

Frecuencia, perfil clínico y mortalidad de la insuficiencia hepática crónica reagudizada en un hospital público de Lima – Perú

Frequency, clinical profile and mortality of acute-on-chronic liver failure in a public hospital of Lima – Peru

Mavel Rosado Cipriano¹, Carlos García-Encinas², Álvaro Bellido-Caparó¹, Annys Purizaca Navarro¹, Vanessa Valenzuela Granados².

¹ Residente, Servicio de Gastroenterología, Hospital Cayetano Heredia. Lima, Perú.

² Asistente, Servicio de Gastroenterología y de la Unidad Funcional del Hígado, Hospital Cayetano Heredia. Lima, Perú.

Recibido: 13-11-17

Aprobado: 17-12-18

RESUMEN

Introducción: Una condición de alta mortalidad a corto plazo en el cirrótico es la Insuficiencia hepática crónica reagudizada (ACLF por sus siglas en inglés), caracterizada por la falla de órgano(s) y precedida habitualmente por una descompensación aguda (DA). **Objetivo:** Determinar la frecuencia, el perfil clínico y la mortalidad en los cirróticos hospitalizados con ACLF. **Materiales y métodos:** Estudio analítico observacional realizado de julio 2016 a junio 2017. Se estableció la condición de ACLF según los criterios del estudio CANONIC. **Resultados:** Se reclutaron 118 pacientes cirróticos, 34 (28,8%) de los cuales presentaron ACLF, con grado 1: 14 (41%), grado 2: 16 (47%) y grado 3: 4 (12%) pacientes. La edad promedio fue 61,5 años; siendo la etiología más frecuente el alcoholismo en 18 pacientes (53%) y la mayoría no tenían historia previa de DA (64,7%). Los factores precipitantes más frecuentes fueron: la hemorragia digestiva (41%) y las infecciones (29,4%). Los grupos con y sin ACLF tuvieron una diferencia estadísticamente significativa en el puntaje Child-Turcotte-Pugh (CTP) ($11,4 \pm 1,8$ vs $8,69 \pm 2,04$; $p < 0,0001$), puntaje MELD ($26,4 \pm 8,1$ vs $14,4 \pm 4,6$; $p < 0,0001$), leucocitos ($11\ 809,7 \pm 6906,3/\text{mm}^3$ vs $8434,01 \pm 5434,9/\text{mm}^3$; $p: 0,006$) y mortalidad a 28 días (76,5% vs 21,4%; $p < 0,0001$), con un riesgo relativo (RR) de 3,5. **Conclusiones:** La frecuencia de ACLF fue 28,8%, similar a la del estudio CANONIC (30,9%). El principal factor precipitante fue la hemorragia digestiva. Los puntajes CTP, MELD y leucocitos fueron más altos en el grupo con ACLF, observándose una mortalidad a 28 días de 76,5% (3,5 veces mayor que en los pacientes sin ACLF).

Palabras clave: Insuficiencia hepática crónica agudizada; Cirrosis; Mortalidad (fuente: DeCS BIREME).

ABSTRACT

Introduction: A condition of high short-term mortality in the cirrhotic patient is Acute-on-Chronic Liver Failure (ACLF), characterized by organ failure (s) and usually preceded by acute decompensation (AD). **Objective:** To determine the frequency, clinical profile, and mortality in cirrhotic patients hospitalized with ACLF. **Materials and methods:** This is an observational analytical study conducted from July 2016 to June 2017. We established the ACLF condition through the criteria of the CANONIC study. **Results:** The study population was 118 patients, of whom 34 (28.8%) presented ACLF, 14 (41%) were Grade 1, 16 (47%) Grade 2 and 4 (11.9%) Grade 3. The average age was 61.5 years old, alcoholism being the most frequent etiology with 18 patients (53%) and mostly without episodes of AD (64.7%). The most frequent precipitating factors were: Digestive hemorrhage (41%) and infections (29.4%). The groups with and without ACLF were statistically significant in the Child-Turcot-Pugh score (CTP) (11.4 ± 1.8 vs. 8.69 ± 2.04 ; $p < 0.0001$), MELD score (26.4 ± 8.1 vs. 14.4 ± 4.6 ; $p < 0.0001$), leukocytes ($11,809.7 \pm 6,906.3$ per mm^3 vs. $8,434.01 \pm 5,434.9$ per mm^3 ; $p: 0.006$) and 28-day mortality (76.5% vs. 21.4%, $p < 0.0001$), with a relative risk (RR) of 3.5. **Conclusions:** The frequency of ACLF was 28.8%, similar to that of the CANONIC study (30.9%). The digestive hemorrhage being the main precipitating factor. The CTP, MELD and leukocyte scores were highest in this group. Mortality in patients with ACLF was 3.5 times more frequent than in patients without ACLF.

Keywords: Acute-on-chronic liver failure; Cirrhosis; Mortality (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

La cirrosis hepática es una patología que se caracteriza por fibrosis difusa, alteración severa del flujo arterial y venoso intrahepático, hipertensión portal, y en última instancia, insuficiencia hepática⁽¹⁾.

La descompensación aguda (DA) en un paciente cirrótico, es un estado de desbalance, que usualmente se manifiesta con ascitis (A), encefalopatía hepática (EH) o hemorragia digestiva (HD), y que conlleva a una

disminución en su sobrevida con una mortalidad que alcanza el 15 a 20% según los estudios⁽²⁾.

En 1995 surgió el concepto de insuficiencia hepática crónica reagudizada (IHCR) o acute-on-chronic liver failure (ACLF), el cual considera además del deterioro de la enfermedad hepática, el fallo asociado de algún órgano y una elevada mortalidad⁽³⁾. El grupo de trabajo del Chronic Liver Failure-Consortium (CLIF-C), auspiciado por la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL), diseñó el estudio CANONIC (EASL-

CLIF Acute-oN-ChrONic Liver Failure In Cirrhosis) para identificar las características de un grupo de cirróticos críticamente enfermos con alta mortalidad a corto plazo, surgiendo de éste, los siguientes criterios diagnósticos: a) cirrosis con DA, b) falla de órganos (definida por el SOFA-CLIF score), y c) alta mortalidad a corto plazo (más de 15% a los 28 días) ⁽⁴⁾.

Debido a las diferentes definiciones de ACLF y a los limitados datos prospectivos, en una reunión posterior de consenso, se definió como: “un síndrome que aparece en pacientes con enfermedad hepática crónica con o sin cirrosis previamente diagnosticada, que se caracteriza por una descompensación hepática aguda que resulta en falla hepática (ictericia y prolongación del INR) con una o más fallas de órganos extrahepáticos, y que se presentan con una elevada mortalidad en un periodo de 28 días hasta 3 meses” ^(5,6).

La tasa de mortalidad de este síndrome depende del número y tipo de órganos comprometidos (renal, cerebral, hemodinámico, respiratorio, coagulación y/o hepático), variando desde 32,8% a los 28 días hasta 51,2% a los 90 días ⁽⁶⁾, por lo que requiere de manejo en una Unidad de cuidados críticos (UCC) y control del factor precipitante. Lamentablemente hasta en el 40 a 50% de los pacientes no se detecta el factor, pero se sospecha que corresponderían a infecciones sistémicas no detectadas ⁽⁷⁾.

En los países asiáticos predomina el ACLF hepático, en el cual los factores precipitantes habituales son la ingesta alcohólica activa y la exacerbación de una hepatitis viral crónica (B o C). En Europa y Norteamérica predomina el ACLF extrahepático, el cual es precipitado por HD, infección bacteriana sistémica, toxicidad por fármacos, paracentesis sin reposición de albúmina, entre otros ^(8,9).

Múltiples estudios han demostrado que tanto los factores precipitantes hepáticos como extrahepáticos, desencadenan una respuesta inflamatoria sistémica exagerada y recurrente que conducen a la muerte. Así mismo, se han identificado múltiples factores de mal pronóstico, siendo los más relevantes: leucocitosis, elevación de la proteína C reactiva (PCR), de las interleukinas 6 y 8, y de la proteína siale-7 ⁽¹⁰⁾.

En este contexto, el presente estudio tiene como objetivos determinar la frecuencia de ACLF en los cirróticos hospitalizados, describir su perfil clínico, identificar los factores precipitantes más frecuentes, los factores de mal pronóstico y su mortalidad global.

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente es un estudio analítico observacional prospectivo, realizado en el Hospital Cayetano Heredia desde el 1 de julio de 2016 hasta el 30 de junio de

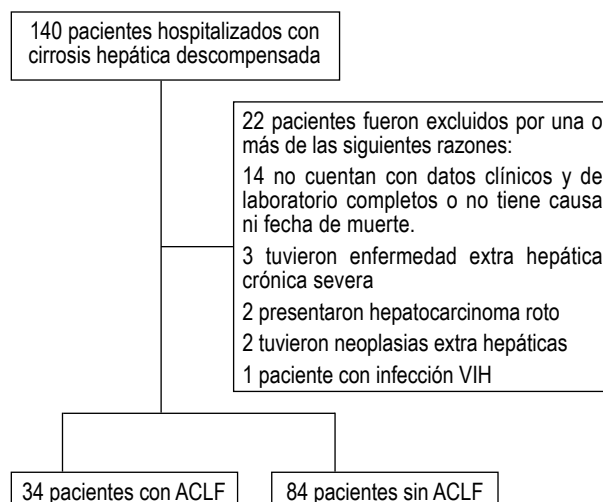


Figura 1. Evaluación y selección de pacientes incluidos en el estudio con y sin ACLF.

2017. Se reclutó a todos los pacientes cirróticos mayores de 18 años que se hospitalizaron con DA o ACLF. En los primeros 7 días de hospitalización se identificaron los casos de DA que desarrollaron ACLF. Se excluyeron los pacientes con datos clínicos y de laboratorio incompletos, los que no tuvieron causa y fecha de muerte, y los que presentaron condiciones no relacionadas que aumentaron su mortalidad (Figura 1).

Las variables estudiadas fueron la edad, el sexo, la etiología de la cirrosis, el factor precipitante, los factores de mal pronóstico (no haber presentado DA previa, elevación de la PCR y leucocitosis), el grado de ACLF, los puntajes CTP, MELD, MELD Na y la mortalidad intrahospitalaria a los 28 días.

Para determinar el grado de ACLF y estimar la mortalidad, se usó la página web <https://www.clifresearch.com/ToolsCalculators.aspx>, en la cual se calcula el CLIF-C OF y el CLIF-C ACLF (al tercer y séptimo día).

Los pacientes seleccionados fueron registrados en una ficha de datos que confeccionamos, y luego ingresamos la información codificada en una base de datos del programa Microsoft Office Excel 2010. El análisis se realizó usando el programa estadístico SPSS versión 22.0. Las variables cualitativas se compararon con la prueba *chi cuadrado* y las cuantitativas con la prueba *t* de student. Se empleó el método de Kaplan-Meier para comparar las curvas de supervivencia de los pacientes con ACLF y sin ACLF.

RESULTADOS

De los 140 pacientes cirróticos hospitalizados, 118 fueron incluidos en el estudio (Figura 1), teniéndose finalmente 84 (71,2%) pacientes con DA y 34 (28,8%) con ACLF.

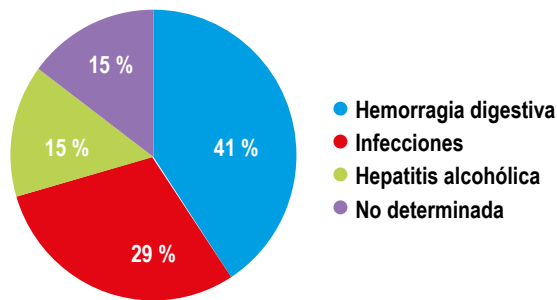


Figura 2. Factores precipitantes en el grupo con ACLF.

En el grupo con DA sin ACLF, 26 (30,9%) pacientes no habían tenido episodio previo. Cuarenta y seis (54,8%) fueron varones y 38 (45,2%) mujeres, con una edad media de $62,5 \pm 10,9$ años y con los siguientes puntajes: CTP de $8,6 \pm 2,04$, MELD de $14,4 \pm 4,6$ y MELD Na de $15 \pm 5,3$. La DA más frecuente fue la HD en 44 (52,4%) pacientes seguido de las infecciones en 20 (23,8%) pacientes, mientras que el alcoholismo y la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) fueron las causas de cirrosis predominantes en 35 (41,6%) y 25 (29,7%) pacientes respectivamente. La mortalidad global a corto plazo (28 días) fue de 21,4% (18 pacientes).

En el grupo con ACLF, 31 (91,1%) pacientes ingresaron con esta condición y sólo 3 (8,9%) la desarrollaron durante la primera semana de hospitalización; 22 (64,7%) pacientes debutaron con ACLF sin historia de DA. Veintitrés (67,6%) fueron varones y 11 (32,4%) mujeres, con una edad media de $61,5 \pm 12,3$ años, y con los siguientes puntajes: CTP de $11,4 \pm 1,8$, MELD de $26,4 \pm 8,1$ y MELD Na de $27,5 \pm 8,2$. El alcoholismo y la EHGNA fueron las causas de cirrosis predominantes en 18 (52,9%) y 9 (26,5%) pacientes respectivamente, mientras las infecciones virales las más infrecuentes (VHB en 2 (5,9%) y VHC en 1 (2,9%)). El evento precipitante más importante en este grupo fue la HD en 14 (41,7%) pacientes, seguido de las infecciones en 10 (29,4%) pacientes con la peritonitis bacteriana espontánea (PBE) como la más frecuente (Figura 2). Al

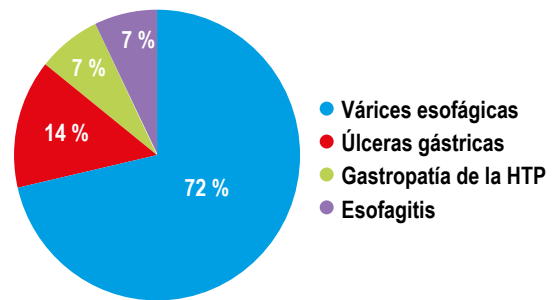


Figura 3. Causas de HD en el grupo con ACLF.

comparar sus frecuencias con las del grupo sin ACLF, no se encontró diferencia estadísticamente significativa en ninguno de ellos (Tabla 1).

La principal causa de HD en el grupo con ACLF fue el sangrado variceal, el cual se presentó en 10 (71,4%) pacientes, de los cuales 3 presentaron resangrado (30%) (Figura 3). La mortalidad a 28 días, en los pacientes con ACLF que tuvieron la HD como evento precipitante, fue 71,4% (10 pacientes) lo que representa el 38,5% de la mortalidad total en este grupo.

La falla renal sola o asociada a otros órganos se presentó en 17 (76,4%) pacientes.

Al comparar los grupos con y sin ACLF, se halló diferencia estadísticamente significativa en la frecuencia de hepatitis alcohólica (15% vs 1,2%; $p=0,002$), el puntaje CTP ($11,4 \pm 1,8$ vs $8,69 \pm 2,04$; $p<0,0001$), puntaje MELD ($26,4 \pm 8,1$ vs $14,4 \pm 4,6$; $p<0,0001$), leucocitos ($11\ 809,7 \pm 6906,3/\text{mm}^3$ vs $8434,01 \pm 5434,9/\text{mm}^3$; $p: 0,006$) y en la mortalidad a 28 días (76,5% vs 21,4%; $p<0,0001$) (Tabla 1) (Figura 4), siendo la mortalidad en los pacientes con ACLF 3,57 veces más frecuente que en los pacientes sin ACLF (RR: 3,57).

De los 34 pacientes que tuvieron ACLF, 14 (41,1%) presentaron grado 1, 16 (47%) grado 2 y 4 (11,9%) grado 3, encontrándose una mortalidad global a 28

Tabla 1. Características en los grupos con ACLF y sin ACLF.

Características	Sin ACLF (84)	Con ACLF (34)	p
Edad	62 +/- 10,9	61 +/- 12	0,664
Evento precipitante			
Hemorragia digestiva	44 (52,4%)	14 (41,2%)	0,270
Infecciones	20 (23,8%)	10 (29,4%)	0,527
Hepatitis alcohólica	1(1,2%)	5 (14,7%)	0,020
CTP	8 +/- 2	11 +/- 1,8	0,000
MELD	14 +/- 4	26 +/- 8	0,000
MELD Na	15 +/- 5	27,5 +/- 8	0,000
Leucocitos	8434 +/- 5434	11,809 +/- 6906	0,006
Mortalidad	18 (21,4%)	26 (76,5%)	0,000

Tabla 2. Número de pacientes y mortalidad según el grado de ACLF.

Grado ACLF	Nº	VIVOS	Fallecidos	Mortalidad (%)
I	14	4	10	71,43
II	16	4	12	75,00
III	4	0	4	100,00
Total	24	8	26	76,47

días de 76,5% (71,4% para el grado 1, 75% para el grado 2 y 100% para el grado 3) (Tabla 2).

Al comparar las curvas de supervivencia de los pacientes con ACLF y sin ACLF, mediante el método de Kaplan-Meier, se observó un incremento en el riesgo de mortalidad para los pacientes con ACLF, encontrándose una diferencia estadística altamente significativa (prueba de Log-Rank (Mantel-Cox), $p=0,000$) (Figura 5).

Se evaluó el curso clínico y la mortalidad de solo 16 pacientes en los días 3 y 7 posteriores al diagnóstico (los otros 18 pacientes fallecieron antes de los 7 días); para ello se identificó el número de falla de órganos y su puntaje CLIF-C ACLF. Ocho pacientes presentaron criterios de futilidad (CLIF-C ACLF > 64 y falla de 4 o más órganos).

DISCUSIÓN

ACLF es un síndrome caracterizado por su alta mortalidad (hasta 15 veces mayor) en comparación a los que no la desarrollan; de ahí la importancia de determinar su frecuencia. En nuestra población hallamos una alta frecuencia (28,8%) similar a la reportada en el estudio CANONIC (30,9%) (4).

La mayoría de estos pacientes fueron varones (67,6%), alcohólicos (52,9%), con un CTP C (85,2%) y con una edad promedio de 61,5 años, a diferencia de lo reportado en la literatura (edad promedio 56 años) (4).

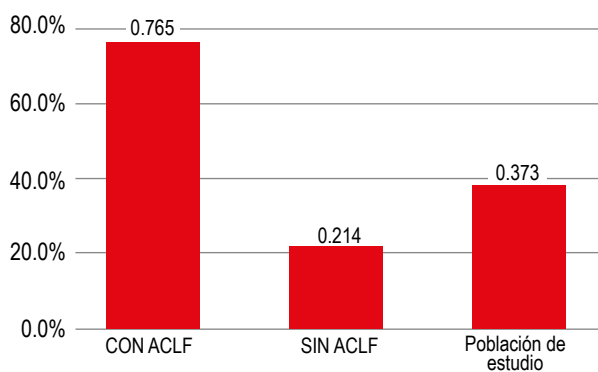


Figura 4. Mortalidad global en pacientes con ACLF y sin ACLF.

Pensamos que ésto se debe a que, en nuestro medio, los pacientes acceden tardíamente al sistema de salud teniendo un grado avanzado de cirrosis.

En los estudios de países occidentales, el principal factor precipitante de ACLF son las infecciones bacterianas, y entre ellas la más frecuente es la PBE; la HD no fue más frecuente. En Argentina, Domínguez y col., coinciden con las infecciones bacterianas como el principal factor precipitante (41,3%), y sí reportan como segunda causa la HD (27,5%) (11). En nuestro estudio, el factor precipitante más frecuente para el grupo con ACLF, fue la HD seguida de las infecciones bacterianas, siendo la PBE la más frecuente; al comparar las frecuencias con las del grupo sin ACLF no se encontraron diferencias estadísticamente significativas a excepción de la hepatitis alcohólica que sí fue más frecuente en el grupo con ACLF ($p=0,002$); ésto puede explicarse porque la mayoría fueron alcohólicos sin DA previa, presentando una mayor respuesta inflamatoria y por tanto un mayor puntaje CTP.

La HD, como principal factor precipitante en nuestro medio, se puede explicar por la falta de recursos para el tratamiento oportuno de las HD por várices y para ejecutar un adecuado programa de erradicación de las mismas.

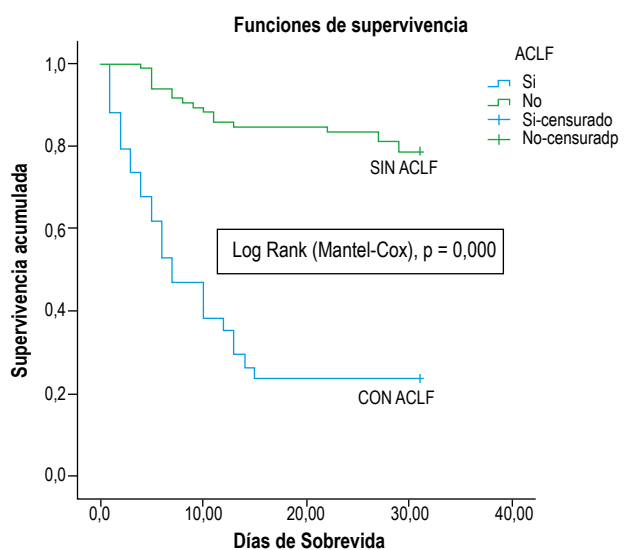


Figura 5. Curvas de supervivencias en pacientes con ACLF y sin ACLF.

Los pacientes con ACLF presentan una mayor respuesta inflamatoria, la cual se correlaciona con una mayor leucocitosis y un incremento de la PCR, aún en ausencia de infecciones ⁽¹²⁾; esto se corrobora en nuestro estudio al comparar el nivel de leucocitos en los grupos con y sin ACLF ($11\,809,7 \pm 6906,3/\text{mm}^3$ vs $8434,01 \pm 5434,9/\text{mm}^3$; $p: 0,006$).

Además, se describe una aún mayor respuesta inflamatoria sistémica en los pacientes sin DA previa, lo cual se explicaría por una respuesta exagerada y una pobre tolerancia del paciente ante el factor precipitante, con una consecuente mayor mortalidad ⁽⁴⁾. Nosotros hallamos 64,7% de pacientes con ACLF sin DA previa, presentando mayor mortalidad (81,8%) que el grupo con DA previa (66,6%).

En cuanto a la mortalidad global, nuestra cifra ha sido de 76,5%, la cual es más del doble de lo hallado en el estudio CANONIC (29,6%), pero cercana a la reportada por Dominguez et al. en Argentina (62%). Creemos que ésto se explica por la falta de insumos, disposición de UCC y ausencia de un programa de trasplante hepático, lo cual se evidencia con las cifras de mortalidad a los 28 días en nuestros pacientes: grado 1, 2 y 3 con 71,4%, 75% y 100% respectivamente. El desarrollo de ACLF ha demostrado ser un factor de riesgo importante (RR: 3,57) para mortalidad.

Debe recordarse que el ACLF es un síndrome dinámico que puede resolverse, mejorar o empeorar dentro de un periodo de tiempo de 1-2 días hasta 2-4 semanas. El pronóstico se correlaciona mejor con el curso clínico que con el grado de ACLF en el momento del diagnóstico; estos pacientes deben ser manejados en una UCC con el objetivo de alcanzar la resolución de este síndrome y así disminuir la tasa de mortalidad a corto (28 días) y mediano plazo (90 días) (5,8% y 17,6%, respectivamente) ⁽¹²⁾.

La supervivencia se puede predecir con menor margen de error, al evaluar el grado de ACLF, el número de falla de órganos y el puntaje CLIF-C ACLF entre el tercer y séptimo día después de establecido el diagnóstico. El concepto de futilidad se plantea cuando un paciente presenta falla de 4 o más órganos con un puntaje CLIF-C ACLF > 64 y sin posibilidad de trasplante hepático; en este contexto, el paciente presenta una mortalidad del 100% a los 6 meses, por lo que podría plantearse la limitación del esfuerzo terapéutico.

Al realizarse el análisis del potencial de futilidad en los pacientes con ACLF grado 3, observamos que al inicio del diagnóstico solo 4 se encontraban en esta condición; sin embargo, al no haberse dispuesto de terapia intensiva para todos los pacientes con ACLF grado 1 y 2 durante los primeros 7 días, 22 pacientes

más incrementaron su falla de órganos y/o su CLIF-C ACLF, presentando una mortalidad de 100% a los 28 días. Este dato es alarmante, pues en algunos estudios se ha observado hasta un 42,5% de recuperación si se da un tratamiento adecuado ⁽¹²⁾.

En conclusión, este estudio muestra que ACLF es un síndrome frecuente en nuestra población de cirróticos hospitalizados, con características propias (mayor edad, etiología principalmente alcohólica y cirrosis avanzada), siendo para este grupo el principal factor precipitante la HD y en segundo orden las infecciones. La severidad y mortalidad es mayor en los pacientes con ACLF que no habían presentado DA previa. La mortalidad global ha resultado ser 3,5 veces más frecuente en pacientes con ACLF que en pacientes sin ACLF, siendo más alta de lo descrito en la literatura, por lo que es importante su identificación precoz y el manejo oportuno en UCC.

Con este primer estudio prospectivo en nuestro país, esperamos contribuir en la identificación temprana para un manejo oportuno y adecuado de esta condición, pero por sobre todo deseamos alentar la instalación de los programas de prevención y diagnóstico temprano de la cirrosis hepática, y fomentar el interés de contar con más Unidades de Hepatología a nivel nacional.

Agradecimientos

Dr. José Luis Pinto Valdivia, Dr. Jorge Luis Espinoza Ríos, Dr. Luis Torres Porras, Almo. Diego Huanay Martinez, Dr. Alejandro Bussalleu Rivera.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Financiamiento: Ninguno

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arroyo V, Moreau R, Kamath PS, Jalan R, Ginés P, Nevens F, et al. Acute-on-chronic liver failure in cirrhosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16041.
2. Sargenti K, Prytz H, Nilsson E and 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(7):875-83.
3. Wlodzimirov KA, Eslami S, Abu-Hanna A, Nieuwoudt M, Chamuleau RA. A systematic review on prognostic indicators of ACLF and their predictive value for mortality. *Liver Int*. 2013;33(1):40-52.
4. Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterol*. 2013;144(7):1426-37.
5. Shi Y, Hu Y, Wu W, Yang Q, Zheng M, Zhang S, et al. Acute-on-chronic liver failure precipitate by hepatic injury is distinct from that precipitated by extrahepatic insults. *Hepatol*. 2015;62(1):232-42.
6. Jalan R, Yurdaydin C, Bajaj JS, Acharya SK, Arroyo V, Lin HC, et al. Toward an improved definition of acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterol*. 2014;147(1):4-10.

7. Nadim MK, Durand F, Kellum JA, Levitsky J, O'Leary JG, Karvellas CJ, et al. Management of the critically ill patient with cirrhosis a multidisciplinary perspective. *J Hepatol.* 2016;64(3):717-35.
8. Sarin SK, Kedarisetty CK, Abbas Z, Abbas Z, Amarapurkar D, Bihari C, et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) 2014. *Hepato Int.* 2014;8(4):453-71.
9. Allen AM, Kim WR. Epidemiology and healthcare burden of acute-on-chronic liver failure. *Semin Liver Dis.* 2016;36(2):123-6.
10. Allegretti AS, Ortiz G, Kalim S, Wibecan J, Zhang D, Shan HY, et al. Siglec-7 as a novel biomarker to predict mortality in decompensated cirrhosis and acute kidney injury. *Dig Dis Sci.* 2016;61(12):3609-20.
11. Dominguez C, Romero E, Graciano J, Fernandez JL, Viola L. Prevalence and risk factors of Acute-on-chronic liver failure in a single center from Argentina. *World J Hepatol.* 2016;8(34):1529-34
12. 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. *Hepato Int.* 2015;62(1):243-52.

Correspondencia:

Mavel Rosado Cipriano

Teléfono: 997549161

Dirección: Prolongación Iquitos 2650 Dpto. 1702- Torre A.- Lince.

E-mail: mavemaga@hotmail.com