

# Falla hepática aguda sobre crónica (ACLF), síndrome subdiagnosticado con alta mortalidad

Daniela García N., Jaime Poniachik T.

*Sección de Gastroenterología, Departamento de Medicina, HCUCH*

**SUMMARY** *Acute on chronic liver failure is an increasingly recognized syndrome characterized by acute decompensation of chronic liver disease associated with organ failure and high short-term mortality. ACLF is frequent, affecting between 24 and 40% of patients admitted for complications of cirrhosis. Sepsis, active alcoholism, and relapse of chronic viral hepatitis are the most frequent precipitating factors. However, in up to 40%–50% of the cases of ACLF have no identifiable trigger. The stage of severity of Acute on chronic liver failure is very important because it allows us to stratify patients according to their prognosis, evaluate therapeutic response, determine transplant urgency, deciding intensive care unit admission, and also have a basis on which to decide therapeutic futility.*

**Fecha recepción: mayo 2020 | Fecha aceptación: junio 2020**

## INTRODUCCIÓN

La historia natural de la cirrosis hepática evoluciona desde la cirrosis compensada hasta la aparición de cirrosis descompensada, caracterizada por el desarrollo de sus complicaciones (ascitis, encefalopatía hepática (EH), infecciones bacterianas o hemorragia digestiva) asociada a un empeoramiento del pronóstico<sup>(1)</sup>.

La falla hepática aguda sobre crónica (ACLF por su sigla en inglés *acute on chronic liver failure*) es un síndrome caracterizado por la presencia de una descompensación aguda (DA) de la enfermedad

hepática crónica asociada a falla orgánica (FO) con elevada mortalidad a corto plazo. Esto último lo diferencia de la cirrosis descompensada, imitando el pronóstico de la falla hepática aguda (FHA).

El año 2009, la Asociación Asia Pacífico para el Estudio del Hígado (Asian Pacific Association for the Study of the Liver - APASL) realizó la primera definición de consenso sobre la ACLF, definida como “insulto hepático agudo que se manifiesta por ictericia (bilirrubina  $\geq$  5mg/dL) y coagulopatía (INR  $\geq$  1,5), con el desarrollo de complicaciones como ascitis y/o encefalopatía en un periodo de 4 semanas y con alta mortalidad a los 28 días”<sup>(2-5)</sup>.

El Consorcio Norteamericano para el Estudio de la Enfermedad Hepática Avanzada (North-American Consortium for the Study of End- Stage Liver Disease - NACSELD 2013) realizado en Estados Unidos y Canadá, definió ACLF como la falla de dos órganos o más y centró sus esfuerzos en comprender los factores asociados con mortalidad en pacientes cirróticos infectados hospitalizados<sup>(6)</sup>.

La Asociación Europea para el Estudio de la Falla Hepática Crónica (European Association for the Study of the Liver - Chronic Liver Failure -EASL-CLIF 2013) y el Estudio EASL-CLIF de Insuficiencia Hepática en Cirrosis (CANONIC) es el registro más completo para comprender los resultados en pacientes hospitalizados con cirrosis. El CANONIC fue un estudio observacional prospectivo de 1.343 pacientes con cirrosis admitidos en 29 unidades de hígado en 12 países europeos. La revisión actual se basa en gran medida en esta investigación<sup>(7)</sup>.

La prevalencia de este síndrome es difícil de precisar dado la amplia variedad de definiciones; sin embargo, de acuerdo con los registros hospitalarios es razonable estimar que el ACLF está presente entre el 24% y el 40% de los pacientes ingresados con cirrosis. En el estudio CANONIC fue de 30%, siendo el 20% diagnosticado al ingreso y el 10% restante, durante la hospitalización, lo que demuestra la importancia de la sospecha y reconocimiento entre los pacientes hospitalizados<sup>(6-10)</sup>.

### Fisiopatología

La fisiopatología no está muy clara, pero se ha visto una importante inflamación sistémica en los pacientes portadores de ACLF, lo que se ve reflejado en el aumento de los parámetros inflamatorios (leucocitosis- proteína C reactiva) y citoquinas proinflamatorias como la interleucina IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-8<sup>(11)</sup>.

Los inductores de la inflamación pueden ser exógenos o endógenos. Entre los inductores exógenos se encuentran los factores microbianos. Las bacterias desencadenan la inflamación al usar dos clases distintas de moléculas llamadas patrones moleculares asociados a patógenos (*pathogen-associated molecular patterns* - PAMPs) y factores de virulencia. Los PAMPs son señales moleculares únicas que se reconocen a través de receptores específicos que se expresan en células inmunes innatas y células epiteliales, llamados receptores de reconocimiento de patrones (PRR), los que al activarse inducen la transcripción de un grupo de genes codificantes de inflamación como citoquinas<sup>(12,13)</sup>.

Por otra parte, los inductores endógenos son liberados por células necróticas o como resultado de la degradación de la matriz extracelular. Estos inductores se denominan patrones moleculares asociados al daño (*danger-associated molecular patterns* - DAMP) porque alertan al sistema inmunitario del huésped acerca de la presencia de una lesión tisular grave. Los DAMP son reconocidos por los receptores del huésped y este reconocimiento induce una inflamación estéril<sup>(13)</sup>.

Aproximadamente el 40% a 50% de los pacientes con ACLF tienen inflamación sistémica sin un desencadenante clínicamente identificable<sup>(7)</sup>.

Las hipótesis que podrían explicar la inducción de la inflamación en este contexto son:

1. Se ha demostrado disbiosis intestinal en pacientes con cirrosis y se piensa que los metabolitos producidos por las bacterias intestinales pueden alcanzar el compartimiento sistémico y estimular la inflamación.
2. Translocación de PAMPs bacterianos
3. Acción de DAMP

**Tabla 1. Índice CLIF-C OF para el diagnóstico de ACLF**

Sistema/ Órgano		1	2	3
Riñón	Creatinina (mg/dL)	< 2	≥ 2 a < 3,5	≥ 3,5 o TRR
Hígado	Bilirrubina (mg/dL)	< 6	≥ 6 a < 12	≥ 12
Cerebro	Encefalopatía hepática (West-Haven)	0	1 - 2	3 - 4
Coagulación	INR	< 2	2 a 2,5	> 2,5
Circulación	PAM(mm/Hg)	≥ 70	< 70	DVA
Respiratorio	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	>300	≤ 300 a > 200	≤ 200
	SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	>357	≤357 a >214	≤ 214

El área gris describe el criterio diagnóstico de fallo de cada órgano.

FiO<sub>2</sub>: fracción de oxígeno inspirado; INR; *international normalized ratio*; PAM: presión arterial media; PaO<sub>2</sub>: presión parcial de oxígeno arterial; SpO<sub>2</sub> saturación de oxígeno; TRR: terapia de remplazo renal.

El índice se obtiene sumando la puntuación obtenida en cada uno de los distintos órganos o sistemas (mínimo 6, máximo 18 puntos)

La inflamación sistémica excesiva en la ACLF se correlaciona con el número de falla de órganos. Según la hipótesis actual, la inflamación sistémica también sería la causa del FO en estos pacientes<sup>(14)</sup>.

Los factores precipitantes pueden ser intrahepáticos (alcohol, hepatitis B, hepatitis autoinmune, etc) o extrahepáticos (sepsis, hemorragia digestiva alta, etc.). Estos varían según el área geográfica. Por ejemplo, en el estudio CANONIC, las infecciones bacterianas y el alcoholismo son los principales factores identificables, en comparación con China, donde predominó la reactivación de la hepatitis B seguida de las infecciones bacterianas. En Chile no existen estudios al respecto, pero probablemente son las infecciones bacterianas y el alcoholismo los principales gatillantes<sup>(7,9)</sup>.

El tipo de lesión también parece influir en los resultados de ACLF publicados por Shi *et al.* Cuatrocientos cinco pacientes chinos que cumplieron con los criterios de CANONIC se dividieron en desencadenante de ACLF hepático vs extrahepático. Ambos grupos tuvieron alta mortalidad a 28 días (48,3% frente al 50,7%), pero esta diferencia aumentó a los 90 días (58,9% frente al 68,3%) y la mortalidad, a un año (63,9% frente al 74,6%)<sup>(9)</sup>.

En el estudio CANONIC, los riñones fueron los órganos más frecuentemente afectados (55.8%), seguidos del hígado (43.6%), la coagulación (27.7%), el cerebro (24.1%), la circulación (16.8%) y los pulmones (9.2%)<sup>(7)</sup>.

### Definición y diagnóstico

El estudio CANONIC definió la ACLF como la DA de la cirrosis asociada a la falla de órganos y alta mortalidad a corto plazo (≥15% a los 28 días). La descompensación aguda se refiere al desarrollo agudo de ascitis, hemorragia digestiva, encefalopatía y/o infecciones bacterianas<sup>(7)</sup>.

El índice Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA) ampliamente usado en paciente crítico fue el modelo utilizado para el diagnóstico de falla orgánica. Dado su superioridad a la puntuación de Child –Pugh y MELD (*model of end-stage liver disease*) en la predicción de la mortalidad en pacientes cirróticos con descompensación aguda y falla de órganos<sup>(7,15)</sup>.

Los componentes de la puntuación SOFA (función hepática, renal, cerebral, de coagulación, circulatoria y respiratoria) no tienen en cuenta

las características específicas de los pacientes con cirrosis, por lo que el método utilizado para el diagnóstico de ACLF fue una versión modificada de esta puntuación, llamada puntuación CLIF-SOFA. Más tarde, ésta se simplificó en una nueva versión llamada CLIF Consortium Organ Failure Score (CLIF-C OFs) (Tabla 1) con la incorporación de dos variables: edad y recuento leucocitario, llamado CLIF-ACLFs. Esta nueva puntuación permite una estimación de la probabilidad de morir a 28, 90, 180 y 360 días<sup>(14-15)</sup>.

Gustot y cols. identificaron que aquellos pacientes que poseen un CLIF-C ACLFs > 64 entre el tercer al séptimo día, y que no son candidatos a trasplante hepático, tienen una mortalidad de 100% a 28 días<sup>(16)</sup>.

Por lo antes expuesto, es fundamental la rápida estratificación de los pacientes de acuerdo con su pronóstico para así destinar recursos en forma racional<sup>(17)</sup>.

La presencia y el número de falla de órganos evaluados por los puntajes CLIF-SOFA o CLIF-C OF se asociaron con la mortalidad a los 28 y 90 días (Figura 1)<sup>(11)</sup>.

La gravedad de la ACLF se clasificó en diferentes etapas según el número de falla de órganos en ACLF:

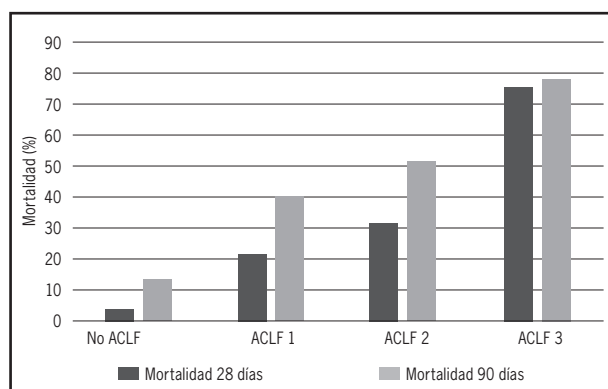


Figura 1. Mortalidad según grado de ACLF<sup>(11)</sup>

grado 1, grado 2 y grado 3 (Tabla 2), y la mortalidad se correlacionó con la gravedad de ACLF.

Cabe señalar que el ACLF puede ocurrir tanto en pacientes con cirrosis compensada o descompensada previamente, como en pacientes con enfermedad hepática crónica subyacente sin cirrosis. En este contexto, la Organización Mundial de Gastroenterología (WGO- World Gastroenterology Organisation) propuso una clasificación adicional de ACLF en tres grupos, según la enfermedad hepática subyacente:

**Tipo A:** Cuando ocurre en pacientes con enfermedad hepática crónica no cirróticos

**Tipo B:** Cuando ocurre en pacientes cirróticos compensados

Tabla 2. Criterios diagnósticos ACLF

	Ausencia ACLF	ACLF grado 1	ACLF grado 2	ACLF grado 3
<b>Mortalidad</b>	<5%	22%	32%	73%
<b>Características</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Paciente sin FO</li> <li>• Con FO única en pacientes con creatinina &lt;1,5 mg/dL y sin EH</li> <li>• EH + creatinina &lt;1,5 mg/dL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Falla renal única (crea ≥ 2 mg/dl)</li> <li>• Falla hepática, de coagulación, circulatoria o ventilatoria única + creatinina de 1.5 a 1.9 mg/dL o EH grado 1 o 2</li> <li>• EH con un nivel de creatinina de 1.5– 1.9 mg/dL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Falla de dos órganos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Falla de tres órganos o más</li> </ul>

FO: Falla orgánica      EH: Encefalopatía hepática

**Tipo C:** Cuando ocurre en pacientes cirróticos descompensados

En el estudio CANONIC se evidencia que los pacientes con descompensación previa (ACLF tipo C) tuvieron una menor mortalidad en comparación con los pacientes sin descompensación previa (ACLF tipo B)<sup>(12)</sup>. La explicación de esta diferencia podría estar relacionado con una disminución en la capacidad de tolerancia de los órganos vitales a la respuesta inflamatoria en pacientes sin descompensaciones previas<sup>(18)</sup>.

La ACLF se resolvió o mejoró en el 49% de los pacientes con un curso constante o fluctuante en 30% y progreso en el 20% restante. No obstante, la tasa de resolución dependió del grado inicial de ACLF. Mientras que la ACLF se resolvió en el 55% de los pacientes con ACLF 1, se resolvió solo en el 15% de los ACLF 3. Además, la evaluación del grado de ACLF en los días 3 a 7 del diagnóstico predijo la mortalidad a los 28 y 90 días con mayor precisión que el grado de ACLF en el momento del diagnóstico<sup>(16)</sup>.

Es muy importante estratificar a los pacientes según el pronóstico para evaluar respuesta al tratamiento, determinar la urgencia de trasplante, decidir ingreso a unidad de cuidados intensivos (UCI) y también para tener una base sobre la cual decidir futilidad terapéutica<sup>(18)</sup>.

### Manejo

Actualmente no hay un tratamiento específico efectivo y el manejo se basa en el apoyo de las fallas orgánicas y complicaciones asociadas. Idealmente los pacientes con ACLF, sobre todo aquellos con ACLF-2 y ACLF-3, deben ser ingresados en unidades de cuidados intensivos o intermedios y excepto que existan contraindicaciones, deben ser trasladados a centros con programa de trasplante hepático<sup>(11)</sup>.

Cuando el ACLF se asocia con un factor precipitante (es decir, infecciones bacterianas, virus hepatitis B, sangrado gastrointestinal, alcoholismo, toxicidad por drogas), la identificación temprana y el tratamiento del factor precipitante son esenciales (antibióticos, tratamiento para VHB, corticoides para hepatitis alcohólica grave, etc.). Sin embargo, esto puede no prevenir el desarrollo o empeoramiento del síndrome. Además, en hasta el 40% de los pacientes no se puede identificar un factor precipitante<sup>(7)</sup>.

## TERAPIAS ESPECÍFICAS

### Trasplante hepático (THO)

Representa el tratamiento definitivo para pacientes con ACLF. Por lo tanto, si no hay contraindicaciones, todos los pacientes admitidos con ACLF deben ser evaluados para THO; sin embargo, el THO en el contexto de ACLF se ve obstaculizado por la escasez de donantes y también por la alta frecuencia de contraindicaciones que estos pacientes suelen presentar. No obstante, la indicación final de THO debe considerarse teniendo en cuenta la presencia de infecciones activas, comorbilidades, aspectos psicológicos, y también el grado de progresión de ACLF desde el ingreso.

Como se describió anteriormente, el puntaje CLIF-C ACLF excesivamente alto durante el curso de la enfermedad puede ayudar a establecer criterios de futilidad<sup>(14)</sup>.

Los datos sobre THO y el resultado en los pacientes con ACLF son escasos y la interpretación puede ser difícil debido a las diferentes definiciones de ACLF y limitado número de pacientes. Los datos del estudio CANONIC son limitados, ya que pocos pacientes fueron trasplantados, el 9%, dentro de los 28 días y el 15%, dentro de los 90 días posteriores al ingreso. En pacientes con ACLF de grado 2 o 3, la sobrevida sin THO fue <20%, pero



aumentó a 80% en aquellos pacientes que recibieron THO, resultados comparables con aquellos pacientes trasplantados sin ACLF<sup>(7,19)</sup>.

En contraste con los buenos resultados del THO en pacientes con ACLF descritos previamente un estudio reciente retrospectivo que incluye a 350 pacientes (140 con ACLF definido de acuerdo con los criterios del estudio CANONIC), evidenció que el pronóstico post THO de los pacientes con ACLF fue peor que el de los pacientes trasplantados sin ACLF. En este estudio la supervivencia a 3 y 12 meses post THO de los pacientes con ACLF fue del 79% y 70%, respectivamente, versus 96% y 91% de los pacientes sin ACLF. Asimismo, la estadía hospitalaria y en unidad de cuidados intensivos fue significativamente superior en los pacientes con ACLF<sup>(20)</sup>.

### **Sistemas de soporte hepático**

Los sistemas de soporte hepático extracorpóreo, como son diálisis con albúmina e intercambio de plasma, son opciones terapéuticas que podrían usarse como puente previo al THO en pacientes con ACLF<sup>(21,22)</sup>.

Estos sistemas tienen como objetivo mejorar los parámetros clínicos, neurológicos y bioquímicos, permitiendo esperar el THO en mejores condiciones. Los ensayos realizados para evaluar la utilidad de estos sistemas de soporte hepático incluyen una población heterogénea de pacientes con cirrosis descompensada asociada con diferentes grados de FO.

Los dispositivos de soporte hepático más estudiados incluyen el sistema de recirculación molecular adsorbente (*molecular adsorbent recirculating system* -MARS) y el sistema de separación y absorción de plasma (*fractionated plasma separation and absorption system* -Prometheus), que se basan en los principios de la diálisis con albúmina. Los ensayos prospectivos han demostrado que MARS puede mejorar la colestasis, la función hepática, renal,

la encefalopatía hepática y la hemodinamia (disminuye la presión portal) en pacientes con cirrosis descompensada; sin embargo, el efecto sobre la supervivencia no es concluyente<sup>(22)</sup>.

El RELIEF fue un ensayo controlado aleatorizado (ECA) multicéntrico que comparó MARS (N:95) con terapia médica estándar (TME) (N:94) en pacientes con ACLF. En este ensayo, la ACLF se definió como bilirrubina >5 mg / dL asociada con al menos uno de los siguientes: EH grado  $\geq 2$ , síndrome hepatorenal y bilirrubina >20 mg/dL. Los eventos precipitantes más comunes en esta población fueron el abuso de alcohol y las infecciones bacterianas. En resumen, no hubo diferencias en la sobrevida libre de trasplante a los 28 y 90 días entre los grupos MARS y TME<sup>(22)</sup>.

Otro ECA multicéntrico europeo evaluó Prometheus en pacientes con ACLF. Este fue el ensayo Helios que definió ACLF como pacientes con cirrosis y puntuación de Child-Pugh >10 y bilirrubina >5 mg/dL y comparó el sistema de separación y absorción de plasma (N:77) con TME (N:68). Los resultados mostraron que el enfoque fue seguro y bien tolerado, pero no hay beneficio de sobrevida a los 28 días<sup>(21)</sup>.

En resumen, lo heterogéneo de los pacientes, definiciones y la duración del tratamiento dificultan la evaluación de la utilidad de estos dispositivos en pacientes con ACLF. Por lo tanto, se necesitan más ECA con una definición homogénea del síndrome para reevaluar el efecto de los sistemas de soporte hepático en la sobrevida<sup>(18)</sup>.

## **NUEVAS TERAPIAS**

### **Perspectivas de futuro: tratamientos basados en la fisiopatología**

Teniendo en cuenta que actualmente no existe un tratamiento específico para la ACLF, la investigación debe basarse en tratamientos dirigidos a los

mecanismos fisiopatológicos que conducen al desarrollo del síndrome. La gran cantidad de evidencias de las últimas décadas sugiere que la translocación bacteriana (TB) y la inflamación sistémica excesiva son los mecanismos clave que conducen a la progresión de la cirrosis y al desarrollo de ACLF. Las intervenciones terapéuticas que actúan sobre la TB (es decir, probióticos, norfloxacino, rifaximina) probablemente actúen en la prevención del desarrollo de la ACLF. Por otra parte, las intervenciones terapéuticas dirigidas a mitigar la inflamación sistémica excesiva y restaurar la respuesta inmune deben investigarse como posibles opciones de tratamiento<sup>(18)</sup>.

En este contexto, se han propuesto terapias innovadoras basadas en efectos inmunomoduladores o regeneradores hepáticos como nuevos enfoques terapéuticos que incluyen la administración de factor estimulante de colonias de granulocitos (FEC-G) y trasplante de células madres.

La terapia con FEC-G en ACLF se basa en dos ECA. Garg *et al* asignaron al azar a 47 pacientes a recibir FEC-G versus placebo/atención médica estándar y encontraron que la probabilidad de supervivencia a los 60 días era de 66% versus 26%. En los pacientes que recibieron FEC-G se detectó una mejoría en las puntuaciones de Child-Pugh y SOFA, así como un menor riesgo de desarrollar síndrome hepatorenal, encefalopatía hepática o sepsis. En otro estudio, Duan *et al* asignaron al azar a 55 pacientes con ACLF asociado a VHB a FEC-G versus placebo/tratamiento estándar. La probabilidad de supervivencia a los 90 días fue del 48% versus 21,4%. Al igual que en el estudio de Garg *et al*, los pacientes con FEC-G lograron una reducción en la puntuación MELD. Los efectos secundarios fueron leves y esperados por el uso de FEC-G (náuseas, vómitos, fiebre, erupción)<sup>(23,24)</sup>.

Solo hay un ensayo de células madres en humanos. Shi *et al* realizaron un ensayo controlado abierto incluyeron a 43 pacientes con hepatitis B con ACLF para recibir células madre mesenquimales derivadas de cordón umbilical (CMM-CU, n=24) frente a 19 pacientes controles que recibieron solución salina. Después de 90 días, el 79.2% en el CMM-CU sobrevivió frente al 52.5% en el grupo de control. Los puntajes MELD también disminuyeron con el tiempo (en ambos grupos), pero más en el CMM-CU (10 vs 15, p=0.04)<sup>(25)</sup>.

En general, ambas terapias (FEC-G y células madres) mostraron resultados alentadores, pero el optimismo está limitado por el pequeño número de participantes.

### Prevención de la ACLF

Lo más importante es hacer el diagnóstico de este síndrome, identificar las condiciones predisponentes y tratarlas.

Por ejemplo:

- Profilaxis primaria de peritonitis bacteriana espontánea cuando ocurre hemorragia digestiva alta en pacientes con daño hepático crónico.
- Administración de albúmina en pacientes con peritonitis bacteriana espontánea para prevenir el desarrollo de síndrome hepatorenal tipo 1<sup>(5)</sup>.
- Uso de albumina en paracentesis evacuadoras, entre otras.
- Prevención de otras FOs es un ejemplo de prevención secundaria (el daño está presente, pero apunta a reducir el daño adicional)<sup>(17)</sup>.

APASL ha observado una “ventana dorada”, un período corto de tiempo de aproximadamente 1 semana antes de la aparición de la sepsis y el desarrollo de una FO extrahepática en un paciente con ACLF<sup>(2)</sup>.

Es probable que las intervenciones durante este período prevengan la FO y tal vez el desarrollo de la ACLF (profilaxis primaria)<sup>(5)</sup>.

Actualmente, aparte de los estudios completos de identificación, historia, examen físico y de laboratorio/imagenologías pertinentes, no existen otros medios para detectar esta “ventana dorada”.

## CONCLUSIONES

Los pacientes ingresados con ACLF tienen una alta tasa de mortalidad y las intervenciones oportunas pudiesen modificar su curso. Los puntajes de gravedad sobre todo entre los días 3 y 7 nos permiten identificar a los pacientes con mayor riesgo y que eventualmente podrían beneficiarse del trasplante hepático.

## REFERENCIAS

1. Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, Manousou P, Tsochatzis E, Pleguezuelo M *et al.* Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology* 2010;139:1246-56.
2. Kumar S, Chandan S, Kedarisetty K, Abbas Z, Amarapurkar D. Acute-on-chronic liver failure : consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver. *Hepatology* 2014;453-71.
3. Garg H, Silva AEHJ De, Sadiq AES, Rajiv HAE, Piyawat JAE, Lau GK *et al.* Acute-on-chronic liver failure : consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the study of the liver (APASL). *Hepatology* 2009;3:269-82.
4. Philips CA, Augustine P, Padsalgi G, Ahamed R, Jose A, Rajesh S. Letter to the Editor Only in the darkness can you see the stars : Severe alcoholic hepatitis and higher grades of acute-on-chronic liver failure. *J Hepatology* 2019;70:548-77.
5. Kumar S, Ashok S, Manoj C, Rakhi KS, Mamun M, Mahtab A *et al.* Acute-on-chronic liver failure : consensus recommendations of the Asian Pacific association for the study of the liver (APASL): an update. *Hepatology* 2019;13:353-90.
6. Bajaj JS, Leary JGO, Reddy KR, Biggins SW, Patton H, Fallon MB *et al.* Failure is defined by extra-hepatic organ failures. *Hepatology* 2015;60:250-6.
7. 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. *YGAAT* [Internet] 2013;144:1426-37.
8. Sargenti K, Prytz H, Nilsson E, Kalaitzakis E. Predictors of mortality among patients with compensated and decompensated liver cirrhosis: The role of bacterial infections and infection-related acute-on-chronic liver failure. *Scand J Gastroenterol* 2015;50:875-83.
9. Zhang S, Shi Y, Zheng M, Yang Y, Chen Z, Yan H *et al.* Acute-on-chronic liver failure precipitated by hepatic injury is distinct from that precipitated by extrahepatic insults. *Hepatology* 2015;62:232-42.
10. 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;6:1-14.
11. Solé C, Solà E. Actualización en la insuficiencia hepática aguda sobre crónica. *Gastroenterol Hepatol* 2017;41:43-53.



12. Arroyo V, Moreau R, Kamath PS, Jalan R, Ginès P, Nevens F *et al.* Acute-on-chronic liver failure in cirrhosis. *Nat Rev Dis Prim* [Internet] 2016;2:16041.
13. Moreau R. The pathogenesis of ACLF: the inflammatory response and immune function. *Semin Liver Dis* 2016;36:133–40.
14. 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* [Internet] 2014;61:1038–47.
15. Vincent JL, Moreno R, Takala J, S Willatts, A De Mendonça, H Bruining *et al.* The SOFA score to describe organ dysfunction/ failure. *Intensive Care Med* 1996;22:707–10.
16. Gustot T, Fernandez J, Garcia E, Morando F, Caraceni P, Alessandria C *et al.* Clinical Course of acute-on-chronic liver failure syndrome and effects on prognosis. *Hepatology* 2015;62:243–52.
17. Mezzano G. Falla hepática aguda sobre crónica (ACLF) ¿qué es, que sabemos y hacia dónde vamos ? *Gastroenterol Latinoam* 2018;29:16-20.
18. Hernaez R, Solà E, Moreau R, Ginès P, Red B. Acute-on-chronic liver failure: an update. *Gut* 2017;66:541-53.
19. Finkenstedt A, Nachbaur K, Zoller H, Joannidis M, Pratschke J, Graziadei IW *et al.* Acute-on-chronic liver failure: excellent outcomes after liver transplantation but high mortality on the wait list. *Liver Transplant* 2013;19:879–86.
20. Levesque E, Winter A, Noorah Z, Daurès JP, Landais P, Feray C *et al.* Impact of acute-on-chronic liver failure on 90-day mortality following a first liver transplantation. *Liver Int* 2017;37:684-93.
21. Kribben A, Gerken G, Haag S, Hergetrosenthal S, Treichel U, Betz C *et al.* Effects of fractionated plasma separation and adsorption on survival in patients with acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterology* 2012;142:782-9.
22. Pavesi M, Wendon J, Laleman W, Ockenga J, Williams R, Mitzner S *et al.* Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: The RELIEF trial. *Hepatology* 2012;57:1153–62.
23. Trehanpati N, Sharma BC, Sarin SK, Garg V, Kumar A, Garg H *et al.* Granulocyte colony-stimulating factor mobilizes CD34+ cells and improves survival of patients with acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterology* [Internet] 2011;142:505-12.
24. Duan XZ, Liu FF, Tong JJ, Yang HZ, Chen J, Liu XY *et al.* Granulocyte-colony stimulating factor therapy improves survival in patients with hepatitis B virus-associated acute-on-chronic liver failure. *World J Gastroenterol* 2013;19:1104–10.
25. Shi M, Zhang Z, Xu R, Lin H, Fu J, Zou Z *et al.* Human mesenchymal stem cell transfusion is safe and improves liver function in acute-on-chronic liver failure patients. *Stem Cells Transl Med* 2012;1:725–31.

#### CORRESPONDENCIA

Prof. Dr. Jaime Poniachik Teller  
 Sección de Gastroenterología  
 Departamento de Medicina  
 Hospital Clínico Universidad de Chile  
 Dr. Carlos Lorca Tobar 999  
 Independencia, Santiago  
 Fono: 562 2978 8348  
 E-mail: jponiachik@hcuch.cl

