión

Univariado
Edad
EH 3-4
Edema cerebral
Bilirrubina
INR
Amonio arterial

Multivariado
EH 3-4
Bilirrubina
INR
Amonio arterial

Kumar R y col (2012)

El Modelo Americano (ALFSG)

1974 pacientes de 28 centros
Paracetamol en el 48%

Univariado	
Clínicas	Laboratorio
Edad	Bilirrubina
Etiología	INR
Grado de EH	Creatinina
Vasopresores	Lactato
ARM	Fósforo
Diálisis	Amonio

Multivariado
Etiología
Grado de EH
Vasopresores
Bilirrubina
INR

Koch DG y col (2016)

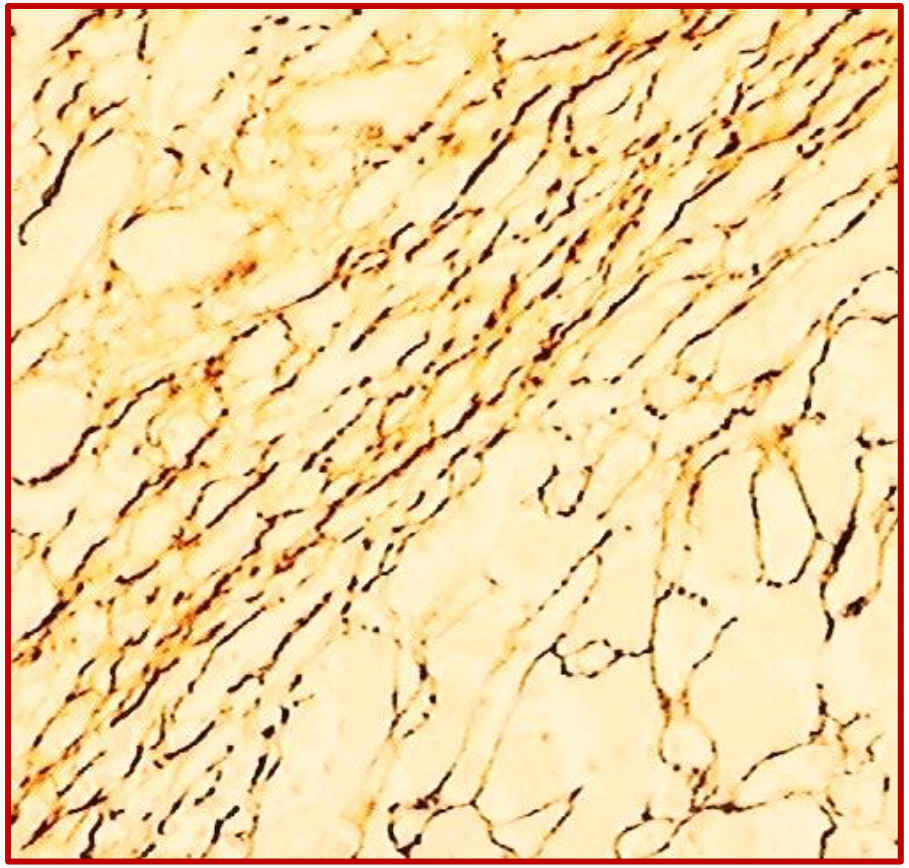
El Menú Pronóstico

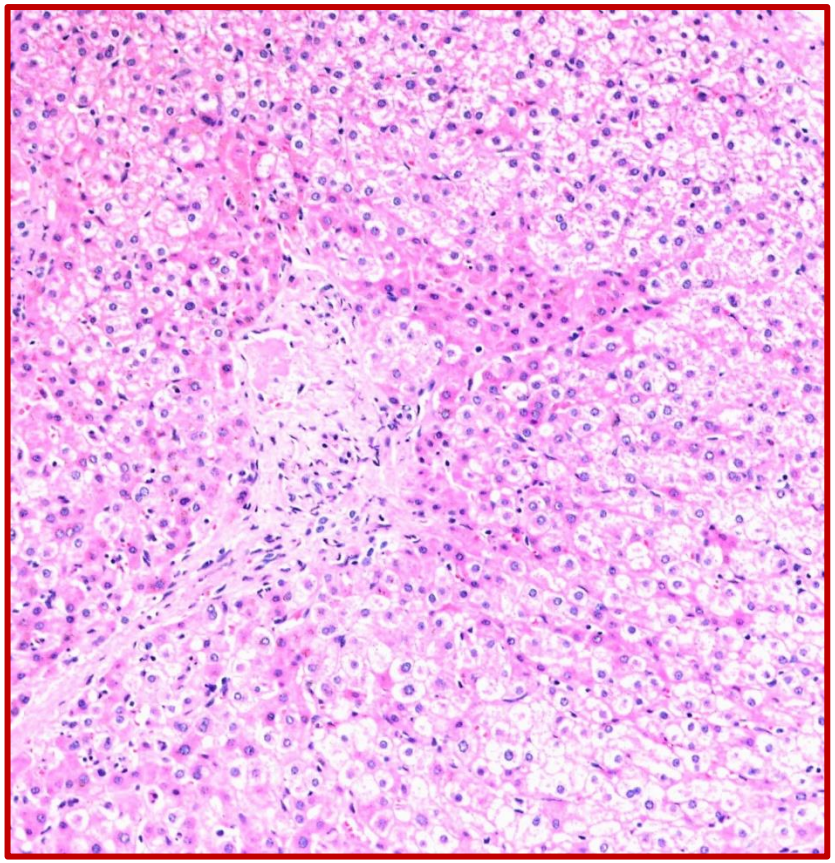
Edad
Forma clínica
Etiología
Severidad de HE
Vasopresores
ARM
Diálisis

Bilirrubina
INR
Factor V
Creatinina
Amonio arterial
Lactato
Fosfato

Volumen Hepático

Volumen por TAC y proporción del volumen esperado (edad, raza y circunferencia toráccica)



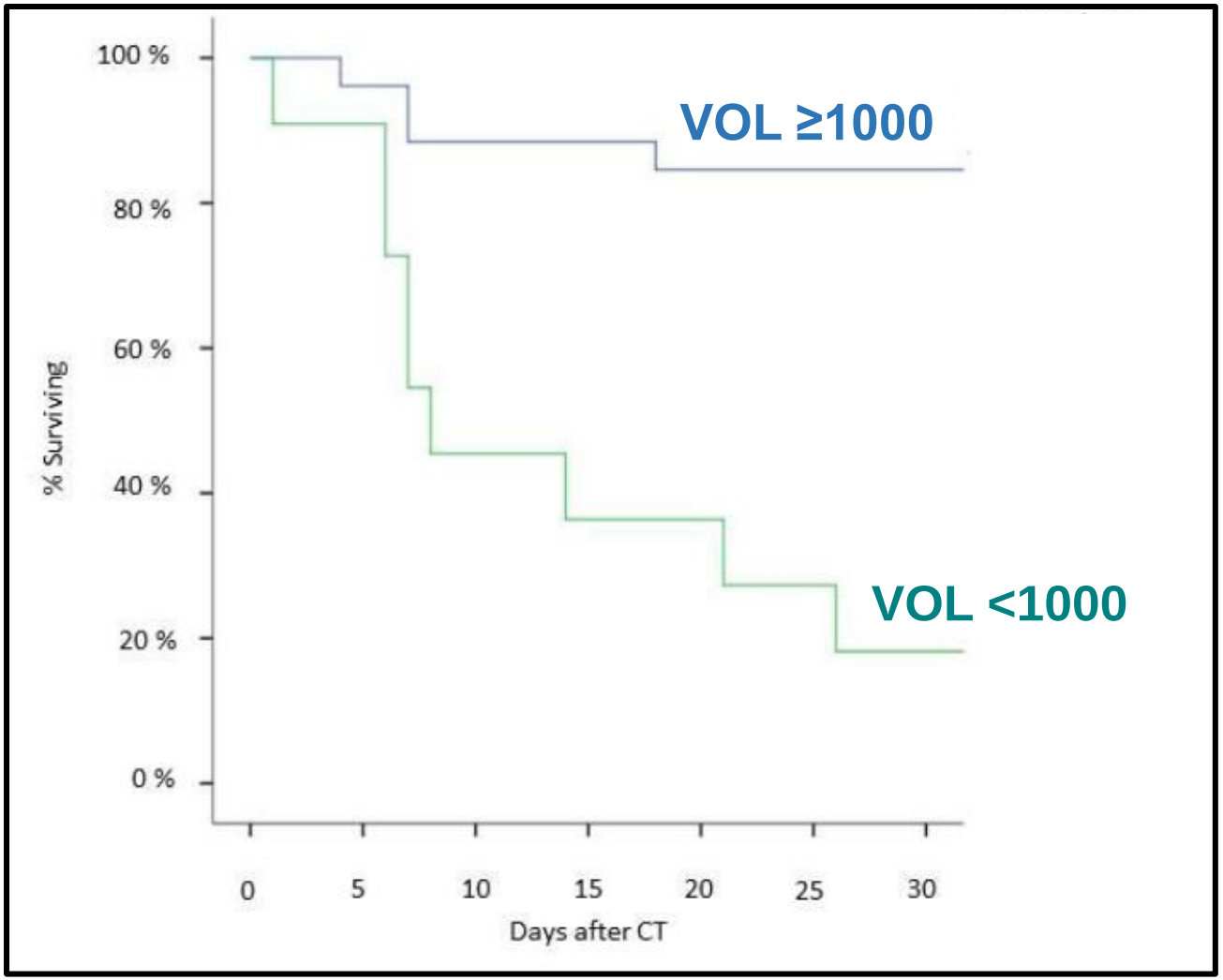


Balance entre colapso y regeneración

Zabrona A y col (2018)

Volumen Hepático

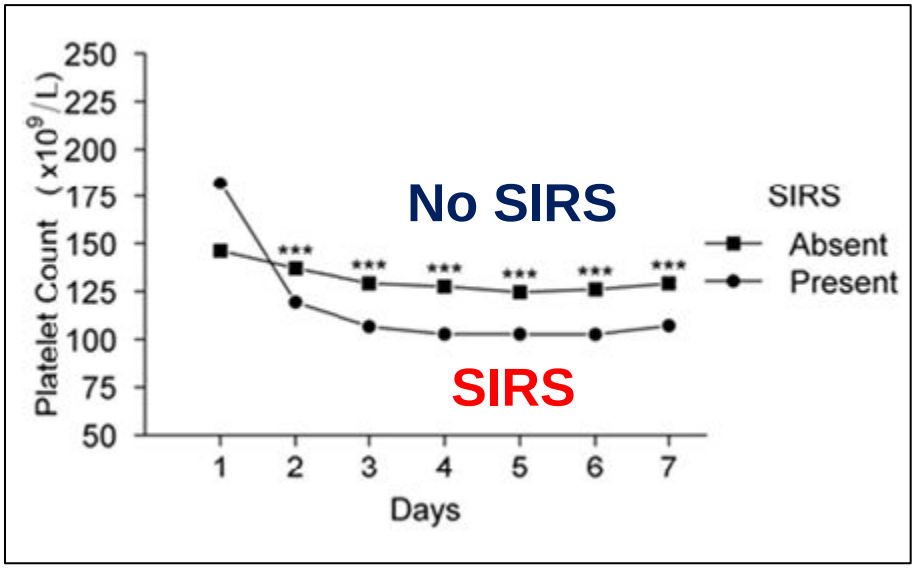
Sobrevida de pacientes con IHA Ind o DILI

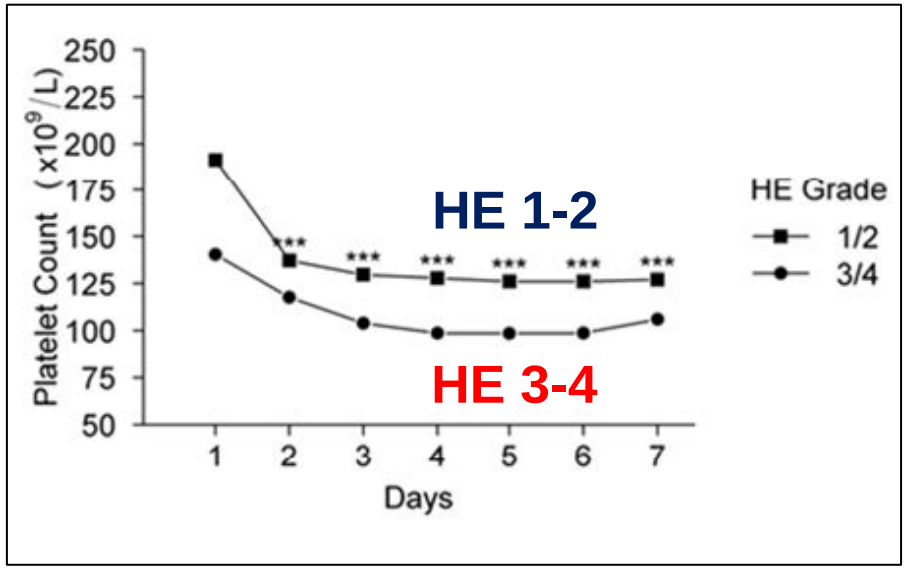


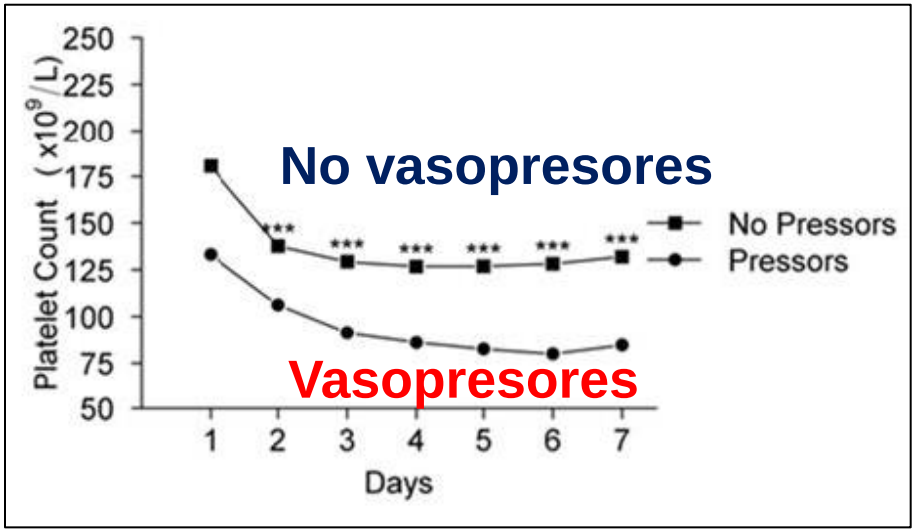
Zabrona A y col (2018)

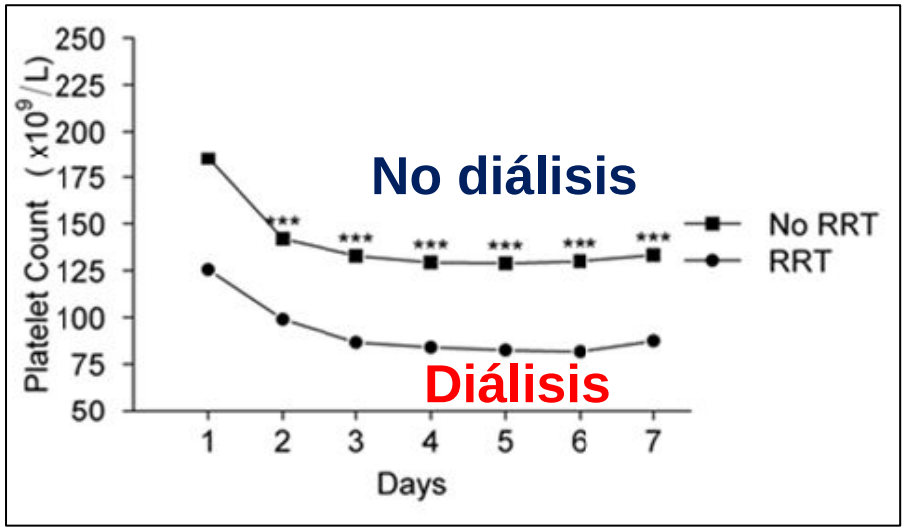
Plaquetas y MOF en la IHA

1598 pacientes (ALFSG). Paracetamol 47%0



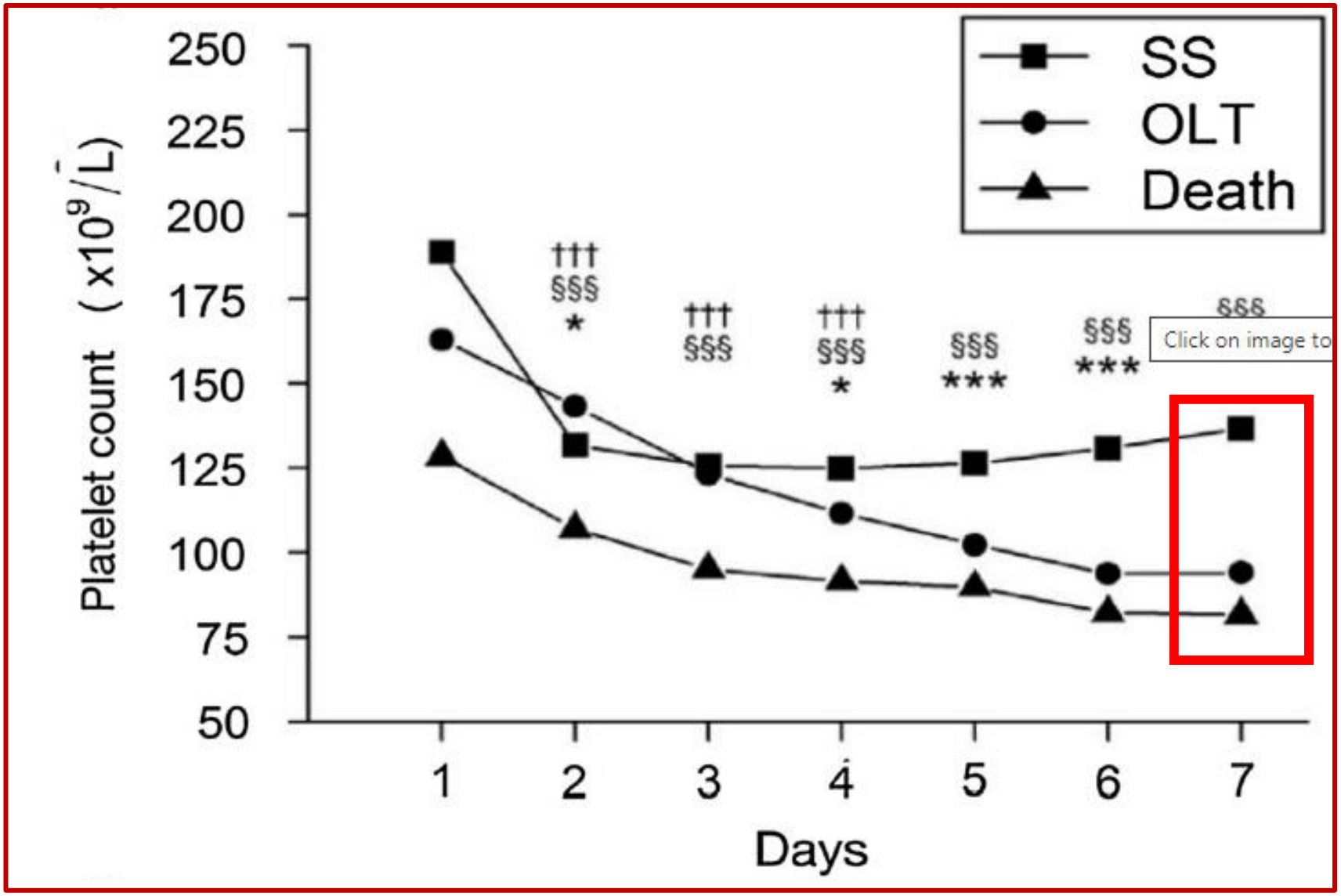






Stravitz RT y col (2016)

Plaquetas y Sobrevida en la IHA



Stravitz RT y col (2016)

El Menú Pronóstico

Edad
Forma clínica
Etiología
Severidad de HE
Vasopresores
ARM
Diálisis
Volumen hepático

Bilirrubina
INR
Factor V
Creatinina
Amonio arterial
Lactato
Fosfato
Plaquetopenia

Veamos en detalle algunas variables

EDAD

- La regeneración hepática y la capacidad de sobrevivir a enfermedades críticas disminuyen con la edad
- En la mayoría de las enfermedades el pronóstico es mejor en niños que en adultos

Variables Pronósticas

ETIOLOGIA

Etiología	Sobrevida sin TH
Paracetamol	69% (307/445)
Isquemia	66% (39/59)
HAV	44% (7/16)
Favorable	68% (359/529)
Indeterminada	23% (27/117)
Autoinmune	24% (12/51)
DILI	30% (33/108)
Desfavorable	27% (115/425)

Koch DG y col (2016)

Etiología de la IHA en Argentina

Etiología	Villamil y col (2001, n=206)	Mendizabal y col (2013, n=132)
HBV	15%	33%
HAI	19%	25%
Indeterminada	29%	24%
DILI	14%	8%
Paracetamol	0	0
Misceláneas	23%	10%

Mendizabal M y col (2013)

Variables Pronósticas

GRADO EH

Refleja una disminución crítica de la reserva funcional del hígado

Su aparición indica una *"ventana corta al trasplante"*, especialmente en las formas subagudas, y la necesidad de derivación inmediata

Modelo Americano (ALFSG, n=942)

Severidad	Sobrevida sin TH
Grado I-II	58% (291/505)
Grado III-IV	40% (179/437)

Koch DG y col (2016)

Variables Pronósticas

FORMA CLINICA

Autor	Variante Clínica	Intervalo Ictericia-EPS
Bernuau (1986)	Fulminante Subfulminante	<2 semanas 2 semanas-3 meses
O'Grady (1993)	Hiperaguda Aguda Subaguda	0-7 días 8-28 días 5-12 semanas

Las Formas Clínicas de la IHA

Hiperagudas

- Alta incidencia de coma y edema cerebral
- Coagulopatía severa
- Paracetamol, HAV, isquemia
- Mayor sobrevida con tratamiento médico

Período finito y autolimitado de necrosis

Capacidad regenerativa preservada

Las Formas Clínicas de la IHA

Subagudas

- Encefalopatía tardía y sin edema cerebral
- Ictericia y coagulopatía progresivas
- Hipertensión portal (ascitis, SHR)
- Etiología indeterminada, drogas, HAI
- Pobre sobrevida sin trasplante

Injuria sostenida

Disminución de la capacidad regenerativa

Eficacia de los Criterios del King's College en las IHA no Debidas a Paracetamol

Autores	N°	VPP	VPN	Eficacia
O'Grady et al	42	97%	75%	90%
Pauwels et al	81	96%	50%	80%
Donaldson et al	46	94%	75%	89%
Izumi et al	17	93%	67%	88%
Annand et al	25	79%	50%	68%
Shakil et al	144	91%	42%	74%
Chung et al	11	100%	30%	36%
Yantorno et al	64	80%	77%	78%

¿Cuál es la mayor utilidad de los KCC?

Pocos casos que cumplen los criterios no necesitan trasplante
(bajo % de falsos positivos, alta especifidad)

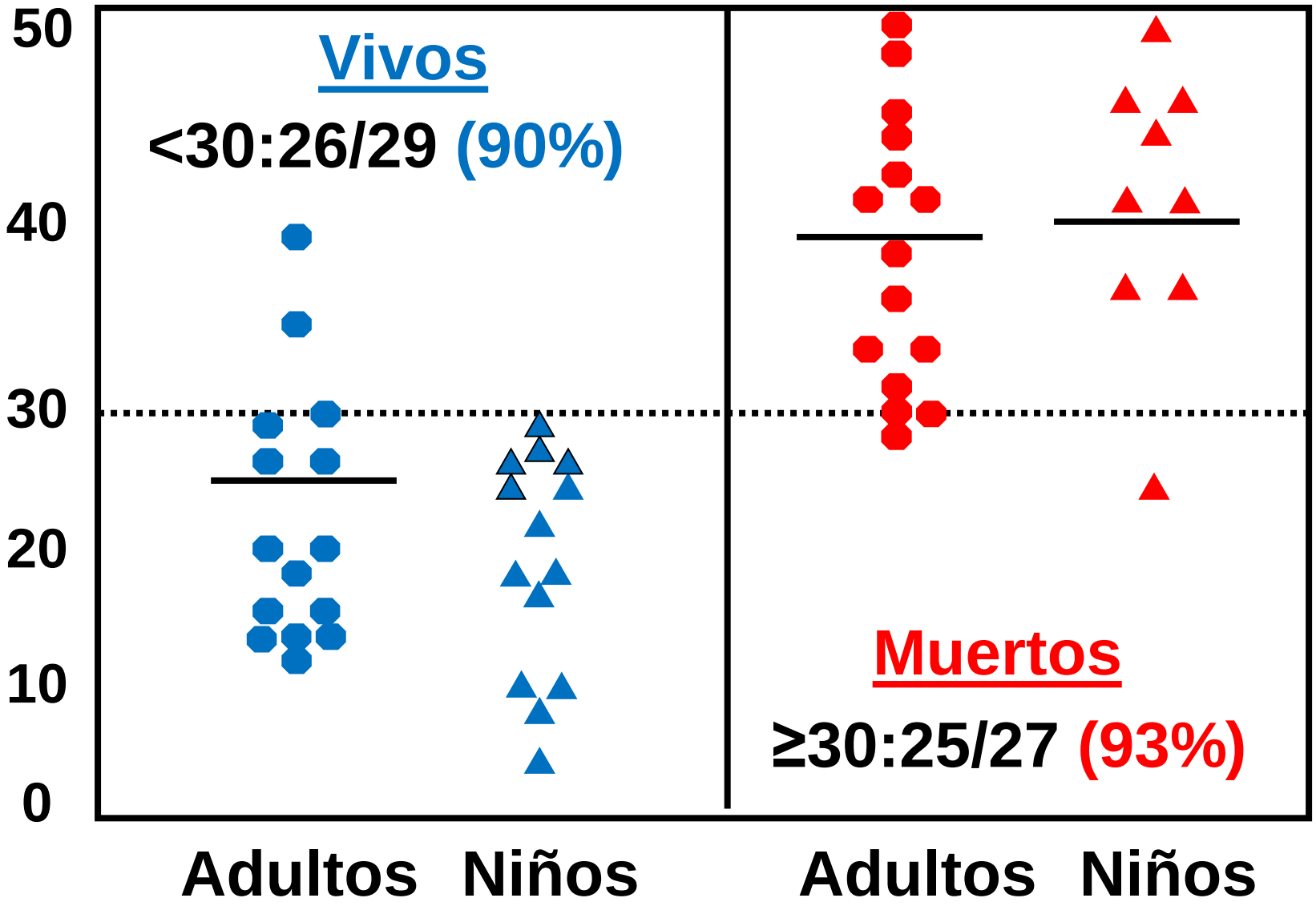
Mucho menos efectivos para identificar a los que se recuperarán en forma espontánea
(alto % de falsos negativos, baja sensibilidad)

IHA con KCC (+) → Alto riesgo de muerte

IHA con KCC (-) → No descarta una mala evolución o necesidad de trasplante

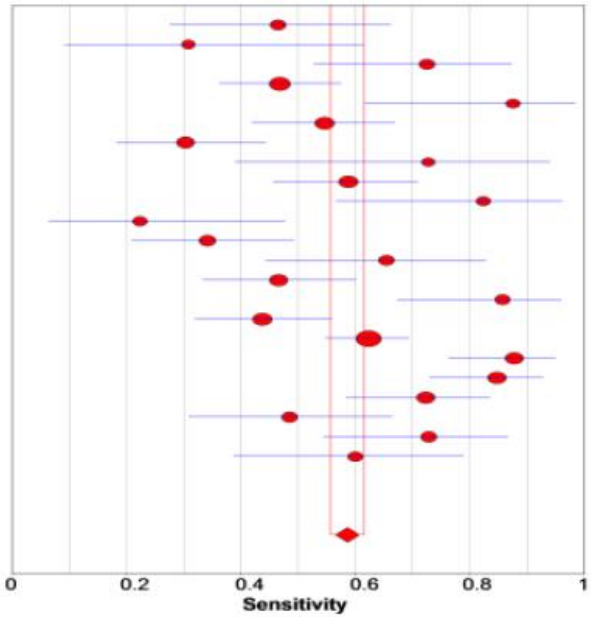
Muy útiles cuando son (+)

MELD en 56 Pacientes con IHA que Sobrevivieron o Fallecieron sin TH



El MELD es más Sensible que el KCC

a) KCC

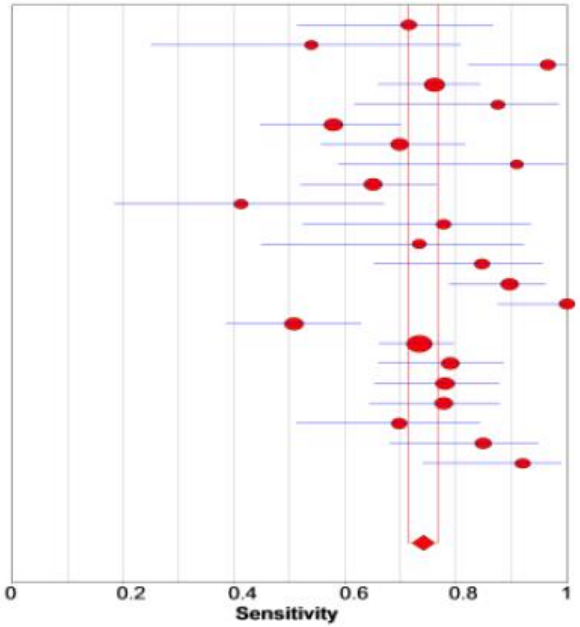


	Sensitivity (95% CI)	
Pelaez-Luna et al 2006	0.46	(0.28 - 0.66)
Taylor et al 2006	0.31	(0.09 - 0.61)
Zaman et al 2006	0.72	(0.53 - 0.87)
Dhiman et al 2007	0.47	(0.36 - 0.57)
Katoonizadeh et al 2007	0.88	(0.62 - 0.98)
Schmidt & Larsen 2007	0.55	(0.42 - 0.67)
Wei et al 2007	0.30	(0.18 - 0.44)
Yantorno et al 2007	0.73	(0.39 - 0.94)
Hadem et al 2008	0.59	(0.46 - 0.71)
Yamagishi et al 2009	0.82	(0.57 - 0.96)
Bechmann et al 2010	0.22	(0.06 - 0.48)
Kumar et al 2010	0.34	(0.21 - 0.49)
Chen et al 2011	0.65	(0.44 - 0.83)
Cholongitas et al 2012	0.47	(0.33 - 0.60)
Craig et al 2012	0.86	(0.67 - 0.96)
Hadem et al 2012	0.44	(0.32 - 0.56)
Kumar et al 2012	0.62	(0.55 - 0.69)
Parkash et al 2012	0.88	(0.76 - 0.95)
Shaikh et al 2012	0.85	(0.73 - 0.93)
Manka et al 2013	0.72	(0.58 - 0.84)
Feng et al 2014	0.48	(0.31 - 0.66)
Mendizabal et al 2014	0.73	(0.54 - 0.87)
Bagchi et al 2015	0.60	(0.39 - 0.79)

Pooled Sensitivity = 0.59 (0.56 to 0.62)
Chi-square = 136.35; df = 22 (p = 0.0000)
Inconsistency (I-square) = 83.9 %

0.59

b) MELD



	Sensitivity (95% CI)	
Pelaez-Luna et al 2006	0.71	(0.51 - 0.87)
Taylor et al 2006	0.54	(0.25 - 0.81)
Zaman et al 2006	0.97	(0.82 - 1.00)
Dhiman et al 2007	0.76	(0.66 - 0.84)
Katoonizadeh et al 2007	0.88	(0.62 - 0.98)
Schmidt & Larsen 2007	0.58	(0.45 - 0.70)
Wei et al 2007	0.70	(0.56 - 0.82)
Yantorno et al 2007	0.91	(0.59 - 1.00)
Hadem et al 2008	0.65	(0.52 - 0.77)
Yamagishi et al 2009	0.41	(0.18 - 0.67)
Bechmann et al 2010	0.78	(0.52 - 0.94)
Kumar et al 2010	0.73	(0.45 - 0.92)
Chen et al 2011	0.85	(0.65 - 0.96)
Cholongitas et al 2012	0.90	(0.79 - 0.96)
Craig et al 2012	1.00	(0.88 - 1.00)
Hadem et al 2012	0.51	(0.39 - 0.63)
Kumar et al 2012	0.73	(0.66 - 0.80)
Parkash et al 2012	0.79	(0.66 - 0.89)
Shaikh et al 2012	0.78	(0.65 - 0.88)
Manka et al 2013	0.78	(0.64 - 0.88)
Feng et al 2014	0.70	(0.51 - 0.84)
Mendizabal et al 2014	0.85	(0.68 - 0.95)
Bagchi et al 2015	0.92	(0.74 - 0.99)

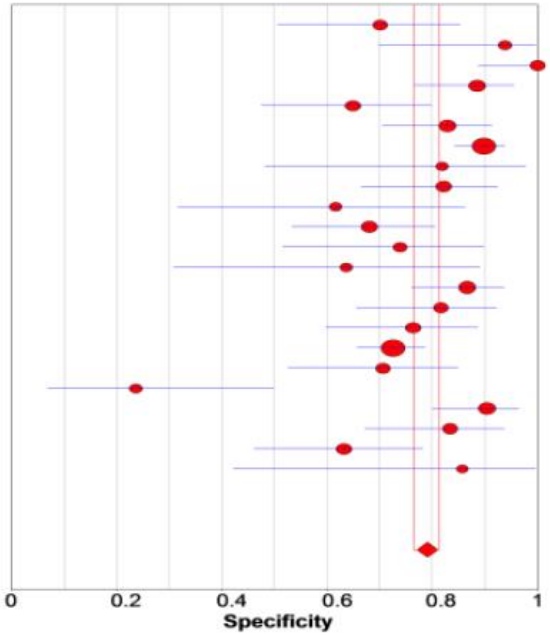
Pooled Sensitivity = 0.74 (0.71 to 0.77)
Chi-square = 91.02; df = 22 (p = 0.0000)
Inconsistency (I-square) = 75.8 %

0.74

Mc Phail MJ y col (2018)

El KCC es más Específico que el MELD

c) KCC

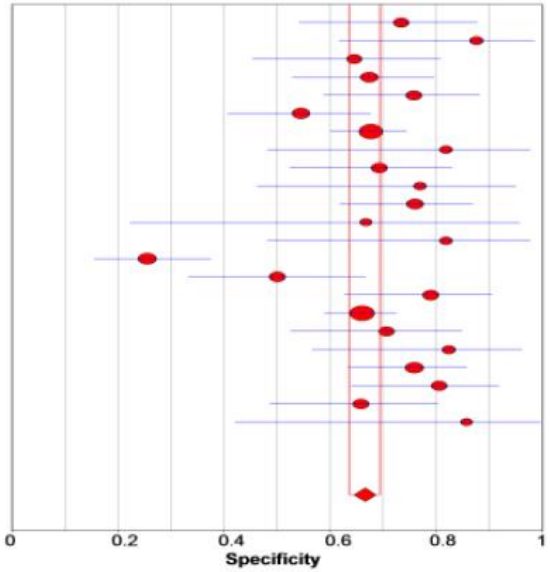


	Specificity (95% CI)	
Pelaez-Luna et al 2006	0.70	(0.51 - 0.85)
Taylor et al 2006	0.94	(0.70 - 1.00)
Zaman et al 2006	1.00	(0.89 - 1.00)
Dhiman et al 2007	0.88	(0.77 - 0.96)
Katoonizadeh et al 2007	0.65	(0.47 - 0.80)
Schmidt & Larsen 2007	0.83	(0.71 - 0.91)
Wei et al 2007	0.90	(0.84 - 0.94)
Yantorno et al 2007	0.82	(0.48 - 0.98)
Hadem et al 2008	0.82	(0.66 - 0.92)
Yamagishi et al 2009	0.62	(0.32 - 0.86)
Bechmann et al 2010	0.68	(0.53 - 0.80)
Kumar et al 2010	0.74	(0.52 - 0.90)
Chen et al 2011	0.64	(0.31 - 0.89)
Cholongitas et al 2012	0.87	(0.76 - 0.94)
Craig et al 2012	0.82	(0.66 - 0.92)
Hadem et al 2012	0.76	(0.60 - 0.89)
Kumar et al 2012	0.73	(0.66 - 0.79)
Parkash et al 2012	0.71	(0.53 - 0.85)
Shaikh et al 2012	0.24	(0.07 - 0.50)
Manka et al 2013	0.90	(0.80 - 0.96)
Feng et al 2014	0.83	(0.67 - 0.94)
Mendizabal et al 2014	0.63	(0.46 - 0.78)
Bagchi et al 2015	0.86	(0.42 - 1.00)

Pooled Specificity = 0.79 (0.77 to 0.81)
Chi-square = 92.38; df = 22 (p = 0.0000)
Inconsistency (I-square) = 76.2 %

0.79

d) MELD



	Specificity (95% CI)	
Pelaez-Luna et al 2006	0.73	(0.54 - 0.88)
Taylor et al 2006	0.88	(0.62 - 0.98)
Zaman et al 2006	0.65	(0.45 - 0.81)
Dhiman et al 2007	0.67	(0.53 - 0.80)
Katoonizadeh et al 2007	0.76	(0.59 - 0.88)
Schmidt & Larsen 2007	0.54	(0.41 - 0.68)
Wei et al 2007	0.68	(0.60 - 0.74)
Yantorno et al 2007	0.82	(0.48 - 0.98)
Hadem et al 2008	0.69	(0.52 - 0.83)
Yamagishi et al 2009	0.77	(0.46 - 0.95)
Bechmann et al 2010	0.76	(0.62 - 0.87)
Kumar et al 2010	0.67	(0.22 - 0.96)
Chen et al 2011	0.82	(0.48 - 0.98)
Cholongitas et al 2012	0.25	(0.16 - 0.37)
Craig et al 2012	0.50	(0.33 - 0.67)
Hadem et al 2012	0.79	(0.63 - 0.90)
Kumar et al 2012	0.66	(0.59 - 0.73)
Parkash et al 2012	0.71	(0.53 - 0.85)
Shaikh et al 2012	0.82	(0.57 - 0.96)
Manka et al 2013	0.76	(0.63 - 0.86)
Feng et al 2014	0.81	(0.64 - 0.92)
Mendizabal et al 2014	0.66	(0.49 - 0.80)
Bagchi et al 2015	0.86	(0.42 - 1.00)

Pooled Specificity = 0.67 (0.64 to 0.69)
Chi-square = 79.56; df = 22 (p = 0.0000)
Inconsistency (I-square) = 72.3 %

0.67

Mc Phail MJ y col (2018)

Amonio Arterial y Encefalopatía

165 pacientes con IHA (paracetamol 59%)

EPS <3 → EPS 3-4: 114 (76-163) (n=32)

EPS <3 → EPS <3: 72 (43-95) (n=50)

p<0.0001

Predictor de EPS en análisis univariado y multivariado. AUROC amonio >100: 0.785

Amonio Arterial y Edema Cerebral

Desarrollo de edema: 121 (91-198) (n=48)

No edema: 109 (67-151) (n=123)

p<0.05

Predictor de edema en análisis univariado y multivariado

Bernal W y col (2007)

Pronóstico de la Injuria Hepática Aguda

386 pacientes (ALFSG), paracetamol 50 %

INR >2 y ALT ≥ x 10 en primeras 48 horas

Variable Significativas	Recuperación (n=296)	ALF/TH/Muerte (n=90)
Edad (años)	37	44
Paracetamol Otras etiologías	63% 37%	16% 84%
Duración síntomas	4 días	11 días
Bilirrubina	4.0	17.5
INR	2.3	2.8
Albúmina	3.0	2.6
ALT	3330	1165
Fosfato	2.5	3.1

Koch DG y col (2017)

El Menú Pronóstico

Edad	Bilirrubina
Forma clínica	INR
Etiología	Factor V
Severidad de HE	Creatinina
Vasopresores	Amonio arterial
ARM	Lactato
Diálisis	Fosfato
Volumen hepático	Plaquetopenia

Criterios del King´s College

Criterios de Clichy

MELD

Otros modelos (ALFSG, ALFED, etc)

El Menú Pronóstico

¿Es mejor el KCC que Clichy?

¿Es mejor el MELD que el KCC?

¿Son preferibles los modelos dinámicos?

¿Para un paciente crítico en UTI no serán mejor el SOFA o el APACHE?

¿Y si al aplicar los índices los resultados son discordantes?

En la vida real estas preguntas se han vuelto irrelevantes

¿Cómo nos manejamos en la vida real?

Los modelos pronósticos solo refuerzan las decisiones médicas

Ningún índice reemplazará por completo al buen juicio clínico

Monitoreo frecuente de variables clínicas y de laboratorio

Concordancia o discordancia entre los distintos índices pronósticos

El Timing del Trasplante

"No muy temprano"

Pacientes con pronóstico favorable y buena evolución clínica

"No muy tarde"

Enfermedad muy avanzada (MOF) que lleva a la pérdida del donante y del receptor

Muchas veces la decisión final se toma cuando aparece un donante

¿Cuándo derivar?

Pacientes con EPS de cualquier severidad

Todos y rápido (salvo excepciones)

Pacientes con coagulopatía y sin EPS

Todos es lo ideal

Sin demora los de mal pronóstico como por ejemplo formas subagudas o de etiología indeterminada o DILI

Distancia alejada de un centro de trasplante (no es lo mismo un traslado de 10 minutos en ambulancia que un vuelo de 2 horas)

Los Errores más Comunes

Esperar hasta establecer la etiología

Tratamiento etiológico específico en la minoría
En la etapa de IHA no cambia mayormente el pronóstico

“Jugar” con los criterios pronósticos y no derivar hasta considerar que el paciente tiene clara indicación de trasplante

Muchos pacientes no llegarán a tiempo

Intentar lo último publicado

De intentarse algo, deben hacerlo los trasplantólogos con el paciente en lista de espera

Los Aspectos Emocionales del Médico de Cabecera

Para el paciente con IHA es bueno que su médico tenga miedo y lo derive rápido a un centro de trasplante

No es bueno creer que fue una acción desacertada el haber derivado un paciente con hepatitis fulminante que finalmente no requirió trasplante

Enfermedad impredecible en la que es mejor sobreactuar que subestimar

Dijo Henri Bismuth…

"La complicación más grave del trasplante hepático es fallecer en lista de espera"

<u>En la IHA esto es aún más relevante</u>

Digo yo (FGV)…

"La complicación más grave es fallecer sin llegar a la lista de espera"