



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y
NUTRICIÓN “SALVADOR ZUBIRÁN”**

**PROBLEMAS EN LA CLASIFICACIÓN DE
FALLA HEPÁTICA AGUDA SOBRE CRÓNICA
EN PACIENTES HOSPITALIZADOS
CON CIRROSIS HEPÁTICA DESCOMPENSADA**

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA

EN:
MEDICINA INTERNA

PRESENTA:
DR. IRWIN ZAMORA TAPIA

TUTORES DE TESIS:
DRA. ASTRID RUIZ MARGÁIN
DR. RICARDO ULISES MACÍAS RODRÍGUEZ



CIUDAD DE MÉXICO
SEPTIEMBRE 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TÍTULO DE TESIS: PROBLEMAS EN LA CLASIFICACIÓN DE FALLA HEPÁTICA AGUDA SOBRE CRÓNICA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON CIRROSIS HEPÁTICA DESCOMPENSADA

PRESENTA: DR. IRWIN ZAMORA TAPIA



DR. SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES

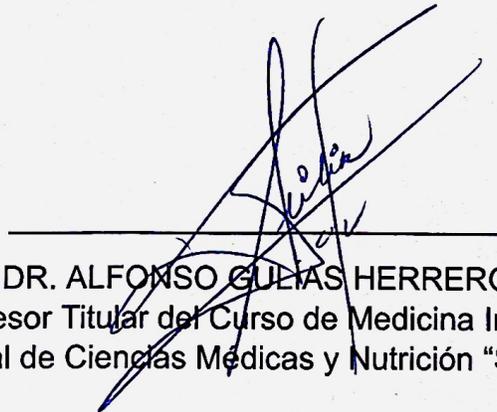
Director de Enseñanza

Subdirector de Servicios Médicos

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA



DR. ALFONSO GUÍAS HERRERO

Profesor Titular del Curso de Medicina Interna

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"



DR. RICARDO ULISES MACÍAS RODRÍGUEZ

Tutor de tesis

Departamento de Gastroenterología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

ÍNDICE

ANTECEDENTES.....	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	7
JUSTIFICACIÓN.....	8
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	8
HIPÓTESIS.....	9
OBJETIVOS.....	9
MATERIALES Y MÉTODOS.....	9
Población de estudio.....	10
Variables.....	10
Análisis estadístico.....	13
RESULTADOS.....	13
Características de la población.....	13
Motivo primario de hospitalización y caracterización de infecciones.....	15
Diagnóstico de la falla hepática aguda sobre crónica.....	15
DISCUSIÓN.....	23
CONCLUSIONES.....	25
REFERENCIAS.....	26

PROBLEMAS EN LA CLASIFICACIÓN DE FALLA HEPÁTICA AGUDA SOBRE CRÓNICA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON CIRROSIS HEPÁTICA DESCOMPENSADA

ANTECEDENTES

Epidemiología

Se estima que a nivel mundial 1.5 millones de personas viven con enfermedad hepática crónica, independientemente de su etiología.¹ La cirrosis hepática representa la etapa más avanzada de la misma y es la causa de más de 1.3 millones de muertes al año globalmente.² En México, las enfermedades hepáticas (incluyendo a la cirrosis) representan entre la 5ª y 6ª causa de muerte en la población, y en general, se asocian con una carga importante al sistema de salud.

Historia natural de la cirrosis

La cirrosis hepática representa la etapa final de cualquier enfermedad crónica del hígado y se caracteriza por fibrosis extensa y la aparición de nódulos de regeneración, lo cual ocasiona dos fenómenos importantes: distorsión de la arquitectura hepática normal y pérdida de los hepatocitos funcionantes. Esto tiene como consecuencia el desarrollo de hipertensión portal y la insuficiencia hepatocelular, las cuales aumentan su gravedad al progresar la enfermedad, y se manifiestan clínicamente como la aparición de ascitis, sangrado variceal, encefalopatía hepática e ictericia.

Existen dos etapas clínicas en la cirrosis: la compensada y la descompensada. Ésta última se observa cuando aparece ascitis, sangrado variceal o encefalopatía hepática³, y se asocia con mayor riesgo de mortalidad que la fase compensada.^{2,4}

Una vez establecida la etapa de cirrosis descompensada, el tratamiento se dirige a disminuir el riesgo de mortalidad y prevenir nuevos eventos de descompensación y complicaciones relacionadas, lo cual tendrá un impacto positivo en la calidad de vida del paciente.⁵

Por otro lado, debido a que la prevalencia de la cirrosis hepática se incrementa progresivamente a nivel mundial y en nuestro país, se espera que en los siguientes años exista una mayor cantidad de pacientes que requiera hospitalización por eventos de descompensación de la enfermedad.^{2,6}

AD vs ACLF en cirrosis

En el espectro de los eventos de descompensación existen presentaciones clínicas diferentes, que incluyen la descompensación aguda, caracterizada por el desarrollo de ascitis, encefalopatía hepática, sangrado variceal e infecciones, principalmente bacterianas, y por otro lado la falla hepática aguda sobre crónica, la cual se integra como descompensación aguda asociada a la presencia de fallas orgánicas y alta mortalidad a corto plazo. A pesar de que la presentación inicial puede ser muy parecida entre estas dos definiciones, la fisiopatología y las implicaciones pronósticas son completamente diferentes.^{3,7-9}

Epidemiología de la ACLF

En cuanto a la falla hepática aguda sobre crónica (*acute-on-chronic liver failure, ACLF*), se estima que una proporción importante de los pacientes con cirrosis presentan al diagnóstico o progresarán durante su evolución a la cual establece la presencia de un deterioro hepático agudo, fallas orgánicas y alta mortalidad a corto plazo.¹⁰

La prevalencia global de la falla hepática aguda sobre crónica en pacientes con cirrosis hospitalizados se estima en 35%, con diferencias importantes de acuerdo con la región geográfica analizada.¹¹ En los estudios más relevantes se reporta entre 9.5-40%; esta depende de la definición utilizada, debido a la heterogeneidad entre las definiciones actuales del síndrome, lo cual manifiesta los diferentes escenarios epidemiológicos y fenotipos de presentación.^{9,12,13}

Existe evidencia de una tendencia preocupante en el aumento de las hospitalizaciones por falla hepática aguda sobre crónica en los últimos años, lo cual representa una importante carga económica y de recursos de atención de la salud.^{14,15}

El pronóstico de aquellos pacientes con cirrosis descompensada que desarrollan falla hepática aguda sobre crónica difiere significativamente de aquellos que no, con tasas de mortalidad de 32.8% y 51.2% a 30 y 90 días, respectivamente (vs. 1.9% y 9.8% no ACLF).⁹

Clasificación de la ACLF

El grado de falla hepática aguda sobre crónica, es decir, el número de fallas presentes (renal, hepática, coagulación, circulatoria y respiratoria), está asociado con un mayor riesgo de mortalidad y peores desenlaces a corto plazo.^{9,16,17}

La identificación temprana y caracterización de este síndrome, así como de los potenciales precipitantes y su tratamiento oportuno son esenciales debido a la implicación de confiere este diagnóstico. El tratamiento temprano y efectivo del precipitante se asocia a reducción en la mortalidad en este escenario, aunque en una considerable proporción de pacientes no se logra identificar un precipitante (~40% de los casos).^{9,16,18}

Curso clínico de la ACLF

La falla hepática aguda sobre crónica se caracteriza por ser dinámica, con distintas tasas de mejoría, empeoramiento o resolución, siendo esta última de 42.5% en general, 53.5% en pacientes con ACLF grado 1, 34.6% con ACLF grado 2 y 16% con ACLF grado 3.¹⁹

El pronóstico de mortalidad se predice de forma más precisa entre el tercer y séptimo día en comparación con el momento del diagnóstico, por lo que es necesario establecer vigilancia estrecha y valoraciones repetidas para analizar el curso clínico que presentan estos pacientes y establecer las medidas terapéuticas pertinentes (ingreso a área de terapia intensiva, valoración para trasplante hepático, criterios de futilidad).^{19,20}

Tratamiento de la ACLF

El tratamiento de la falla hepática aguda sobre crónica integra principalmente el tratamiento específico del precipitante y el soporte de las fallas o disfunciones

orgánicas, sin embargo, la valoración para trasplante hepático es necesaria en todos los casos, pues en la actualidad se considera como la única opción terapéutica definitiva debido a la alta mortalidad y pobres desenlaces que representa esta entidad en ausencia de un trasplante hepático.^{8,21,22}

Pronóstico de la ACLF

A pesar del pobre pronóstico de los pacientes con este síndrome, la supervivencia posterior al trasplante es prometedora, con tasas de supervivencia a 1 año superiores al 80% y a 5 años mayores al 60%, incluso en el grupo de pacientes con ACLF grado 3.²³⁻²⁶

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La falla hepática aguda sobre crónica representa una entidad clínica recientemente propuesta, la cual es frecuente en pacientes hospitalizados con cirrosis hepática descompensada y confiere un pobre pronóstico en mortalidad a corto plazo y otros desenlaces.

La sospecha e identificación temprana es fundamental debido a las importantes implicaciones en su tratamiento como lo son la instauración de medidas terapéuticas agresivas y el trasplante hepático.

La heterogeneidad de las definiciones actuales de falla hepática aguda sobre crónica y la ausencia de consenso entre los grupos de estudio más importantes representa un obstáculo para su identificación universal.

A pesar de que la prevalencia de enfermedad hepática crónica es considerable en nuestro medio, actualmente existe muy poca evidencia acerca del comportamiento de este síndrome en México y Latinoamérica.

La correcta identificación de los pacientes que desarrollan falla hepática aguda sobre crónica, así como la caracterización integral del escenario clínico en el que se presenta es de sumo interés para establecer medidas diagnósticas y terapéuticas de forma dirigida.

JUSTIFICACIÓN

Debido a que la falla hepática aguda sobre crónica es una complicación potencialmente mortal, la prevención de su desarrollo es de suma importancia. La caracterización de los pacientes con cirrosis hepática descompensada que poseen factores de riesgo para el desarrollo de esta entidad es fundamental.^{7,16}

A pesar de que la hepatopatía crónica subyacente y el tipo de precipitante parecen no tener implicación en los desenlaces de mortalidad²⁷⁻²⁹, es fundamental conocer y precisar los insultos precipitantes del episodio de la falla hepática aguda sobre crónica para un mejor entendimiento del curso clínico y pronóstico de esta entidad, así como de las potenciales medidas de tratamiento a establecer.^{30,31}

La instauración temprana del tratamiento efectivo del precipitante y el soporte de las fallas presentes afecta tanto la supervivencia libre de trasplante como la supervivencia post trasplante, siendo esto evidente en pacientes con ACLF que al momento del trasplante presentaron mejoría del grado o resolución de la falla hepática aguda sobre crónica en comparación con aquellos que no (88.2% y 82% respectivamente).³²

Debido a que existe un posible sobrediagnóstico de la entidad, con este estudio se pretende evaluar por primera vez la diferencia entre el diagnóstico de ACLF establecido de manera rutinaria en las áreas de hospitalización y el diagnóstico evaluado de manera dirigida por el servicio de Hepatología, tomando en cuenta factores individuales de los pacientes, el contexto del padecimiento y su curso clínico.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe diferencia entre el diagnóstico de falla hepática aguda sobre crónica en pacientes hospitalizados con cirrosis hepática descompensada reportado en el expediente y el establecido por el servicio de Hepatología?

HIPÓTESIS

La frecuencia de la falla hepática aguda sobre crónica diagnosticada por el servicio de Hepatología es menor que la reportada en los expedientes médicos.

OBJETIVOS

Objetivo principal:

Comparar la frecuencia de la falla hepática aguda sobre crónica diagnosticada por el servicio de Hepatología con la reportada en los expedientes médicos.

Objetivos secundarios:

1. Describir las características demográficas y clínicas de los pacientes que desarrollan falla hepática aguda sobre crónica.
2. Describir los eventos precipitantes y las fallas documentadas en los pacientes con falla hepática aguda sobre crónica.
3. Comparar las características de los pacientes que desarrollaron ACLF y los que no la desarrollan.
4. Comparar las características de los pacientes con ACLF diagnosticada por el servicio de Hepatología con la reportada en los expedientes médicos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo en pacientes adultos con diagnóstico de cirrosis hepática descompensada hospitalizados por causas relacionadas a la cirrosis hepática entre abril 2018 a noviembre 2021 en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

Los datos sociodemográficos y antecedentes se obtuvieron a través del expediente clínico electrónico. De igual forma se recabaron datos clínicos y paraclínicos

(estudios de laboratorio) acerca del estado de la cirrosis hepática, así como de la presentación del padecimiento y motivo del episodio de hospitalización.

Población de estudio

Criterios de inclusión:

- Pacientes adultos con edad ≥ 18 años.
- Pacientes con diagnóstico establecido de cirrosis hepática descompensada.
- Pacientes hospitalizados por causas relacionadas a cirrosis hepática.

Criterios de exclusión:

- Pacientes sin evidencia clara de cirrosis hepática descompensada.
- Pacientes hospitalizados por causas no relacionadas a cirrosis hepática.

Variables

Variables dependientes

1. Diagnóstico de falla hepática aguda sobre crónica:

Documentado de acuerdo con la definición de ACLF del consorcio europeo (European Association for the Study of Chronic Liver Failure, EASL-CLIF), el cual se integra con los criterios de fallas orgánicas de la puntuación CLIF-SOFA o CLIF-OF; se integra de la siguiente forma:⁹

1.1. Definiciones de fallas orgánicas:

- a. Falla hepática: Bilirrubina total >12 mg/dl.
- b. Falla renal: Creatinina >2 mg/dl, uso de terapia sustitutiva renal.
- c. Falla de coagulación: INR >2.5 .
- d. Falla circulatoria: TAM <70 y uso de vasopresores.
- e. Falla cerebral: Encefalopatía hepática West-Haven grado III-IV.
- f. Falla respiratoria: PAFI <200 , SAFI <214 y ventilación mecánica invasiva.

- 1.2. Definiciones de disfunciones orgánicas:
 - a. Disfunción renal: Creatinina 1.5-1.9 mg/dl.
 - b. Disfunción cerebral: Encefalopatía hepática West-Haven grado I-II.
- 1.3. Diagnóstico y grado de ACLF:
 - a. ACLF grado 1:
 - a.1. Falla renal aislada.
 - a.2. Falla hepática, de coagulación, pulmonar, circulatoria + Disfunción renal y/o cerebral.
 - a.3. Falla cerebral + Disfunción renal.
 - b. ACLF grado 2: 2 fallas orgánicas.
 - c. ACLF grado 3: ≥ 3 fallas orgánicas.

El contexto clínico es de suma importancia para poder establecer el diagnóstico de la falla hepática aguda sobre crónica, por lo que es necesario el análisis minucioso de cada evento y curso clínico para determinar si la presencia del deterioro hepático y fallas orgánicas está relacionada con un potencial precipitante como insulto agudo o se deben a otra causa (choque, enfermedad renal crónica, colestasis crónica).

Se decidió utilizar la anterior definición de ACLF ya que es la adoptada en el Instituto para la atención de los pacientes y debido a que es la más frecuentemente utilizada y con mayor validación externa a nivel global, además de una precisa predicción del pronóstico en mortalidad.

Variables independientes

- Etiología de hepatopatía crónica: Patología identificada como causa potencial de cirrosis hepática, categorizada como infección por virus de hepatitis C, MAFLD (Metabolic-Associated Fatty Liver Disease), relacionada a alcohol, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, síndrome de sobreposición, colangitis esclerosante primaria, infección por virus de hepatitis B, criptogénica, en estudio u otra.

- Motivo principal de hospitalización: Motivo de ingreso a hospitalización, categorizado como relacionado a infección, lesión renal, encefalopatía hepática, ascitis, ACLF como tal, procedimientos y otros.
- Precipitante de ACLF: Causa potencial identificada como precipitante del ACLF, categorizado como infección, sangrado variceal, hepatitis alcohólica, hepatitis virales, DILI u otros hepatotóxicos, exacerbación de hepatitis autoinmune, procedimientos u otro.
- Tipo de infección principal: Infección principal identificada, categorizada como peritonitis bacteriana espontánea, infección de vías urinarias, neumonía, infección de tejidos blandos, empiema bacteriano espontáneo, bacteriemia aislada, colangitis aguda u otro.
- Infección asociada: Infección secundaria asociada, categorizada como peritonitis bacteriana espontánea, infección de vías urinarias, neumonía, infección de tejidos blandos, empiema bacteriano espontáneo, bacteriemia aislada u otro.
- Choque séptico: Presencia de choque séptico, de acuerdo con el diagnóstico establecido en el expediente clínico.
- Ascitis: Presencia de ascitis en cualquier grado, documentada a la exploración física o estudios de imagen, categorizada de acuerdo con el grado de ascitis como grado 1, grado 2 y grado 3.
- Encefalopatía hepática: Presencia de encefalopatía hepática en cualquier grado de acuerdo con la escala West-Haven, documentada a la exploración física, categorizada de acuerdo con el grado de encefalopatía hepática como grado 1, grado 2, grado 3 y grado 4.
- Lesión renal aguda: Presencia de lesión renal aguda de acuerdo con el expediente clínico.
- Uso de terapia de sustitución renal: Presencia de uso de terapia de sustitución renal de acuerdo con el expediente clínico.
- Uso de vasopresores: Presencia de uso de cualquier vasopresor con el objetivo de mantener TAM en el contexto de choque de acuerdo con el expediente clínico.

- Hepatocarcinoma: Diagnóstico de hepatocarcinoma en cualquier estadio de acuerdo con el sistema de estadiaje BCLC (*Barcelona Clinic Liver Cancer*), categorizado como estadio 0, estadio A, estadio B, estadio C y estadio D.
- Puntaje CLIF-C-ACLF: Puntaje calculado al momento del diagnóstico de ACLF de acuerdo con CLIC-C-ACLF. <https://www.efclif.com/scientific-activity/score-calculators/clif-c-aclf>.

Análisis estadístico

Se evaluó la distribución de los datos mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se utilizaron frecuencias de estadística descriptiva con frecuencias absolutas, promedio o mediana. Se compararon grupos mediante pruebas para muestras independientes, utilizando las pruebas de T de Student, U de Mann-Whitney y chi cuadrado. En la tabla cruzada, para evaluar concordancia entre el diagnóstico de ACLF entre el realizado de forma rutinaria y el realizado por el servicio de Hepatología se utilizó prueba exacta de Fisher y coeficiente Kappa de Cohen.

Para el análisis de los datos se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 25 (IBM, Armonk, NY).

RESULTADOS

Características de la población:

Se estudiaron inicialmente 250 episodios de hospitalización de pacientes con cirrosis hepática descompensada, de los cuales se excluyeron 34 casos por múltiples motivos, principalmente porque consistían en episodios de hospitalizaciones por causas no relacionadas con cirrosis hepática y hospitalizaciones con objetivo de realizar estudios diagnósticos (por ejemplo, protocolo de trasplante, cateterismo cardíaco derecho).

Se analizaron los datos de 216 casos en total, 127 (59.1%) correspondieron a pacientes mujeres y 88 (40.7%) a hombres. La edad promedio fue de 60 años (52-67).

En relación con las características de la cirrosis hepática, la distribución de pacientes de acuerdo con la escala Child-Pugh fue de 9 (4.2%), 108 (50%) y 99 (45.8%) para pacientes con clase A, B y C respectivamente, siendo evidente la mayor cantidad de hospitalizaciones en pacientes con Child-Pugh clase B y C (95.8% del total). La media del puntaje MELD fue de 17 (12.2-22) y de 19 (15-25) para MELD-Na.

En cuanto a la causa identificada de la hepatopatía crónica o cirrosis hepática, se documentó una frecuencia de infección crónica por el virus de hepatitis C (VHC) de 17.6% (41/216), 17.6% (38/216) para MAFLD, 13% (28/216) relacionada a alcohol, 7.4% (16/216) hepatitis autoinmune, 11.1% (24/216) cirrosis biliar primaria, 14.8% (32/216) criptogénica, 3.7% (8/216) síndrome de sobreposición (hepatitis autoinmune y cirrosis biliar primaria), 1.2% (3/216) colangitis esclerosante primaria, 1.2% (3/216) infección por virus de hepatitis B (VHB), 1.2% (3/216) en estudio y 9.3% (20/216) representando a otras causas de cirrosis (siendo en su mayoría cirrosis biliar secundaria a lesión benigna de la vía biliar y antecedente de derivación biliodigestiva o atresia de vías biliares).

Se encontró una frecuencia de ascitis en cualquier grado de 56.5% (122/216), principalmente grado 2 (77/122). Se documentó encefalopatía hepática en cualquier grado en 26.9% de los pacientes (58/216), siendo el grado 2 más frecuente (31/58). Los pacientes presentaron carcinoma hepatocelular en 22.2% (48/216), con similar distribución en los pacientes clasificados como BCLC A, B y D (35.6%, 26.7% y 26.7% respectivamente).

En relación con otros parámetros clínicos relevantes, se integró lesión renal aguda en cualquier grado en 48.1% de los pacientes (104/216), se utilizó terapia de sustitución renal solamente en 2.4% de los casos (5/216) y vasopresores en 17.7% (38/216).

Motivo primario de hospitalización y caracterización de infecciones:

De los 216 casos analizados, el motivo primario de hospitalización correspondió en su mayoría a infecciones con 49.3% del total (106/216), en segundo lugar procedimientos con 15.8% (34/216) de los cuales en su mayoría se trataban de aquellos relacionados al tratamiento del carcinoma hepatocelular o TIPS. Otros motivos de hospitalización fueron sangrado variceal con 9.8% (21/216), lesión renal aguda 7% (15/216), ACLF 5.1% (11/216), encefalopatía hepática 3.3% (7/216) y ascitis 0.5% (1/216).

En cuanto a la caracterización de las infecciones (49.3%, 106/216), como infección principal en el 29.2% (31/216) se documentó peritonitis bacteriana espontánea, neumonía en 21.7% (23/216), infección de tejidos blandos en 11.3% (12/216), colangitis aguda en 15.1% (16/216), bacteriemia aislada en 7.5% (8/216), infección de vías urinarias en 3.8% (4/216), empiema en 0.9% (1/216) y otras en 10.4% (11/216). En 17% (18/216) los pacientes presentaron choque séptico asociado y 12.3% (13/216) una infección asociada, en su mayoría peritonitis bacteriana espontánea, bacteriemia o infección de vías urinarias.

Diagnóstico de la falla hepática aguda sobre crónica:

Diagnóstico de ACLF en el expediente clínico:

De los 216 pacientes analizados, se identificaron 37 casos de ACLF de acuerdo con lo establecido en el expediente clínico (17.1%), siendo el tiempo de diagnóstico en la mayor proporción al ingreso (70.3%, 26/37).

En relación con el precipitante identificado, este se documentó en la mayoría de los casos (83.3%, 31/37), de los cuales 61.1% fueron precipitados por infección (22/37), 13.9% por sangrado variceal (5/37), 5.6% por hepatitis alcohólica (2/37) y 2.8% por procedimientos (1/37).

De los 37 casos de ACLF, el 47% se categorizó como grado 3 (16/37), 29.4% como grado 2 (10/37) y 23.6% como grado 1 (8/37). En cuanto al número de fallas

orgánicas, se documentó una similar frecuencia de 1, 2 y 3 fallas (27.8% respectivamente, 10/37), 13.9% con 4 fallas (5/37) y 2.8% con 5 fallas (2.8/37).

Diagnóstico de ACLF por servicio de Hepatología:

Se documentaron 20 casos de ACLF de los 216 pacientes estudiados de acuerdo con el diagnóstico realizado por el servicio de Hepatología (9.3%).

El precipitante fue documentado en la mayoría de los casos (95%, 19/20), siendo las infecciones los precipitantes más frecuentemente identificados (75%, 15/20), seguidas de hepatitis alcohólica con 10% (2/20), además de sangrado variceal y procedimientos con 5% respectivamente (1/20).

De los 20 casos de ACLF identificados, 45% correspondieron a grado 3 (9/20), 35% grado 2 (7/20) y 20% grado 1 (4/20). 20% presentaron 1 falla orgánica (4/20), 35% 2 fallas (7/20), 25% 3 fallas (5/20), 15% 4 fallas (3/20) y 5% (1/20).

Diferencias entre los pacientes con ACLF y sin ACLF:

La edad de los pacientes analizados fue ligeramente inferior en el grupo de ACLF (57 años vs 60 años), sin embargo, sin significancia estadística.

Los puntajes de Child-Pugh, MELD y MELD-Na fueron estadísticamente mayores en el grupo de ACLF en comparación de aquellos que no (Child Pugh: 11 vs 9, $p < 0.00$; MELD: 27 vs 16, $p < 0.00$; MELD-Na: 29 vs 19, $p < 0.00$, respectivamente), lo cual manifiesta el grado de descompensación de la población de pacientes con cirrosis hepática que desarrollan falla hepática aguda sobre crónica.

En relación con las etiologías de cirrosis hepática entre los dos grupos, no existieron diferencias significativas. Los pacientes con ACLF presentaron más frecuentemente ascitis en cualquier grado (80% vs 54%, $p 0.026$) y encefalopatía hepática en cualquier grado (50% vs 24.5%, $p 0.014$), no así hepatocarcinoma.

En cuanto al motivo principal de hospitalización, no se documentaron diferencias significativas entre los grupos de pacientes con y sin ACLF, de igual forma, la frecuencia de los diferentes tipos de infección fue similar entre ambos grupos.

Los valores de bilirrubina total, creatinina e INR fueron significativamente mayores en el grupo de ACLF (Bilirrubina total: 19.8 vs 6.7, $p < 0.00$; creatinina: 2.6 vs 1.4, $p < 0.00$; INR: 2.4 vs 1.7, $p = 0.006$), representando naturalmente la presencia de mayores niveles de los mencionados estudios paraclínicos en los pacientes con deterioro hepático, renal y de coagulación, los cuales forman parte del espectro de fallas en esta entidad clínica.

Diferencias entre los eventos de ACLF documentados en el expediente y el diagnóstico de ACLF por el servicio de Hepatología:

En la atención rutinaria por médicos no hepatólogos, de los 216 pacientes estudiados, 37 presentaron ACLF y 179 no (17.1% y 82.9% respectivamente). De acuerdo con la valoración por el servicio de Hepatología, 20 pacientes presentaron ACLF y 196 no (9.3% y 90.7%) respectivamente.

De los 37 pacientes diagnosticados con ACLF por los médicos no hepatólogos, en solo 15 casos hubo acuerdo con el servicio de Hepatología (20 casos en total), lo cual representa un sobre diagnóstico de 17 casos. De igual forma, de los 179 casos diagnosticados sin ACLF por los médicos no hepatólogos, en 174 casos hubo acuerdo con el grupo de Hepatología, en este caso la diferencia de 5 pacientes representa a pacientes con ACLF que no se identificó, es decir, un sub diagnóstico de ACLF.

El porcentaje de concordancia absoluto fue de 91.7%, sin embargo, el coeficiente kappa fue de 0.46 (0.33-0.58) lo cual representa un grado de concordancia moderado. El resultado de la prueba exacta de Fisher fue de < 0.00001 .

Tablas y figuras

Tabla 1. Características generales de la población de estudio	
	n=216
Edad	60 (52-67)
Child Pugh	9 (8-11)
MELD	17 (12.25-22)
MELD-Na	19 (15-25)
Sexo	
Mujeres	59.1 (n=127)
Hombres	40.7 (n=88)
Child-Pugh	
A	4.2 (n=9)
B	50 (n=108)
C	45.8 (n=99)
Etiología de cirrosis hepática	
Virus de hepatitis C	19 (n=41)
MAFLD	17.6 (n=38)
Alcohol	13 (n=28)
Hepatitis autoinmune	7.4 (n=16)
Cirrosis biliar primaria	11.1 (n=24)
Criptogénica	14.8 (n=32)
Síndrome de sobreposición (HAL y CBP)	3.7 (n=8)
Colangitis esclerosante primaria	1.4 (n=3)
Virus de hepatitis B	1.4 (n=3)
En estudio	1.4 (n=3)
Otras	9.3 (n=20)
Ascitis	56.5 (n=122)
Grado de ascitis	
1	8.8 (n=19)
2	35.6 (n=77)
3	12 (n=26)
Encefalopatía hepática	26.9 (n=58)
Grado de encefalopatía hepática	
1	4.2 (n=9)
2	14.4 (n=31)
3	8.3 (n=18)
4	0.5 (n=1)
Hepatocarcinoma	22.2 (n=48)
BCLC	
0	4.4 (n=2)
A	35.6 (n=16)
B	26.7 (n=12)
C	6.7 (n=3)
D	26.7 (n=12)

Tabla 2. Parámetros clínicos y paraclínicos		
Presión arterial media (PAM)	mmHg	73 (64-83)
Fracción inspirada de oxígeno (FiO2)	%	21 (21-21)
Saturación de oxígeno (SpO2)	%	92.6 ± 7.2
Bilirrubina total	mg/dl	8.0 ± 9.7
Albúmina	g/dl	2.6 ± 0.5
Fosfatasa alcalina	U/l	219.4 ± 194.6
Creatinina	mg/dl	1.5 ± 1.1
Sodio	mmol/l	132 (127-136)
Proteína C reactiva	mg/dl	6.9 ± 5.9
INR		1.8 ± 0.9
Hemoglobina	g/dl	11.1 ± 2.7
Plaquetas	10 ³ /mcl	92 (57-132)
Leucocitos totales	10 ³ /mcl	7 (4.4-10.1)
Linfocitos totales	10 ³ /mcl	539 (365-922)
Lactato	mmol/l	4 ± 2.4
Lesión renal aguda		48.1 (n=104)
Terapia sustitutiva renal		2.4 (n=5)
Uso de vasopresores		17.7 (n=38)

Tabla 3. Motivo primario de hospitalización	
	n=216
Infección	49.3 (n=106)
Procedimiento	15.8 (n=34)
Sangrado variceal	9.8 (n=21)
Lesión renal aguda	7 (n= 15)
ACLF	5.1 (n=11)
Encefalopatía hepática	3.3 (n=7)
Ascitis	0.5 (n=1)
Otros	9.2 (n=20)
Tipo de infección	n=106
Peritonitis bacteriana espontánea	29.2 (n=31)
Infección de vías urinarias	3.8 (n=4)
Neumonía	21.7 (n=23)
Infección de tejidos blandos	11.3 (n=12)
Empiema	0.9 (n=1)
Bacteriemia	7.5 (n=8)
Colangitis	15.1 (n=16)
Otra	10.4 (n=11)
Choque séptico	17 (n=18)
Infección asociada	12.3 (n=13)
Peritonitis bacteriana espontánea	23.1 (n=3)
Infección de vías urinarias	15.4 (n=2)
Infección de tejidos blandos	7.7 (n=1)
Empiema	7.7 (n=1)
Bacteriemia	23.1 (n=3)
Otra	23.1 (n=3)

Tabla 4. Diagnóstico de ACLF reportado en expediente clínico	
Diagnóstico de ACLF	%
Sí	17.1 (n=37)
No	82.9 (n=179)
Tiempo de diagnóstico	
Al ingreso	70.3 (n=26)
Durante su evolución	29.7 (n=11)
Precipitante	
No identificado	16.7 (n=6)
Infección	61.1 (n=22)
Sangrado variceal	13.9 (n=5)
Hepatitis alcohólica	5.6 (n=2)
Procedimientos	2.8 (n=1)
Grado	
1	23.6 (n=8)
2	29.4 (n=10)
3	47 (n=16)
Número de fallas	
1	27.8 (n=10)
2	27.8 (n=10)
3	27.8 (n=10)
4	13.9 (n=5)
5	2.8 (n=1)
CLIF-C-ACLF	54.1±10.5

Tabla 5. Diagnóstico de ACLF por servicio de Hepatología	
Diagnóstico de ACLF	%
Sí	9.3 (n=20)
No	90.7 (n=196)
Precipitante	
No identificado	5 (n=1)
Infección	75 (n=15)
Sangrado variceal	5 (n=1)
Hepatitis alcohólica	10 (n=2)
Procedimientos	5 (n=1)
Grado	
1	20 (n=4)
2	35 (n=7)
3	45 (n=9)
Número de fallas	
1	20 (n=4)
2	35 (n=7)
3	25 (n=5)
4	15 (n=3)
5	5 (n=1)
CLIF-C-ACLF	54.19 ± 8.109
CLIF-AD	58.9 ± 12.699

Tabla 6. Comparación de las características entre los pacientes con y sin ACLF			
	Sin ACLF (n=196)	Con ACLF (n=20)	Valor de p
Edad	60 (53-68)	57 (46-61.5)	0.058
Sexo			
Mujer	59.7 (n=117)	50 (n=10)	0.386
Hombre	39.8 (n=78)	50 (n=10)	
Puntos Child-Pugh	9 (8-10)	11 (10-12)	0.000
MELD	16 (12-21)	27 (22-35)	0.000
MELD-Na	19 (15-24)	29 (23-35)	0.000
Etiología de cirrosis hepática	%	%	
Virus de hepatitis C	19.4 (n=38)	15 (n=3)	0.017
MAFLD	18.9 (n=37)	5 (n=1)	
Alcohol	12.2 (n=24)	20 (n=4)	
Hepatitis autoinmune	6.6 (n=13)	15 (n=3)	
Cirrosis biliar primaria	10.7 (n=21)	15 (n=3)	
Criptogénica	15.3 (n=30)	10 (n=2)	
Síndrome de sobreposición (HAI y CBP)	3.6 (n=7)	5 (n=1)	
Colangitis esclerosante primaria	1 (n=2)	5 (n=1)	
Virus de hepatitis B	1.5 (n=3)	0 (n=0)	
En estudio	0.5 (n=1)	10 (n=2)	
Otras	10.2 (n=20)	0 (n=0)	
Ascitis	54.1 (n=106)	80 (n=16)	0.026
Encefalopatía hepática	24.5 (n=48)	50 (n=10)	0.014
Carcinoma hepatocelular	23.5 (n=46)	10 (n=2)	0.258
Motivo primario de hospitalización			
Infección	48.7 (n=95)	55 (n=11)	0.080
Sangrado variceal	9.7 (n=19)	10 (n=2)	
Encefalopatía hepática	3.6 (n=7)	0 (n=0)	
Ascitis	0.5 (n=1)	0 (n=0)	
Lesión renal aguda	7.2 (n=14)	5 (n=1)	
ACLF	3.6 (n=7)	20 (n=4)	
Procedimiento	16.9 (n=33)	5 (n=1)	
Otro	9.7 (n=19)	5 (n=1)	
Choque séptico	15.8 (n=15)	27.3 (n=3)	0.337
Tipo de infección			
Peritonitis bacteriana espontánea	24.2 (n=23)	72.7 (n=8)	0.056
Infección de vías urinarias	3.2 (n=3)	9.1 (n=1)	
Neumonía	23.2 (n=22)	9.1 (n=1)	
Infección de tejidos blandos	12.6 (n=12)	0 (n=0)	
Empiema	1.1 (n=1)	0 (n=0)	
Bacteriemia	8.4 (n=8)	0 (n=0)	
Colangitis	15.8 (n=15)	9.1 (n=1)	
Otra	11.6 (n=11)	0 (n=0)	
Bilirrubina total	6.7±8.3	19.8±14.4	0.000
Albúmina	2.6±0.5	2.5±0.5	0.415
Fosfatasa alcalina	225.4±202.2	161±73.7	0.159
Creatinina	1.4±1	2.6±1.2	0.000
Sodio	132 (127-136)	128.5 (122.7-133)	0.083
Proteína C reactiva	7±6.1	6.1±4.7	0.519
INR	1.78±0.9	2.4±0.7	0.006
Hemoglobina	11.2±2.7	11±2.7	0.857
Plaquetas	91.5 (56.2-132.75)	108.5 (64.2-147)	0.297
Leucocitos totales	6.6 (4.4-10)	8.9 (5.7-10.5)	0.084
Linfocitos totales	529 (365-921)	532 (361-1143)	0.992
Lactato	3.9 ±2.4	4.4 ±2.1	0.529

Tabla 7. Comparación de las características entre los pacientes con ACLF en expediente y ACLF diagnosticado por servicio de Hepatología		
	ACLF Expediente (n=37)	ACLF Hepatología (n=20)
Edad	56 (44-64)	57 (46-61.5)
Sexo		
Mujer	62.2 (n=23)	50 (n=10)
Hombre	37.8 (n=14)	50 (n=10)
Puntos Child-Pugh	11 (9-12)	11 (10-12)
MELD	23 (19.5-29.5)	27 (22.2-35.2)
MELD-Na	26 (19.5-26)	29 (23.7-35.7)
Etiología de cirrosis hepática	%	%
Virus de hepatitis C	10.8 (n=4)	15 (n=3)
MAFLD	10.8 (n=4)	5 (n=1)
Alcohol	18.9 (n=7)	20 (n=4)
Hepatitis autoinmune	10.8 (n=4)	15 (n=3)
Cirrosis biliar primaria	18.9 (n=7)	15 (n=3)
Criptogénica	5.4 (n=2)	10 (n=2)
Síndrome de sobreposición (HAI y CBP)	5.4 (n=2)	5 (n=1)
Colangitis esclerosante primaria	0 (n=0)	5 (n=1)
Virus de hepatitis B	0 (n=0)	0 (n=0)
En estudio	5.4 (n=2)	10 (n=2)
Otras	13.5 (n=5)	0 (n=0)
Ascitis	81.1 (n=30)	80 (n=16)
Encefalopatía hepática	43.2 (n=16)	50 (n=10)
Hepatocarcinoma	8.1 (n=3)	10 (n=2)
Motivo primario de hospitalización		
Infección	43.2 (n=16)	55 (n=11)
Sangrado variceal	10.8 (n=4)	10 (n=2)
Encefalopatía hepática	2.7 (n=1)	0 (n=0)
Ascitis	0 (n=0)	0 (n=0)
Lesión renal aguda	5.4 (n=2)	5 (n=1)
ACLF	29.7 (n=11)	20 (n=4)
Procedimiento	0 (n=0)	5 (n=1)
Otro	8.1 (n=3)	5 (n=1)
Choque séptico	¿ (n=?)	27.3 (n=3)
Tipo de infección		
Peritonitis bacteriana espontánea	68.8 (n=11)	72.7 (n=8)
Infección de vías urinarias	6.3 (n=1)	9.1 (n=1)
Neumonía	0 (n=0)	9.1 (n=1)
Infección de tejidos blandos	6.3 (n=1)	0 (n=0)
Empiema	0 (n=0)	0 (n=0)
Bacteriemia	6.3 (n=1)	0 (n=0)
Colangitis	6.3 (n=1)	9.1 (n=1)
Otra	6.3 (n=1)	0 (n=0)
Precipitante de ACLF		
No identificado	16,7 (n=6)	5 (n=1)
Infección	61.1 (n=22)	75 (n=15)
Sangrado variceal	13.9 (n=5)	5 (n=1)
Hepatitis alcohólica	5.6 (n=2)	10 (n=2)
Procedimientos	2.8 (n=1)	5 (n=1)
CLIF-C-ACLF	54.1±10.5	54.5±8.1
Bilirrubina total	18.2±13.6	19.8±14.4
Albúmina	2.6±0.5	2.5±0.5

Fosfatasa alcalina	204.3±191.8	161±73
Creatinina	2.2±1.3	2.6±1.2
Sodio	131 (124-133)	128.5 (122.7-133)
Proteína C reactiva	5.9±6	6.1±4.7
INR	2.6±1.6	2.4±0.7
Hemoglobina	10.4±2.8	11±2.7
Plaquetas	79 (55-122)	108.5 (64.2-147)
Leucocitos totales	8.7 (5.5-10.8)	8.9 (5.7-10.5)
Linfocitos totales	538 (268-1020)	532 (361.7-1143.7)
Lactato	4.5±2.3	4.4±2.1

Tabla 8. Concordancia entre diagnóstico de ACLF reportado en el expediente y el realizado por el servicio de Hepatología

	ACLF reportado en el expediente				
	No	Sí	Total		
ACLF por servicio de Hepatología	No	174	22	196	
	Sí	5	15	20	90.7%
	Total	179	37	206	9.3%
		82.9%	17.1%		

DISCUSIÓN

De acuerdo con el presente estudio, se pudo identificar una diferencia significativa entre la frecuencia en el diagnóstico de falla hepática aguda sobre crónica realizada de forma rutinaria por el equipo de especialistas no hepatólogos y la realizada por el servicio de Hepatología en pacientes hospitalizados por cirrosis hepática descompensada. La diferencia más importante es consistente con el sobrediagnóstico de la ACLF principalmente, sin embargo, también se documentaron casos no identificados en la atención rutinaria.

El origen de las dificultades en el diagnóstico de la falla hepática aguda sobre crónica es multifactorial pero recae principalmente en la aplicación errónea de las definiciones establecidas de fallas orgánicas en el escenario de ACLF, además del contexto clínico adecuado.

La correcta identificación de fallas es de suma importancia no solamente para establecer de forma adecuada el diagnóstico de la falla hepática aguda sobre crónica, sino también para predecir el pronóstico, siendo la cantidad de fallas

orgánicas el factor más importante en la predicción de mortalidad. Aunque de manera general se pudiera pensar que el sobrediagnosticar la ACLF no tiene un impacto negativo en el manejo de los pacientes con cirrosis, en realidad sí lo tiene. Esta importancia recae principalmente en el uso adecuado y en un periodo de tiempo óptimo de los recursos disponibles en centros en donde estos recursos son especialmente escasos, y en general, para optimizar los recursos y mejorar el pronóstico en los pacientes con ACLF.

De manera general, las dificultades en el diagnóstico de cada una de las fallas orgánicas, radica en 2 puntos: 1) establecer si se trata realmente de una falla aguda, relacionada con la fisiopatología de la ACLF, y no de una falla crónica, que puede ocurrir en el contexto de progresión de la enfermedad per se, como en el caso de la encefalopatía hepática persistente, o en el caso de falla renal crónica por otra causa, por ejemplo diabetes; y 2) determinar si la falla es consecuencia del uso de fármacos para el control de complicaciones de la cirrosis o de medicamentos relacionados. Un ejemplo de lo anterior es la falla renal, que no tiene el mismo impacto en un paciente que la desarrolla de manera súbita, como parte del proceso inflamatorio de la ACLF, que en aquellos pacientes que tienen elevación aguda de la creatinina por el uso de diuréticos, y no como resultado de la compleja interacción entre inflamación persistente, disfunción orgánica y alteraciones hemodinámicas derivadas de la ACLF.

De manera particular, los errores en el diagnóstico de la falla hepática per se, podrían estar relacionados con el nivel bilirrubina total elevado de forma persistente en pacientes con determinadas etiologías de la cirrosis, principalmente hepatopatías crónicas colestásicas (cirrosis biliar primaria, postoperados de derivación biliodigestiva, etc.).

Con respecto a la falla renal, el principal problema es la confusión generada por la definición establecida por CLIF-SOFA (Creatinina >2 mg/dl) y las definiciones actuales de lesión renal aguda en el paciente con cirrosis hepática, de acuerdo con la clasificación ICA-AKI que se utiliza actualmente.

En relación con la falla circulatoria, un error frecuentemente documentado es la identificación de esta falla debido al uso de vasopresores en el contexto de sospecha o tratamiento de síndrome hepatorenal, mientras que la definición de falla circulatoria de CLIF-SOFA puntualiza el uso de vasopresores como tratamiento de la falla circulatoria, por ejemplo, en el escenario de choque distributivo.

De igual forma, el diagnóstico erróneo de la falla respiratoria se debe principalmente al uso de ventilación mecánica invasiva como protección de la vía aérea en pacientes con encefalopatía hepática y no como se establece por CLIF-SOFA, es decir, como tratamiento de la falla respiratoria (por ejemplo, en el escenario de neumonía o SIRA).

Los errores en la valoración de la falla en coagulación pueden estar influidos por las determinaciones de INR en pacientes en tratamiento con anticoagulación total y la coagulopatía relacionada a sepsis.

A nuestro conocimiento, el presente estudio representa el primero en su tipo, no se documentó evidencia de otros reportes de sobrediagnóstico o subdiagnóstico, debido a que probablemente existe muy baja sospecha de problemas en el diagnóstico de la falla hepática aguda sobre crónica.

CONCLUSIONES

La falla hepática aguda sobre crónica es una complicación relativamente frecuente en los pacientes hospitalizados con cirrosis hepática descompensada, la cual tiene un comportamiento distinto al de los pacientes que no presentan este síndrome.

La identificación adecuada y oportuna de este grupo de pacientes que tendrán un curso clínico tórpido, caracterizado por la presencia de fallas orgánicas y alta mortalidad a corto plazo, es de suma importancia para establecer las medidas diagnósticas y terapéuticas pertinentes con la finalidad de mejorar los desenlaces del paciente.

De acuerdo con el presente estudio, existen discrepancias con el diagnóstico de la falla hepática aguda sobre crónica realizado de forma rutinaria en el Instituto por los médicos no hepatólogos y el realizado por el servicio de Hepatología. El principal problema en el diagnóstico de ACLF es la correcta aplicación de las definiciones de fallas orgánicas en este escenario. De acuerdo a la evidencia actual en el tema, el pronóstico de los pacientes con ACLF está relacionado directamente con el número de fallas y grado de ACLF, por lo que la adecuada caracterización de las fallas orgánicas es fundamental

Es importante instaurar protocolos de valoración, tratamiento y seguimiento de los pacientes diagnosticados o con sospecha de ACLF, así como una estrecha comunicación con el servicio de Hepatología, con el objetivo de identificar con mayor precisión a los pacientes que realmente cursan con falla hepática aguda sobre crónica, implementar las maniobras de tratamiento y soporte, realizar oportunamente la valoración para trasplante hepático, así como para una mayor optimización de los recursos en atención de la salud.

REFERENCIAS

1. *Global, Regional, and National Incidence, Prevalence, and Years Lived with Disability for 354 Diseases and Injuries for 195 Countries and Territories, 1990-2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017.*; 2018. <https://github.com/ihmeuw/>
2. Sepanlou SG, Safiri S, Bisignano C, et al. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(3):245-266. doi:10.1016/S2468-1253(19)30349-8
3. Engelmann C, Clària J, Szabo G, Bosch J, Bernardi M. Pathophysiology of decompensated cirrhosis: Portal hypertension, circulatory dysfunction, inflammation, metabolism and mitochondrial dysfunction. *J Hepatol.* 2021;75:S49-S66. doi:10.1016/j.jhep.2021.01.002
4. Moon AM, Singal AG, Tapper EB. Contemporary Epidemiology of Chronic Liver Disease and Cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2020;18(12):2650-2666. doi:10.1016/j.cgh.2019.07.060
5. Mandorfer M, Simbrunner B. Prevention of First Decompensation in Advanced Chronic Liver Disease. *Clin Liver Dis.* 2021;25(2):291-310. doi:10.1016/j.cld.2021.01.003

6. Aday A, O'Leary JG. Acute on Chronic Liver Failure: Definition and Implications. *Clin Liver Dis.* 2020;24(3):521-534. doi:10.1016/j.cld.2020.04.004
7. Trebicka J, Fernandez J, Papp M, et al. The PREDICT study uncovers three clinical courses of acutely decompensated cirrhosis that have distinct pathophysiology. *J Hepatol.* 2020;73(4):842-854. doi:10.1016/j.jhep.2020.06.013
8. Zaccherini G, Weiss E, Moreau R. Acute-on-chronic liver failure: Definitions, pathophysiology and principles of treatment. *JHEP Reports.* 2021;3(1). doi:10.1016/j.jhepr.2020.100176
9. Moreau R, Jalan R, Gines P, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology.* 2013;144(7). doi:10.1053/j.gastro.2013.02.042
10. Ginès P, Krag A, Abraldes JG, Solà E, Fabrellas N, Kamath PS. Liver cirrhosis. *The Lancet.* 2021;398(10308):1359-1376. doi:10.1016/S0140-6736(21)01374-X
11. Mezzano G, Juanola A, Cardenas A, et al. Global burden of disease: Acute-on-chronic liver failure, a systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2022;71(1):148-155. doi:10.1136/gutjnl-2020-322161
12. Shi Y, Yang Y, Hu Y, et al. Acute-on-Chronic Liver Failure Precipitated by Hepatic Injury Is Distinct From That Precipitated by Extrahepatic Insults. Published online 2015. doi:10.1002/hep.27795/supinfo
13. Kim TY, Song DS, Kim HY, et al. Characteristics and discrepancies in acute-on-chronic liver failure: Need for a unified definition. *PLoS One.* 2016;11(1). doi:10.1371/journal.pone.0146745
14. Allen AM, Kim WR. Epidemiology and Healthcare Burden of Acute-on-Chronic Liver Failure. *Semin Liver Dis.* 2016;36(2):123-126. doi:10.1055/s-0036-1583201
15. Allen AM, Kim WR, Moriarty JP, Shah ND, Larson JJ, Kamath PS. Time Trends in the Health Care Burden and Mortality of Acute on Chronic Liver Failure in the United States A HE STUDY OF LIVER D I S E ASES T MERICAN ASSOCIATION FOR. *2165 HEPATOLOGY.* 2016;64(6). doi:10.1002/hep.28812/supinfo
16. Moreau R, Gao B, Papp M, Bañares R, Kamath PS. Acute-on-chronic liver failure: A distinct clinical syndrome. *J Hepatol.* 2021;75:S27-S35. doi:10.1016/j.jhep.2020.11.047
17. Gerasimidis K, Svolos V, Nichols B, et al. Reply. *Gastroenterology.* 2019;157(4):1161-1162. doi:10.1053/j.gastro.2019.08.015
18. Arroyo V, Moreau R, Kamath PS, et al. Acute-on-chronic liver failure in cirrhosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:1-18. doi:10.1038/nrdp.2016.41
19. Gustot T, Fernandez J, Garcia E, et al. Clinical Course of Acute-on-Chronic Liver Failure Syndrome and Effects on Prognosis. Published online 2015. doi:10.1002/hep.27849/supinfo

20. Cardoso FS, Pereira R, Alexandrino G, Bagulho L. Futility of care in patients with acute-on-chronic liver failure. *Hepatology*. 2017;66(1):292-294. doi:10.1002/hep.29114
21. Khanam A, Kottlilil S. Acute-on-Chronic Liver Failure: Pathophysiological Mechanisms and Management. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8. doi:10.3389/fmed.2021.752875
22. Sundaram V, Jalan R, Wu T, et al. Factors Associated with Survival of Patients With Severe Acute-On-Chronic Liver Failure Before and After Liver Transplantation. *Gastroenterology*. 2019;156(5):1381-1391.e3. doi:10.1053/j.gastro.2018.12.007
23. Belli LS, Duvoux C, Artzner T, et al. Liver transplantation for patients with acute-on-chronic liver failure (ACLF) in Europe: Results of the ELITA/EF-CLIF collaborative study (ECLIS). *J Hepatol*. 2021;75(3):610-622. doi:10.1016/j.jhep.2021.03.030
24. Artru F, Louvet A, Ruiz I, et al. Liver transplantation in the most severely ill cirrhotic patients: A multicenter study in acute-on-chronic liver failure grade 3. *J Hepatol*. 2017;67(4):708-715. doi:10.1016/j.jhep.2017.06.009
25. Karvellas CJ, Francoz C, Weiss E. Liver Transplantation in Acute-on-chronic Liver Failure. *Transplantation*. 2021;105(7):1471-1481. doi:10.1097/TP.0000000000003550
26. Sundaram V, Mahmud N, Perricone G, et al. Longterm Outcomes of Patients Undergoing Liver Transplantation for Acute-on-Chronic Liver Failure. *Liver Transplantation*. 2020;26(12):1594-1602. doi:10.1002/lt.25831
27. Solà E, Fernandez J, Ginès P. Acute-on-Chronic Liver Failure: The Role of Precipitating Illness. *Semin Liver Dis*. 2016;36(2):117-122. doi:10.1055/s-0036-1583204
28. Gawande A, Gupta GK, Gupta A, et al. Acute-on-Chronic Liver Failure: Etiology of Chronic and Acute Precipitating Factors and Their Effect on Mortality. *J Clin Exp Hepatol*. 2019;9(6):699-703. doi:10.1016/j.jceh.2019.04.050
29. Gupta T, Dhiman RK, Rathi S, et al. Impact of Hepatic and Extrahepatic Insults on the Outcome of Acute-on-Chronic Liver Failure. *J Clin Exp Hepatol*. 2017;7(1):9-15. doi:10.1016/j.jceh.2016.10.006
30. Shalimar, Kedia S, Mahapatra SJ, et al. Severity and outcome of acute-on-chronic liver failure is dependent on the etiology of acute hepatic insults analysis of 368 patients. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51(8):734-741. doi:10.1097/MCG.0000000000000823
31. Cullaro G, Sharma R, Trebicka J, Cárdenas A, Verna EC. Precipitants of Acute-on-Chronic Liver Failure: An Opportunity for Preventative Measures to Improve Outcomes. *Liver Transplantation*. 2020;26(2):283-293. doi:10.1002/lt.25678
32. Sundaram V, Kogachi S, Wong RJ, et al. Effect of the clinical course of acute-on-chronic liver failure prior to liver transplantation on post-transplant survival. *J Hepatol*. 2020;72(3):481-488. doi:10.1016/j.jhep.2019.10.013