

Falla hepática aguda sobre crónica: análisis de una serie de casos y revisión de la literatura

García-Rueda, Jhon Edwar; Londoño-García, Ricardo; Marín-Cuartas, Tomás; Hernández-Abaunza, Juan Esteban; Osorio-Rico, Sebastián; Bermúdez-Flórez, Angélica María; Restrepo-Gutiérrez, Juan Carlos

Jhon Edwar García-Rueda

edwartel@gmail.com

Universidad de Antioquia, Colombia

Ricardo Londoño-García

Hospital Pablo Tobón Uribe, Universidad de Antioquia, Colombia

Tomás Marín-Cuartas

Clínica El Rosario, Colombia

Juan Esteban Hernández-Abaunza

Hospital Pablo Tobón Uribe, Universidad de Antioquia, Colombia

Sebastián Osorio-Rico

Clínica León XIII, Universidad de Antioquia, Colombia

Angélica María Bermúdez-Flórez

Universidad de Antioquia, Colombia

Juan Carlos Restrepo-Gutiérrez

Hospital Pablo Tobón Uribe, Universidad de Antioquia, Colombia

HepatoLogía

Asociación Colombiana de Hepatología, Colombia

ISSN: 2711-2330

ISSN-e: 2711-2322

Periodicidad: Semestral

vol. 3, núm. 1, 2022

editor@revistahepatologia.com

Recepción: 25 Octubre 2021

Aprobación: 07 Diciembre 2021

URL: <http://portal.amelica.org/ameli/journal/774/7744015006/>

DOI: <https://doi.org/10.52784/27112330.149>

EDIMECO



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivar 4.0 Internacional.

Resumen: Introducción. La cirrosis hepática continúa siendo una enfermedad frecuente en nuestro medio, con una mortalidad elevada. Su descompensación se puede asociar a la falla de uno o más órganos, llevando a una falla hepática aguda sobre crónica (ACLF), confiriéndoles a estos pacientes un pronóstico diferente asociado a una alta mortalidad. El objetivo de este artículo es reportar las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes que cursaron con ACLF en un hospital de alta complejidad, así como realizar una revisión de la literatura de acuerdo con las definiciones actuales, sobre las diferentes escalas para la evaluación de su pronóstico. **Metodología.** Estudio descriptivo tipo retrospectivo de series de casos. La población estuvo constituida por la totalidad de los pacientes atendidos en el periodo entre diciembre del 2005 a enero del 2020, mayores de 18 años, y con diagnóstico de cirrosis hepática en el Hospital Pablo Tobón Uribe, que cumplieran los criterios diagnósticos para ACLF. **Resultados.** Se incluyó una serie de casos de 19 pacientes con diagnóstico de ACLF, el 47,36% correspondía a hombres con una mediana de edad de 53 años, la clasificación de la cirrosis fue Child C para todos, la etiología fue de origen alcohólico en el 42,10%, autoinmune en el 21,05%, virus de la hepatitis B en el 10,52%, y virus de la hepatitis C, esteatohepatitis no alcohólica y cirrosis biliar primaria en el 5,26% de los casos. Los precipitantes de la ACLF fueron alcoholismo activo en el 42,10% de los casos, no se identificó evento en el 26,31%, y las infecciones y sangrado variceal se presentaron en el 15,78%. La distribución de la clasificación fue ACLF 1 15,78%, ACLF 2 26,31% y ACLF 3 36,84%. La supervivencia acumulada en los pacientes que recibieron trasplante hepático fue mayor en relación a los que no, 80% versus 33,3%. **Conclusión.** La ACLF es un proceso dinámico y potencialmente reversible con una mortalidad elevada a corto plazo. En nuestra serie encontramos una mayor supervivencia en los pacientes trasplantados, lo que confiere una mejoría en la sobrevida a corto y largo plazo, por lo que este continúa siendo el tratamiento óptimo en la actualidad.

Palabras clave: falla hepática, hepatitis crónica, falla hepática aguda, falla orgánica multisistémica, cirrosis.

Abstract: Introduction. Liver cirrhosis continues to be a common disease in our setting, with high mortality. Its decompensation can be associated with the failure of one or

more organs, leading to acute-on-chronic liver failure (ACLF), giving these patients a different prognosis associated with higher mortality. The objective of this article is to report the clinical and epidemiological characteristics of patients with ACLF in a high-complexity hospital, as well as to carry out a review of the literature about the different scores for evaluating their prognosis. **Methodology.** This is a descriptive, retrospective case series study. The population included all the patients during December 2005 to January 2020, over 18 years old, with a diagnosis of liver cirrhosis at the Pablo Tobón Uribe Hospital, who met the diagnostic criteria for ACLF. **Results.** We included a case series of 19 patients with a diagnosis of ACLF, 47.36% were men with a median age of 53 years, all of them with Child C cirrhosis, the etiology was alcoholic in 42.10%, autoimmune in 21.05%, hepatitis B virus in 10.52%, and hepatitis C virus, non-alcoholic steatohepatitis and primary biliary cirrhosis in 5.26% of the cases. The precipitants of ACLF were active alcoholism in 42.10% of the cases, no event was identified in 26.31%, and variceal infections and bleeding occurred in 15.78%. Classification was ACLF 1 in 15.78%, ACLF 2 in 26.31% and ACLF 3 in 36.84%. Cumulative survival in patients who received liver transplantation was higher in relation to those who did not, 80% versus 33.3%. **Conclusion.** ACLF is a dynamic and potentially reversible process with high short-term mortality. In our series, we found a longer survival in transplant patients, which improves survival rates at short and long term, so as of today, this continues to be the optimal treatment.

Keywords: liver failure, chronic hepatitis, acute liver failure, multiple organ failure, cirrhosis.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad hepática sigue siendo una importante causa de morbilidad. Anualmente en Estados Unidos, cerca de 26.000 pacientes con cirrosis requieren cuidados intensivos por una descompensación aguda de su enfermedad, lo cual se asocia con alta mortalidad y altos gastos para los sistemas de salud [1]. Además de esto, la descompensación aguda de la cirrosis se puede asociar a la falla de uno o más órganos, confiriéndoles a estos pacientes un pronóstico diferente [1,2]. Un subgrupo de estos individuos puede evolucionar hacia una falla hepática aguda sobre crónica (ACLF, del inglés, *Acute-on-Chronic Liver Failure*), un espectro clínico caracterizado por una descompensación aguda que se asocia a una mayor mortalidad [3,4]. Esto hace necesario que haya un reconocimiento temprano de pacientes en alto riesgo de muerte por esta entidad, para reducir sus desenlaces fatales.

A continuación, se hace una revisión de la principal evidencia sobre las diferentes escalas para la evaluación del pronóstico de los pacientes con ACLF, de acuerdo con las definiciones actuales, además, se reportan las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes que cursaron con ACLF en un hospital de alta complejidad en Medellín, Colombia.

DEFINICIÓN

El término “falla hepática aguda sobre crónica” fue descrito inicialmente en 1995 [5], y a partir de este año, más de una docena de definiciones han sido publicadas con el objetivo de describir una entidad

clínica en la cual, en términos generales, hay presencia de injuria hepática aguda bajo una hepatopatía crónica, independiente de un diagnóstico previo, que conduce hacia una descompensación asociada con alta mortalidad [6]. Actualmente, las definiciones que más han tenido aceptación y que más se aplican en los diferentes estudios son la definición “oriental” y la “occidental”; la primera de ellas propuesta por la Asociación Asia-Pacífico para el Estudio del Hígado (APASL, del inglés, *Asian Pacific Association for the Study of the Liver*) en 2009, y la segunda por la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL, del inglés, *European Association for the Study of the Liver*) junto con la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades del Hígado (AASLD, del inglés, *American Association for the Study of Liver Diseases*) en 2011 [3,7].

La APASL define la ACLF en 2009 como una lesión hepática aguda manifestada como ictericia y coagulopatía, complicada dentro de las primeras 4 semanas de forma concomitante con ascitis clínica y/o encefalopatía, en un paciente con una enfermedad hepática independiente de un diagnóstico previo; en 2014 complementa esta definición, asociándola a una alta mortalidad a 28 días [3,8].

Inicialmente, la EASL y la AASLD definieron la ACLF como una entidad consistente en un deterioro agudo de la función hepática en pacientes con cirrosis, debido a un factor precipitante hepático o extrahepático superpuesto, que se asociaba con una alta mortalidad a 3 meses debido a una falla multiorgánica [7,9]. Posteriormente se conformó el consorcio para el estudio de la falla hepática crónica (CLIF-C, del inglés, *Chronic Liver Failure-Consortium*), el cual llevó a cabo en 2013 el estudio CANONIC, un estudio multicéntrico observacional que incluyó 1.349 pacientes admitidos con una descompensación aguda de la cirrosis en 29 centros europeos, los cuales fueron seguidos por un año [10,11]. A partir de este estudio, se caracterizó la ACLF con tres componentes:

- **Descompensación aguda:** manifestada con el desarrollo de ascitis, encefalopatía, hemorragia gastrointestinal y/o infecciones bacterianas.
- **Falla orgánica:** determinada a partir de una modificación del clásico puntaje *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) llamada CLIF-SOFA, o su versión simplificada CLIF-OF. Dentro de la nueva definición se hace énfasis en la importancia de que haya falla de órganos extrahepáticos, con la presencia de falla renal o encefalopatía hepática grado I o II.
- **Alta mortalidad:** determinada como una mortalidad $\geq 15\%$ a 28 días.

A partir de esto, la ACLF la clasificó en tres diferentes grados de acuerdo con el número y tipo de órganos afectados, donde la mortalidad se correlaciona con cada uno de estos [10]. En la **tabla 1** se describen los criterios para el diagnóstico y clasificación de la ACLF, de acuerdo con los hallazgos encontrados en el estudio CANONIC y su mortalidad a 28 y 90 días.

Ambas definiciones, la APASL y la EASL/AASLD, concuerdan en que hay un evento agudo precipitante, y de acuerdo con los hallazgos en diferentes estudios, estos precipitantes se dividen en 3 tipos: infecciosos, no infecciosos y de etiología desconocida [12].

TABLA 1.
Criterios para el diagnóstico y clasificación de la ACLF [10].

| Clasificación | Criterios | Mortalidad | |
|---------------|--|------------|---------|
| | | 28 días | 90 días |
| ACLF Grado 1 | <ul style="list-style-type: none"> • Falla renal aislada; ○ • Falla hepática, respiratoria, circulatoria o en la coagulación, creatinina sérica entre 1,5 mg/dL y 1,9 mg/dL y/o encefalopatía hepática leve a moderada; ○ • Falla cerebral más creatinina entre 1,5 mg/dL y 1,9 mg/dL | 22,1% | 40,7% |
| ACLF Grado 2 | Falla de dos órganos | 32,0% | 52,3% |
| ACLF Grado 3 | Falla de tres órganos | 76,7% | 79,1% |

ACLF: falla hepática aguda sobre crónica.

PUNTAJES PARA EVALUAR EL PRONÓSTICO DE LOS PACIENTES CON ACLF

En general, a la hora de hacer los estudios ha habido sesgos por motivos geográficos y demográficos, ya que en Asia predomina la ACLF por hepatitis B, mientras que en Europa el alcohol es la principal causa [13]. Generalmente, cuando la etiología es desconocida, se debe a un evento desencadenante que aumenta la mortalidad a 3 meses debido a falla multiorgánica [12]. Tradicionalmente se han utilizado varios puntajes para evaluar o predecir la mortalidad de estos pacientes, entre los más conocidos están el MELD (del inglés, *Model for End-stage Liver Disease*) y el Child-Pugh con sus variantes, los cuales definen el pronóstico en cirrosis y determinan la utilidad del trasplante; sin embargo, a la hora de predecir adecuadamente el pronóstico del paciente con ACLF, su utilidad es limitada, debido a que no incorporan dos de los determinantes centrales de esta enfermedad: la falla extrahepática y la medición de la inflamación sistémica [14].

Recientemente, diferentes estudios se han dedicado a evaluar no solo la validez de estos puntajes, sino también a buscar otros marcadores y desarrollar nuevos puntajes que puedan ser de utilidad en estos casos. A partir del estudio CANONIC, se observó que la ACLF es un síndrome clínico distinto que se diferencia de la descompensación aguda de la cirrosis, ya que tiene una tasa de mortalidad a 28 días del 33%. Mediante esta investigación se modificó la escala SOFA, permitiendo evaluar la falla orgánica secuencial, y mostrando superioridad al MELD y al Child-Pugh a la hora de predecir la mortalidad de pacientes con cirrosis y falla orgánica. Debido a que esta no incluye características específicas de la cirrosis, se desarrolló entonces un puntaje pronóstico simplificado para pacientes con ACLF, denominado CLIF-SOFA [15]. Posteriormente, se elaboró una versión simplificada de este puntaje denominado CLIF-OF [4,15], luego, agregando a los parámetros la edad y el recuento de leucocitos, se elaboró el puntaje CLIF-C ACLFs (del inglés, *CLIF-Consortium ACLF Score*), y se verificó su validez pronóstica en una cohorte independiente del estudio CANONIC [15,16]. Este último puntaje ha demostrado ser superior al MELD, MELD-Na⁺ y Child-Pugh, además de ser un predictor independiente de la severidad de la enfermedad [16]. Existe otro puntaje que fue especialmente diseñado para pacientes con descompensación aguda de la cirrosis sin ACLF; este puntaje incluye la edad, recuento de leucocitos, sodio sérico, valor del INR (del inglés, *International Normalized Ratio*) y creatinina, y se denomina CLIF-C ADs (del inglés, *CLIF-C Acute Decompensation Score*) [12,17].

MELD

El MELD es una escala que originalmente fue creada por la Clínica Mayo para valorar la mortalidad a 3 meses de pacientes sometidos a la colocación de una derivación intrahepática portosistémica transyugular (TIPS). Posteriormente se modificó y validó para pacientes con enfermedad hepática en fase terminal [18,19]. El MELD se calcula a partir de tres parámetros de laboratorio: bilirrubina, INR y creatinina, con una fórmula basada en logaritmos neperianos de los parámetros mencionados [19].

En general, se encuentran diferencias respecto a la capacidad predictiva de este puntaje en pacientes con ACLF. En un estudio publicado en el año 2016, se encontró que el puntaje MELD tiene baja capacidad pronóstica. Sin embargo, se observan diferencias según sea la definición de la ACLF. Si se define mediante los criterios de Asia-Pacífico, el puntaje MELD puede asociarse con la mortalidad intrahospitalaria, mientras que si se define mediante criterios europeos o americanos, no tiene ninguna asociación con esta variable [12]. Esto puede ser explicado por el hecho de que los criterios de la Asia-Pacífico seleccionan pacientes con una manifestación solamente hepática, mientras que los criterios europeos y americanos tienen en cuenta las manifestaciones extrahepáticas y la falla de órganos, lo cual no es valorado dentro de las variables que componen el MELD (a excepción de la creatinina). Sin embargo, estudios futuros se requieren para comprobar esto.

Se ha encontrado también que si no hay una disminución del puntaje MELD en las siguientes dos semanas, la posibilidad de supervivencia por los siguientes 60 días es del 93,8% [20]. En un estudio en el que se evaluó la capacidad del MELD para orientar el plan de manejo en pacientes con y sin pronóstico desfavorable, se encontró que luego de 7 días, en los pacientes con pronóstico desfavorable, hay un aumento de más de 3 puntos en el MELD, mientras que en aquellos con pronóstico favorable, hay una disminución de 1,9 o más. Lo anterior sugiere que tal vez mediciones seriadas del puntaje MELD podrían ser de utilidad para predecir el pronóstico de estos pacientes y determinar el plan de manejo [21]. Otros estudios han demostrado que tanto la hiponatremia como un puntaje MELD más alto, son factores de riesgo que afectan la mortalidad de los pacientes con ACLF, lo que soporta la hipótesis de que una medición del sodio sérico junto con el MELD provee una aproximación predictiva más cercana a la realidad; esto se ha logrado mediante el puntaje modificado MELD-Na⁺ [22]. Este puntaje fue complementado al agregar la edad como uno de los parámetros, creando el iMELD. Respecto a la validez de los puntajes MELD modificados, también hay diversas posiciones; en algunos estudios se ha encontrado que el iMELD es el más exacto, mientras que en otros se afirma que el MELD-Na⁺ es mejor [23].

En un estudio de 2014 con pacientes con ACLF por hepatitis B, definida por los criterios de Asia-Pacífico, se comparó el rendimiento pronóstico de diferentes modelos del MELD en la mortalidad de estos pacientes a 3 meses, y se encontró que el iMELD fue el que tuvo un mayor rendimiento, con una sensibilidad del 71,7% y una especificidad del 84,6% para un puntaje de corte óptimo de 41,5; seguido del MELD-Na⁺. Además de esto, se encontró que para los diferentes modelos del MELD, la valoración de su cambio a través de la medida seriada con una semana de intervalo, mejora el rendimiento pronóstico de cada uno de estos, especialmente para valores de MELD menores o iguales a 30. Finalmente, otro hallazgo importante es que al parecer el rendimiento de estos modelos es alterado en aquellos pacientes que están en tratamiento antiviral [22].

Child-Pugh

El puntaje de Child-Pugh, inicialmente denominado Child-Turcotte, fue propuesto hace más de 30 años y fue diseñado para predecir el pronóstico postquirúrgico de la hipertensión portal en pacientes con cirrosis. Este puntaje incluía dos variables continuas: bilirrubina y albúmina, y tres variables discretas: ascitis, encefalopatía y estado nutricional. Posteriormente, este puntaje fue modificado hace 20 años, donde

se cambió el estado nutricional por el tiempo de protrombina, cuyo valor al comienzo era expresado en segundos, sin embargo, esto se convirtió en un inconveniente, ya que la protrombina puede expresarse también como un porcentaje del valor normal o como INR, siendo este último el que se usa como referencia en muchos países. Originalmente, el punto de corte del tiempo de protrombina era de 4 a 6 segundos de prolongación, lo cual corresponde a un INR de 1,7 a 2. El puntaje Child-Pugh equivale al total de puntos de cada casilla, de esta manera los pacientes se clasifican como Child A (5 a 6 puntos), B (7 a 9 puntos) o C (10 a 15 puntos) [24]. En la **tabla 2** se puede observar el puntaje con sus diferentes variables [25,26].

Las variables incluidas en este puntaje pueden alterarse por causas extrahepáticas; la albúmina, por ejemplo, se ve influenciada no solo por la capacidad del hígado para sintetizar, sino también por alteraciones en la permeabilidad vascular o la depuración renal, lo cual se ve favorecido por la sepsis o la ascitis. Otro ejemplo sería la bilirrubina incrementada en casos de hemólisis, insuficiencia renal y sepsis, siendo cada uno de estos bastante frecuentes en pacientes con cirrosis. Debido a esto, dichos marcadores no son específicos para evaluar la función renal, por lo que este *score* generalmente es visto como una evaluación de la función de múltiples órganos en pacientes con cirrosis, más que únicamente de la función hepática [28]. Otro aspecto importante en esta escala es que, a diferencia del MELD, contiene dos variables cuya valoración es subjetiva (ascitis y encefalopatía), lo cual aumenta la variabilidad interobservador de su valoración.

En general, cuando se hacen estudios comparativos de los diferentes puntajes, el Child-Pugh es el puntaje que peor desempeño tiene. Por ejemplo, en un estudio realizado por Zhang y colaboradores publicado en el 2014, se comparó el desempeño de los diferentes *scores* e índices clínicos, y se encontró que el Child-Pugh es el que tenía peor sensibilidad, especificidad y área bajo la curva ROC, mientras que el MELD-Na⁺ tenía la mejor sensibilidad y la mayor área bajo la curva ROC [23]. En la **tabla 3** se pueden comparar las características de los diferentes puntajes para pacientes con ACLF en este estudio.

En otro estudio prospectivo realizado en India y publicado en el 2012, partiendo de una definición de ACLF de acuerdo con los criterios de la APASL, se comparó la capacidad predictiva de los puntajes Child-Pugh, MELD, SOFA y APACHE II; estos dos últimos usados frecuentemente en las unidades de cuidados intensivos, y no siendo los únicos para valorar pacientes con enfermedad hepática. Todos los puntajes tuvieron un AUROC mayor a 0,80 a excepción del Child-Pugh, cuyo AUROC fue de 0,667 (IC95% 0,555-0,780), mostrando una exactitud predictiva entre 16% a 19%, siendo mayor por parte del MELD, SOFA y APACHE II con respecto al Child-Pugh [29]. A pesar de esta diferencia y a la inclusión de variables subjetivas, el Child-Pugh es un puntaje que continúa siendo conveniente debido a su fácil reproducibilidad y a que es más simple que los otros tres.

En otros estudios se ha comparado el Child-Pugh y el MELD con puntajes como el APACHE II y otros puntajes en desarrollo, en la predicción de la mortalidad a corto plazo o a 3 meses, donde no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los OR ni en los valores predictivos positivos o negativos, además, donde el MELD tendría una mayor especificidad que el Child-Pugh. Sin embargo, existen diferencias entre estos estudios debido a la variabilidad en la definición de la ACLF, por lo que es difícil conocer realmente la capacidad predictiva del Child-Pugh frente a otros puntajes como estos [30,31].

TABLA 2.
Puntaje de Child-Pugh [27].

| Criterio | Puntaje | | |
|--|------------|------------------------------|----------------------|
| | 1 | 2 | 3 |
| Encefalopatía | Grado 0 | Grado I o II | Grado III o IV |
| Ascitis | Ausente | Leve o controlada fácilmente | Severa o refractaria |
| Bilirrubina (mg/dL) | <2 | 2,0-3,0 | >3,0 |
| Albúmina (g/dL) | >3,5 | 2,8-3,5 | <2,8 |
| Prolongación del TP (segundos); o INR | <4 <1,7 | 4-6 1,7-2,3 | >6 >2,3 |

Clasificación Child-Pugh A: 5 a 6 puntos; Child-Pugh B: 7 a 9 puntos; Child-Pugh C: 10 a 15 puntos. TP: tiempo de protrombina.

TABLA 3.
Comparación entre diferentes puntajes para evaluar el pronóstico de pacientes con ACLF. Modificado [23].

| Modelos de predicción | Punto de corte | Sensibilidad (%) | Especificidad (%) | Área bajo la curva | IC95% |
|-----------------------|----------------|------------------|-------------------|--------------------|---------------|
| Child-Pugh | 12,6 | 0,625 | 0,811 | 0,760 | (0,650-0,871) |
| MELD | 26,1 | 0,750 | 0,952 | 0,890 | (0,819-0,961) |
| MELD-Na ⁺ | 27,3 | 0,875 | 0,952 | 0,940 | (0,868-1,000) |
| MESO | 18,2 | 0,858 | 0,906 | 0,907 | (0,839-0,973) |
| iMELD | 48,3 | 0,750 | 0,952 | 0,860 | (0,770-0,949) |

ACLF: falla hepática aguda sobre crónica; MELD: Model for End-stage Liver Disease; MELD-Na⁺: MELD con incorporación de sodio; MESO: MELD y razón de sodio sérico; iMELD: MELD integrado; IC: intervalo de confianza.

CLIF-C ACLF y CLIF-SOFA

A partir del estudio CANONIC se determinó la definición actual de ACLF de acuerdo con la EASL/AASLD, permitiendo la clasificación de la ACLF en 3 grados diferentes, y su distinción de pacientes con descompensación aguda sin ACLF, con base en la mortalidad a 28 días y la asociación con disfunción o falla de algún órgano, determinado a partir de una versión modificada del SOFA llamado CLIF-SOFA [10]. Este modelo tiene en cuenta características más específicas de pacientes con cirrosis, como la presencia de encefalopatía hepática como marcador de disfunción o falla cerebral.

Al comparar el CLIF-SOFA con otras herramientas como el SOFA, Child-Pugh y otros puntajes, se encuentran pocos estudios y diferencias entre estos, de acuerdo con la definición utilizada, el tipo de pacientes inscritos, el escenario clínico y el objetivo de cada uno de ellos. Un estudio canadiense buscó comparar de manera retrospectiva el CLIF-SOFA con otros puntajes como el SOFA, APACHE II, MELD y Child-Pugh, en pacientes cirróticos críticamente enfermos. Se encontró que el CLIF-SOFA tuvo el mayor AUROC con

0,865 (IC95% 0,820-0,909) al momento de la admisión a UCI. No obstante, el estudio contiene sesgos importantes de selección [31].

El EASL-CLIF *Consortium* desarrolló posteriormente el puntaje CLIF-C ACLF como una herramienta pronóstica para predecir la mortalidad de los pacientes con ACLF. Este consiste en 3 componentes: el número de leucocitos, la edad y una versión simplificada del CLIF-SOFA llamada CLIF-OF (cuyo desempeño fue igual al CLIF-SOFA original) [32]. El desarrollo de este puntaje parte de los resultados hallados durante el estudio CANONIC, donde se evidenció que la edad y la leucocitosis son importantes predictores de mortalidad en estos pacientes asociados con la falla multiorgánica [10]. Este nuevo puntaje fue evaluado en la cohorte del estudio CANONIC y validado en una cohorte independiente [32]. El cálculo de este puntaje se encuentra disponible a través del siguiente enlace: <http://www.efclif.com/scientific-activity/score-calculators/clif-c-aclf>.

Este nuevo puntaje fue evaluado durante la caracterización de una cohorte de pacientes asiáticos con cirrosis hepática descompensada de origen alcohólico. Un total de 205 pacientes fueron inscritos en el estudio y se partió de una clasificación de acuerdo a los criterios europeos. Se encontró que el CLIF-C ACLF fue mejor en la predicción de la mortalidad a 28 y 90 días frente al Child Pugh, el MELD y el MELD-Na+ [13,15,33].

Posteriormente en un estudio realizado por Li y colaboradores, se buscó evaluar la capacidad pronóstica del puntaje CLIF-C ACLF y su versión simplificada CLIF-OF en 890 pacientes cirróticos por virus de hepatitis B (VHB), con descompensación aguda de su enfermedad [13]. Utilizando los criterios europeos, la mortalidad a 28 días fue significativamente mayor en aquellos pacientes clasificados como ACLF, en comparación con aquellos sin ACLF (44% versus 2,6%; $p < 0,001$). Igualmente, al comparar la exactitud del CLIF-C ACLF, se encontró que este era más exacto para predecir la mortalidad a 28 y 90 días frente al MELD y su variante MELD-Na+ [13]; hallazgos consistentes entre investigadores [33]. Todo esto permitió confirmar la validez de este puntaje en pacientes con cirrosis por VHB y ACLF con compromiso principalmente hepático, ya que en los estudios iniciales para su validación, no había pacientes con esta etiología y su comportamiento era más extrahepático, con compromiso de otros órganos.

Finalmente, Shi y colaboradores buscaron estratificar el riesgo de muerte en pacientes cirróticos descompensados con y sin ACLF a partir del CLIF-C ACLF y el CLIF-C AD, respectivamente. En el grupo de pacientes con ACLF se identificaron dos grupos de pacientes: pacientes con ACLF temprana y pacientes con ACLF avanzada. El primer grupo corresponde a aquellos con un CLIF-C ACLF menor o igual a 45, asociado con una mortalidad a 28 días de 27,5%, mientras que el segundo corresponde a aquellos pacientes con un CLIF-C ACLF mayor de 45, asociado con una mortalidad de 66,1% a 28 días [34].

ALPH-Q

Como un intento por predecir la mortalidad en pacientes con ACLF por hepatitis B, Wu y colaboradores desarrollaron en 2015 un nuevo puntaje pronóstico para este tipo de pacientes, llamado ALPH-Q. Este fue construido a partir de 5 factores de riesgo independientes, incluyendo: edad (*Age*), cirrosis hepática (*Liver cirrhosis*), tiempo de protrombina (*Prothrombin time*), encefalopatía hepática (*Hepatic encephalopathy*) y QTc (intervalo QT corregido). Este nuevo puntaje fue significativamente mejor que el MELD (0,837 versus 0,689; $p = 0,033$) y el Child-Pugh (0,837 versus 0,585; $p < 0,001$), en la cohorte en la cual se validó. Sin embargo, tiene limitaciones grandes, su aplicabilidad en pacientes cirróticos queda en duda y hasta el momento sus resultados no se han replicado en ningún otro estudio. Se necesita más evidencia para evaluar su utilidad en los pacientes con ACLF por hepatitis B [35].

METODOLOGÍA

Estudio descriptivo tipo retrospectivo de series de casos. La población estuvo constituida por la totalidad de los pacientes atendidos en el período entre diciembre de 2005 a enero de 2020 (19 pacientes), mayores de 18 años, con diagnóstico de cirrosis hepática en el Hospital Pablo Tobón Uribe, y que cumplieran con los criterios diagnósticos para la ACLF, basados en el estudio CANONIC (tabla 1).

Consideraciones éticas

El estudio contó con la aprobación del comité de ética del Hospital Pablo Tobón Uribe, según la resolución 8430 de 1993 y el decreto 1377 de 2013. Es un estudio retrospectivo sin riesgo en donde se tomaron los datos de historias clínicas electrónicas, no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, y se guardó la confidencialidad de los datos que contenían los archivos clínicos.

Análisis estadístico

Se recolectó la información por medio de un formulario de Excel diseñado por los investigadores, luego se tabularon y analizaron con el programa SPSS[®] versión 22.0. Para los análisis descriptivos de los aspectos demográficos y clínicos se utilizaron frecuencias absolutas, relativas y medidas de resumen (mediana). Para el análisis de supervivencia entre los grupos de estudio (trasplantados versus no trasplantados), se utilizó el método de Kaplan-Meier.

RESULTADOS

Demográficos y clínicos

Se obtuvo una totalidad de 19 pacientes con diagnóstico de ACLF, el 47,36% de sexo masculino, con una mediana de edad de 53 años. Con respecto a comorbilidades, se evaluó la presencia de diabetes mellitus e hipertensión arterial, las cuales estuvieron presentes en el 15,78% y 31,57%, respectivamente.

Variables en hepatología

Con respecto a la clasificación de la cirrosis, todos los pacientes presentaban un Child C. En la etiología de la cirrosis se encontró de forma predominante el origen alcohólico en el 42,10%, seguido del autoinmune en el 21,05%, virus de la hepatitis B en el 10,52%, y virus de la hepatitis C, esteatohepatitis no alcohólica y cirrosis biliar primaria en el 5,26% de los casos.

Como complicaciones de la cirrosis, se encontró ascitis y encefalopatía hepática en el 73,68%, peritonitis bacteriana espontánea en el 31,57%, síndrome hepatorenal en el 26,31% y sangrado variceal en el 21,05%. La mediana para el índice MELD fue de 23,5 (tabla 4).

TABLA 4.
Características demográficas y clínicas.

| Características | Valor |
|---------------------------------------|--------|
| Edad (mediana) | 53 |
| Sexo masculino | 47,36% |
| Sexo femenino | 52,63% |
| Diabetes mellitus | 15,7% |
| Hipertensión arterial | 31,57% |
| Etiología de la cirrosis | |
| Alcohólica | 42,10% |
| Autoinmune | 21,05% |
| Virus de la hepatitis B | 10,52% |
| Virus de la hepatitis C | 5,26% |
| Esteatohepatitis no alcohólica (NASH) | 5,26% |
| Cirrosis biliar primaria | 5,26% |
| Cirrosis criptogénica | 5,26% |
| Complicaciones de la cirrosis | |
| Ascitis | 73,68% |
| Encefalopatía hepática | 73,68% |
| Sangrado variceal | 21,05% |
| Peritonitis bacteriana espontánea | 31,57% |
| Síndrome hepatorenal | 26,31% |
| MELD (mediana) | 23,5 |

Falla hepática aguda sobre crónica

Con respecto a los precipitantes de la ACLF, se presentó alcoholismo activo en el 42,10% de los casos, no se identificó evento en el 26,31%, y las infecciones y sangrado variceal presentaron un porcentaje igual en el 15,78%. En relación a la clasificación de la ACLF, el mayor porcentaje fue el de los pacientes con ACLF 3, con el 36,84% (tabla 5).

Las características de los pacientes en el análisis de supervivencia se observan en la tabla 6. La supervivencia acumulada mostró una mayor sobrevida en los pacientes que recibieron trasplante hepático en relación a los que recibieron manejo de soporte (figura 1).

TABLA 5.
Variables de la falla hepática aguda sobre crónica.

| Precipitantes | Valor |
|-------------------------------|--------|
| Infección bacteriana | 15,78% |
| Hemorragia gastrointestinal | 15,78% |
| Alcoholismo activo | 42,10% |
| No se identificó evento | 26,31% |
| Estancia (mediana) | |
| Días de estancia hospitalaria | 15,77 |
| Días de estancia en UCI | 5,94 |
| Grados ACLF | |
| ACLF 0 | 21,05% |
| ACLF 1 | 15,78% |
| ACLF 2 | 26,31% |
| ACLF 3 | 36,84% |

TABLA 6.
Aspectos de la supervivencia según el manejo de los pacientes.

| Trasplante | Total (n) | Eventos (n) | Censurado | |
|--------------|-----------|-------------|-----------|--------------|
| | | | n | Porcentaje |
| Sí | 10 | 2 | 8 | 80% |
| No | 9 | 6 | 3 | 33,3% |
| Total | 19 | 8 | 11 | 57,9% |

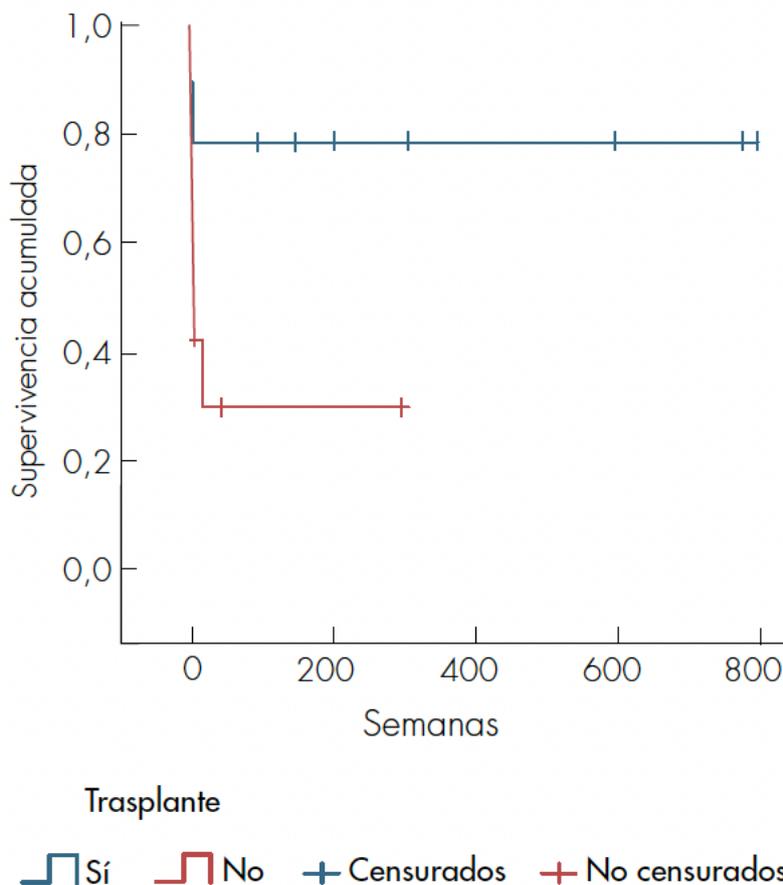


FIGURA 1. Supervivencia acumulada de los pacientes trasplantados.

DISCUSIÓN

La ACLF es un proceso dinámico y potencialmente reversible, que se caracteriza por la descompensación aguda de una hepatopatía crónica asociada a falla orgánica multisistémica, y se desarrolla en respuesta a eventos precipitantes tanto hepáticos como extrahepáticos [13]. A nivel mundial, la prevalencia de la ACLF se registra entre el 24% y el 40% de los pacientes con cirrosis ingresados en hospitales [11].

Describimos las características clínicas, epidemiológicas y de supervivencia en un centro de alta complejidad. La mediana de la edad fue de 53 años y la principal comorbilidad asociada fue hipertensión arterial en el 31,57% de los casos. Encontramos que la etiología más común de la cirrosis fue la alcohólica, lo que concuerda con los diferentes estudios reportados en nuestro medio. Aunque la etiología autoinmune no es una de las principales causas, en nuestro grupo de pacientes fue la segunda más identificada, en el 21,05% de los casos. Existen pocos estudios que describan la relación de la hepatitis autoinmune y la ACLF, pero es una entidad que viene en aumento con reportes de *flare* de hepatitis autoinmune causando ACLF, dado que estos pacientes presentan inflamación persistente, mayor predisposición a infecciones y mayor riesgo a desarrollar falla de órganos extrahepáticos [36,37].

En nuestra serie encontramos que el principal evento precipitante de la ACLF fue el alcoholismo activo en el 42,10% de los casos. El alcohol juega un papel importante en el desarrollo de la ACLF, ya que contribuye de forma directa a alterar la respuesta inmune permitiendo una translocación bacteriana, lo que genera más

inflamación. En la literatura, los precipitantes varían en relación a la ubicación geográfica y al grupo de pacientes; en los países orientales el principal evento son las hepatitis virales, especialmente las ocasionadas por el virus de la hepatitis B, mientras que en los países occidentales, el alcohol y las infecciones corresponden a los principales desencadenantes [38].

En el 26,31% de los casos no se identificaron eventos precipitantes, otros reportes en la literatura evidencian cifras de hasta el 40% sin identificar eventos, lo anterior pudiera estar en relación con una posible autorresolución de una infección bacteriana espontánea en los pacientes cirróticos [39].

En relación con el grado de ACLF, el mayor porcentaje fue para los que presentaron ACLF 3, correspondiente al 36,84%, lo cual da cuenta de la complejidad de los pacientes presentes en nuestro centro. Con respecto a la mortalidad, los estudios muestran que es elevada a corto plazo y oscila entre el 30% al 50%, siendo mayor en los pacientes con ACLF 3. Los resultados del estudio CANONIC mostraron una mortalidad global a 28 días de los pacientes con ACLF del 33% (23% en ACLF 1, 31% en ACLF 2 y 74% en ACLF 3), comparado con solo el 2% de los pacientes con cirrosis descompensada sin ACLF [10].

En estudios de pronóstico, se ha mostrado que la evolución de la ACLF durante la hospitalización es el mayor factor determinante de la mortalidad a corto plazo, dado que la mayoría de los pacientes llegan al grado final de ACLF durante la primera semana del diagnóstico, por lo que el grado de ACLF en los días 3 a 7 después del diagnóstico, fue capaz de predecir el pronóstico a 28 y 90 días de forma más precisa que el grado de ACLF al diagnóstico [40]. Por lo tanto, evaluar el grado de ACLF durante los primeros días de hospitalización es fundamental para estratificar el riesgo.

El diagnóstico y tratamiento temprano de los posibles eventos precipitantes es esencial en la prevención del desarrollo de la ACLF. Algunas medidas mostradas en la literatura incluyen: administración inmediata de antibióticos adaptados a la epidemiología local cuando se sospecha infección, supresión a largo plazo de la infección por VHB o erradicación sostenida de la infección por el virus de la hepatitis C en pacientes con cirrosis compensada o descompensada, y administración intravenosa de albúmina en el momento del diagnóstico de infección en pacientes con peritonitis bacteriana espontánea (PBE), dado que es eficaz en prevenir el desarrollo del síndrome hepatorenal. Probablemente el efecto de la albúmina sea una consecuencia de la expansión del volumen plasmático y el efecto modulador de la albúmina en la inflamación sistémica asociada con PAMP (del inglés, *Pathogen Associated Molecular Patterns*) [39].

En relación con el tratamiento, no existe uno específico en los pacientes con ACLF. El manejo consiste en identificar el síndrome de forma oportuna, corregir los factores precipitantes y brindar tratamiento de soporte, por lo que idealmente estos pacientes deben ser manejados en unidades de cuidado intensivo y en centros con programas de trasplante hepático bajo las guías del paciente cirrótico crítico [33].

El trasplante hepático es el tratamiento óptimo para los pacientes con ACLF, teniendo en cuenta que la mortalidad es elevada, y que la evolución y pronóstico de los pacientes trasplantados son escasos en la literatura. Los resultados del estudio CANONIC evidenciaron que la supervivencia a los 29 días sin el trasplante fue inferior al 20%, y aumentó hasta el 80% en los pacientes que recibieron trasplante; sin embargo, los datos son limitados dado que solo el 9% de los pacientes recibieron trasplante [10]. Nuestra serie de casos tuvo un comportamiento similar, en donde el porcentaje de supervivencia fue del 80% en los pacientes que recibieron trasplante, versus 33,3% en los que recibieron tratamiento de soporte diferente a este.

Nuestros resultados pueden servir de base para futuras investigaciones, dado que en nuestro medio se requieren estudios de mayor calibre para conocer el comportamiento de esta entidad recientemente reconocida. Además, son necesarios estudios de trasplante con la finalidad de refinar los criterios de selección para el manejo óptimo en los pacientes que desarrollan ACLF, teniendo en cuenta la alta mortalidad presente a corto plazo y el aumento en la supervivencia con esta intervención.

AGRADECIMIENTOS

Al hospital Pablo Tobón Uribe por permitir el desarrollo de este estudio.

REFERENCIAS

1. Olson JC, Wendon JA, Kramer DJ, Arroyo V, Jalan R, Garcia-Tsao G, et al. Intensive care of the patient with cirrhosis. *Hepatology* 2011;54:1864-1872. <https://doi.org/10.1002/hep.24622>.
2. Jalan R, Stadlbauer, Sen S, Mookerjee RP, Davies NA, Hodges SJ, et al. Natural history of acute decompensation of cirrhosis: The basis of the definition, prognosis and pathophysiology of acute on chronic liver failure. *Hepatology* 2006;44:371A-372A.
3. Sarin SK, Kumar A, Almeida JA, Chawla YK, Fan ST, Garg H, et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the study of the liver (APASL). *Hepatol Int* 2009;3:269-282. <https://doi.org/10.1007/s12072-008-9106-x>.
4. Arroyo V, Moreau R, Jalan R, Ginès P. Acute-on-chronic liver failure: A new syndrome that will re-classify cirrhosis. *J Hepatol* 2015;62:S131-143. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.11.045>.
5. Ohnishi H, Sugihara J, Moriwaki H, Muto Y. [Acute-on-chronic liver failure]. *Ryokibetsu Shokogun Shirizu* 1995;7:217-219.
6. Wlodzimirow KA, Eslami S, Abu-Hanna A, Nieuwoudt M, Chamuleau RA. A systematic review on prognostic indicators of acute on chronic liver failure and their predictive value for mortality. *Liver Int* 2013;33:40-52. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2012.02790.x>.
7. Olson JC, Kamath PS. Acute-on-chronic liver failure: concept, natural history, and prognosis. *Curr Opin Crit Care* 2011;17:165-169. <https://doi.org/10.1097/MCC.0b013e328344b42d>.
8. 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. *Hepatol Int* 2014;8:453-471. <https://doi.org/10.1007/s12072-014-9580-2>.
9. Jalan R, Gines P, Olson JC, Mookerjee RP, Moreau R, Garcia-Tsao G, et al. Acute-on chronic liver failure. *J Hepatol* 2012;57:1336-1348. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.06.026>.
10. 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;144:1426-1437. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.02.042>.
11. Hernaez R, Solà E, Moreau R, Ginès P. Acute-on-chronic liver failure: an update. *Gut* 2017;66:541-553. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312670>.
12. Peng Y, Qi X, Tang S, Deng H, Li J, Ning Z, et al. Child-Pugh, MELD, and ALBI scores for predicting the in-hospital mortality in cirrhotic patients with acute-on-chronic liver failure. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;10:971-980. <https://doi.org/10.1080/17474124.2016.1177788>.
13. Li H, Chen LY, Zhang NN, Li ST, Zeng B, Pavesi M, et al. Characteristics, diagnosis and prognosis of acute-on-chronic liver failure in cirrhosis associated to hepatitis B. *Sci Rep* 2016;6:25487. <https://doi.org/10.1038/srep25487>.
14. Mookerjee RP. Prognosis and biomarkers in acute-on-chronic liver failure. *Semin Liver Dis* 2016;36:127-132. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1583200>.
15. Kim HY, Chang Y, Park JY, Ahn H, Cho H, Han SJ, et al. Characterization of acute-on-chronic liver failure and prediction of mortality in Asian patients with active alcoholism. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31:427-433. <https://doi.org/10.1111/jgh.13084>.
16. Blasco-Algora S, Masegosa-Ataz J, Gutiérrez-García ML, Alonso-López S, Fernández-Rodríguez CM. Acute-on-chronic liver failure: Pathogenesis, prognostic factors and management. *World J Gastroenterol* 2015;21:12125-12140. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i42.12125>.

17. Baldin C, Piedade J, Guimarães L, Victor L, Duarte J, Veiga Z, et al. CLIF-C AD score predicts development of acute decompensations and survival in hospitalized cirrhotic patients. *Dig Dis Sci* 2021;66:4525-4535. <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06791-5>.
18. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33:464-470. <https://doi.org/10.1053/jhep.2001.22172>.
19. González-Pinto I, Miyar A, García-Bernardo C, Rodríguez M, Barneo L, Vázquez L, et al. Criterios mínimos de trasplante hepático: Child, MELD, excepciones. *Med Clin* 2007;8:38-41.
20. Kumar R, Krishnamoorthy TL, Tan HK, Lui HF, Chow WC. Change in model for end-stage liver disease score at two weeks, as an indicator of mortality or liver transplantation at 60 days in acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterol Rep* 2015;3:122-127. <https://doi.org/10.1093/gastro/gou075>.
21. Ha JM, Sohn W, Cho JY, Pyo JH, Choi K, Sinn DH, et al. Static and dynamic prognostic factors for hepatitis-B-related acute-on-chronic liver failure. *Clin Mol Hepatol* 2015;21:232-241. <https://doi.org/10.3350/cmh.2015.21.3.232>.
22. Xun YH, Shi JP, Li CQ, Li D, Shi WZ, Pan QC, et al. Prognostic performance of a series of model for end-stage liver disease and respective Δ scores in patients with hepatitis B acute-on-chronic liver failure. *Mol Med Rep* 2014;9:1559-1568. <https://doi.org/10.3892/mmr.2014.1983>.
23. Zhang Q, Guo X, Zhao S, Pang X, Wang Y, Zhang Y, et al. Prognostic performance of clinical indices and model scorings for acute-on-chronic liver failure: A study of 164 patients. *Exp Ther Med* 2016;11:1348-1354. <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3037>.
24. Durand F, Valla D. Assessment of prognosis of cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2008;28:110-122. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1040325>.
25. Tsoris A, Marlar CA. Use of the child pugh score in liver disease. StatPearls Publishing. Treasure Island (FL): StatPearls; 2021. Acceso 11 de julio de 2021. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542308/>.
26. Digestive Disease Dashboard. Child-Pugh score. Digestive Disease Dashboard; 2020. Acceso 08 de agosto de 2021. Disponible en <https://digestivedashboard.nl/2020/06/06/child-pugh-score/>.
27. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006;44:217-231. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2005.10.013>.
28. Durand F, Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD. *J Hepatol* 2005;42:S100-107. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2004.11.015>.
29. Garg H, Kumar A, Garg V, Sharma P, Sharma BC, Sarin SK. Clinical profile and predictors of mortality in patients of acute-on-chronic liver failure. *Dig Liver Dis* 2012;44:166-171. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2011.08.029>.
30. Duseja A, Choudhary NS, Gupta S, Dhiman RK, Chawla Y. APACHE II score is superior to SOFA, CTP and MELD in predicting the short-term mortality in patients with acute-on-chronic liver failure (ACLF). *J Dig Dis* 2013;14:484-490. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12074>.
31. Sy E, Ronco JJ, Searle R, Karvellas CJ. Prognostication of critically ill patients with acute-on-chronic liver failure using the Chronic Liver Failure-Sequential Organ Failure Assessment: A Canadian retrospective study. *J Crit Care* 2016;36:234-239. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2016.08.003>.
32. Jalan R, Saliba F, Pavesi M, Amoros A, Moreau R, Ginès P, et al. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* 2014;61:1038-1047. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.06.012>.
33. Shi Y, Yang Y, Hu Y, Wu W, Yang Q, Zheng M, et al. Acute-on-chronic liver failure precipitated by hepatic injury is distinct from that precipitated by extrahepatic insults. *Hepatology* 2015;62:232-242. <https://doi.org/10.1002/hep.27795>.
34. Shi Y, Shu Z, Sun W, Yang Q, Yu Y, Yang G, et al. Risk stratification of decompensated cirrhosis patients by Chronic Liver Failure Consortium scores: Classification and regression tree analysis. *Hepatol Res* 2017;47:328-337. <https://doi.org/10.1111/hepr.12751>.

35. Wu SJ, Yan HD, Zheng ZX, Shi KQ, Wu FL, Xie YY, et al. Establishment and validation of ALPH-Q score to predict mortality risk in patients with acute-on-chronic hepatitis B liver failure: a prospective cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e403. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000000403>.
36. Sharma S, Agarwal S, Gopi S, Anand A, Mohta S, Gunjan D, et al. Determinants of outcomes in autoimmune hepatitis presenting as acute on chronic liver failure without extrahepatic organ dysfunction upon treatment with steroids. *J Clin Exp Hepatol* 2020;11:171-180. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2020.08.007>
37. Mendoza YP, Daza R, Varon A, Garzón M, Santos L, Hernandez G, et al. Clinical profile of patients with acute on chronic liver failure: experience in a reference liver transplant center in Colombia. *Ann Hepatol* 2016;15:1003.
38. Amin A, Mookerjee RP. Acute-on-chronic liver failure: definition, prognosis and management. *Frontline Gastroenterol* 2020;11:458-467. <https://doi.org/10.1136/flgastro-2018-101103>.
39. Arroyo V, Moreau R, Kamath PS, Jalan R, Ginès P, Nevens F, et al. Acute-on-chronic liver failure in cirrhosis. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16041. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.41>.
40. Solé C, Solà E. Update on acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterol Hepatol* 2018;41:43-53. <https://doi.org/10.1016/j.gastre.2017.05.011>.