



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Cirrosi hepàtica descompensada: impacte global de la síndrome de insuficiència hepàtica aguda sobre crònica i avaluació d'un nou biomarcador pronòstic

Adrià Juanola Mayos

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



CIRROSI HEPÀTICA DESCOMPENSADA: IMPACTE GLOBAL DE LA SINDROME DE INSUFICIÈNCIA HEPÀTICA AGUDA SOBRE CRÒNICA I AVALUACIÓ D'UN NOU BIOMARCADOR PRONÒSTIC

Memòria de Tesi Doctoral presentada per Adrià Juanola Mayos per optar al grau de doctor per la Universitat de Barcelona

Dirigida per:

- Dr. Pere Ginès Gibert
- Dra. Elisa Pose Mendez

Programa de Doctorat Medicina i Recerca Translacional Facultat de Medicina i Ciències de la Salut. Universitat de Barcelona.

Març, 2022.

Els doctors Pere Ginès Gibert i Elisa Pose Méndez, com a directors de tesi del doctorand Adrià Juanola Mayos han revisat el contingut de la present tesi i donen el vist-i-plau per a al dipòsit i defensa de la mateixa

Dr. Pere Ginès Gibert

Dra. Elisa Pose Méndez

Adrià Juanola Mayos

Aquesta Tesi Doctoral no hagués estat possible sense l'ajuda i col·laboració de moltes persones.
A totes elles, moltes gràcies.

Gràcies en especial als meus dos directors de tesi, Pere Ginès i Elisa Pose, per despertar-me l'interès en l'estudi de les complicacions de la cirrosi hepàtica, guiar-me en la meva formació com a metge i investigador, i acompanyar-me en el camí d'aquesta Tesi Doctoral.

A la doctora Elsa Solà, per la seva confiança, per introduir-me al món de la recerca bàsica i traslacional, i per tota l'ajuda i recolzament en la meva etapa post-residència.

A totes les persones amb les que he pogut compartir el grup de recerca, Ana Belén, Ann, Cris, Delia, Emma, Jordi, Laura, Mar, Martes, Martina, Nicki, Nuri i Octavi. A tots els companys de servei i *fellows* amb els que he coincidit, en especial als meus residents grans i petits que han tingut la paciència, el temps i la dedicació per a ensenyar-me i fer-me gaudir del dia a dia.

A la Isabel Graupera, per aconsellar, escoltar, i acompanyar-me a fer un cafè. Per ser la germana gran que tothom voldria,

Als meus amics, per l'estima immensa que em tenen i que jo els tinc a ells. Per fer-ho divertit. Perquè aquesta tesi també és en gran part seva.

Gràcies mare i pare per estimar-me i per ser-hi sempre. Gràcies Eduard, perquè encara que no m'ho diguis, tu també. Com jo.

I gràcies Maite, per fer el dia a dia bonic, i que res passi sense més.

INDEX

AJUDES A LA INVESTIGACIÓ	11
GLOSSARI	13
1. INTRODUCCIÓ	17
1.1 Cirrosi hepàtica: concepte, epidemiologia i història natural	19
1.2 Fisiopatologia de la cirrosi hepàtica	21
1.3 Insuficiència hepàtica aguda sobre crònica (ACLF)	25
1.3.1 Concepte i classificació	25
1.3.2 Epidemiologia i característiques clíniques	30
1.3.3 Patogènia	32
1.3.4 Tractament	35
1.4 <i>Fatty acid-binding proteins</i>	37
1.4.1 Estructura i funcions de les <i>fatty acid-binding proteins</i>	38
1.4.2 <i>Liver-fatty acid-binding protein</i>	40
2. JUSTIFICACIÓ I HIPÒTESI	43
3. OBJECTIUS	47
4. RESULTATS	50
4.1 Estudi 1: Global burden of disease: acute-on-chronic liver failure, a systematic review and meta-analysis	51
4.2 Estudi 2: Urinary L-FABP is a promising prognostic biomarker of ACLF and mortality in patients with decompensated cirrhosis	60
5. DISCUSSIÓ	69
6. CONCLUSIONS	81
7. BIBLIOGRAFIA	85
8. ANNEXES	97
8.1 Material Suplementari	98
8.2 Publicacions relacionades	126

AJUDES A LA INVESTIGACIÓ

Els projectes de recerca que formen part d'aquesta tesi han estat finançats, en part, gràcies a les següents ajudes:

- Premi Fi de Residència Emili Letang, concedit per l'Associació Professional del Comitè de Delegats Mèdics de l'Hospital Clínic de Barcelona.
- Premi Iniciació a la Recerca, concedit per la Societat Catalana de Digestologia.
- Contrato post formación sanitaria especializada Río Hortega (CM19/00044), concedit per l'Instituto de Salud Carlos III.
- Plan Nacional Investigación científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica (I+D+I) and cofunded by Instituto Carlos III (ISCIII)- Subdirección General de Evaluación and the European Regional Development Fund (PI16/00043, PI18/00727 i PI20/00579).
- European H2020 Program; Simvastatin and Rifaximin as new therapy for patients with decompensated cirrhosis - Grant number 731875.

GLOSSARI

Anys de vida ajustats per discapacitat (DALYs)

Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL)

Bilirubina tota (BbT)

Creatinina sèrica (sCr)

Damage-associated molecular patterns (DAMPs)

Encefalopatia hepàtica (EH)

Espècies reactives d'oxigen (ROS)

European Association for the Study of the Liver (EASL)

Extracorporeal Liver Assist Device (ELAD)

Factor de necrosis tumoral (TNF)

Fatty-acid binding protein (FABP)

Fracció inspiratòria d'oxigen (FiO₂)

Gradient de pressió portal venosa hepàtica (HVPG)

High mobility group box 1 (HMGB-1)

Hipertensió portal clínicament significativa (CSPH)

Insuficiència hepàtica aguda sobre crònica (ACLF)

Insuficiència hepàtica aguda per paracetamol (IHAP)

Intercellular Adhesion Molecule 1 (ICAM-1)

Interleucina-6 (IL-6)

Interleucina-18 (IL-18)

Leucotriè E₄ (LTE₄)

Lipopolisacàrid-S (LPS)

Lipoxina (Lx)

Liver fatty-acid binding protein (L-FABP)

Malaltia per fetge gras no alcohòlic (MFGNA)

Molecular absorbent recirculating system (MARS)

North American Consortium for the Study of End-Stage Liver

Disease (NACSELD)

Òxid nítric (NO)

Òxid Nítric sintetasa induïble (iNOS)

Pathogen-associated molecular patterns (PAMPs)

Pattern Recognition Receptor (PRR)

Proteïna C reactiva (PCR)

Pressió arterial mitja (PAM)

Pressió arterial d'oxigen (PaO₂)

Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs)

Queratina 18 (K18)

Sistema nerviós simpàtic (SNS)

Sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Saturació d'oxigen capil·lar perifèrica (SpO₂)

Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)

Trifosfat d'adenosina (ATP)

Teràpia substitutiva renal (TSR)

United Network for Organ Sharing (UNOS)

Vasopressina (AVP)

Vascular cell adhesion protein 1 (VCAM-1)

West Haven scale (WH)

Tesi en format compendi d'articles. La tesi consta de 10 objectius i 2 articles.

Estudi 1:

Gabriel Mezzano[#], **Adria Juanola[#]**, Andres Cardenas, Esteban Mezey, James P Hamilton, Elisa Pose, Isabel Graupera, Pere Ginès, Elsa Solà, Ruben Hernaez. Global burden of disease: acute-on-chronic liver failure, a systematic review and meta-analysis. Gut. 2022 Jan;71(1):148-155. Impact Factor: 23.059; Q1 Gastroenterology & Hepatology.

[#]Comparteixen co-autoria.

Objectiu general:

- Descriure la prevalença d'ACLF d'acord a la definició de l'EASL-CLIF a nivell mundial i avaluar les possibles diferències existents entre regions.

Objectius específics:

- Analitzar la prevalença dels diferents fracassos d'òrgan en pacients amb ACLF a nivell mundial.
- Estudiar l'existència de diferències entre regions pel que fa a factors desencadenants de l'ACLF.
- Definir i avaluar la mortalitat per ACLF a nivell global i establir les possibles diferències segons les àrees geogràfiques.
- Analitzar si les característiques clíniques regionals descrites s'associen a diferències pel que fa a la mortalitat.

Estudi 2:

Adrià Juanola, Isabel Graupera, Chiara Elia, Salvatore Piano, Cristina Solé, Marta Carol, Martina Pérez-Guasch, Octavi Bassegoda, Laia Escudé, Ana-Belén Rubio, Marta Cervera, Laura Napoleone, Emma Avitabile, Ann T Ma, Núria Fabrellas, Elisa Pose, Manuel Morales-Ruiz, Wladimiro Jiménez, Ferran Torres, Gonzalo Crespo, Elsa Solà, Pere Ginès. Urinary L-FABP is a promising prognostic biomarker of ACLF and mortality in patients with decompensated cirrhosis. J Hepatol. 2022 Jan;76(1):107-114. Impact Factor: 25.083; Q1 Gastroenterology & Hepatology.

Objectiu general:

- Avaluar L-FABP com a biomarcador pronòstic en pacients amb cirrosi hepàtica descompensada.

Objectius específics:

- Investigar el paper de LFABP urinari com a marcador de progressió de la malaltia.
- Analitzar si LFABP urinari és un bon biomarcador per predir la supervivència a curt termini dels pacients amb cirrosi descompensada.
- Estudiar si els nivells de LFABP es correlacionen amb la presència dels diferents fracassos d'òrgan.
- Avaluar si LFABP prediu l'aparició de complicacions de la cirrosi hepàtica, principalment el desenvolupament d'ACLF.

1. INTRODUCCIÓ

1.1 Cirrosi hepàtica: concepte, epidemiologia i història natural

La cirrosi hepàtica representa l'estadi final de totes les malalties cròniques del fetge i és en l'actualitat una causa freqüent de morbiditat i mortalitat arreu del món¹. Als països occidentals, el consum abusiu d'alcohol i la malaltia per fetge gras no alcohòlic (MFGNA) representen les principals causes de cirrosi, mentre que a l'Àsia ho són les hepatitis virals².

La cirrosi hepàtica és en l'actualitat l'onzena causa de defunció a nivell mundial; la tercera en la franja de 45 a 64 anys. Globalment, les morts per cirrosi hepàtica han augmentat als darrers anys, representant l'any 2017 més del 2% de morts a tot el món³. La taxa de mortalitat no és uniforme a tot el món, sent als països de Llatinoamèrica i el Carib, l'Orient Mitjà i el Nord de l'Àfrica on es concentren les taxes de mortalitat més elevades. Més enllà de l'augment de mortalitat que comporta la cirrosi hepàtica, aquesta té un impacte elevat en termes de qualitat de vida i econòmics. La cirrosi representa una de les primeres 20 causes de pèrdua d'anys de vida ajustats per discapacitat (DALYs), amb més de 41 milions d'anys de forma global, amb un major impacte a les àrees de l'est i sud d'Àsia²⁻⁵.

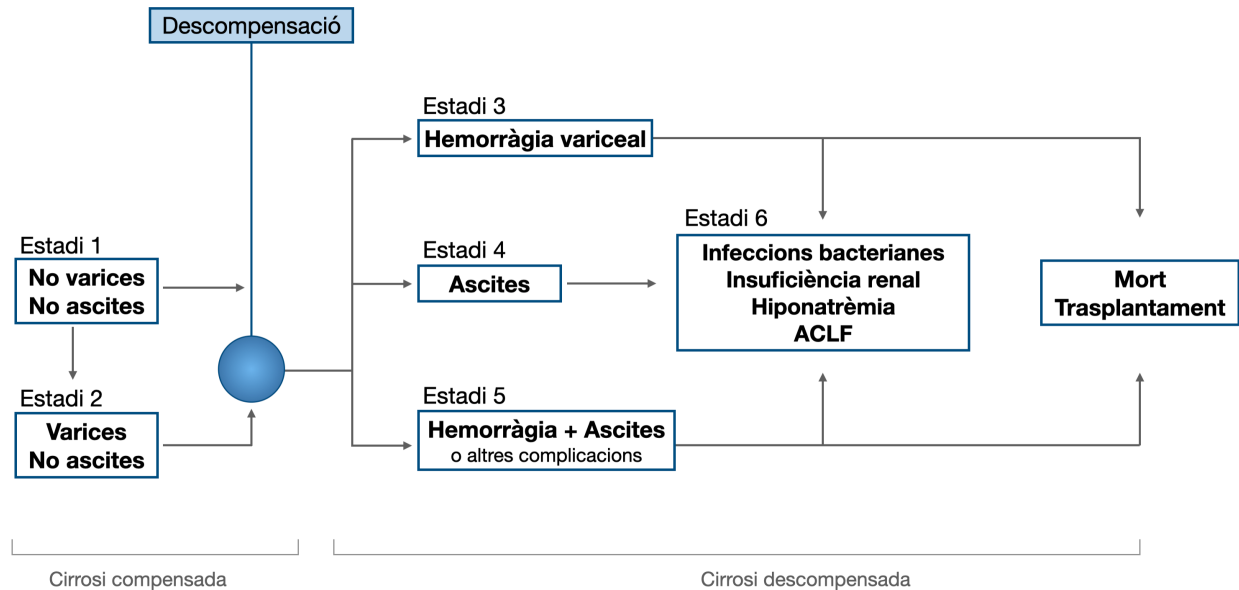
La cirrosi hepàtica es caracteritza clínicament per dos estadis diferents. Una primera fase asimptomàtica en la que els pacients no presenten complicacions de la malaltia i que es coneix com a cirrosi compensada. A mesura que avança la malaltia, el desenvolupament de símptomes estableix una nova fase en la història natural de la malaltia, anomenada cirrosi descompensada⁶. En aquesta fase simptomàtica els pacients desenvolupen episodis de complicacions recurrents, principalment ascites, hemorràgia digestiva, encefalopatia hepàtica (EH), infeccions o insuficiència renal aguda que comporten freqüents ingressos hospitalaris, provocant un empitjorament en la qualitat de vida dels pacients^{1,7,8}. El risc de progressió anual d'una fase compensada a un cirrosi descompensada depèn, entre d'altres, de l'etiologia de la cirrosi: del 4%

en pacients amb hepatitis C fins a més del 10% en aquells pacients amb cirrosi hepàtica relacionada amb el consum d'alcohol que persisteixen en el consum^{9,10}.

L'estratificació de la cirrosi hepàtica en compensada i descompensada és una manera de simplificar la complexitat de la història natural de la malaltia, doncs dins d'aquests dos estadis hi ha pacients amb pronòstics diferents^{6,11}. En el cas dels pacients en fase compensada de la malaltia, la presència de varices esofàgiques augmenta el risc de descompensació, alhora que es correlaciona amb una menor supervivència¹². En el cas dels pacients amb cirrosi descompensada, el tipus i nombre d'episodis de descompensació també condicionen l'evolució i pronòstic de la malaltia. El desenvolupament d'hemorràgia variceal es correlaciona amb un risc de mortalitat a 5 anys del 20%, mentre que aquest risc augmenta fins al 30% en el cas de complicacions diferents a l'hemorràgia (principalment ascites). L'ascites és la forma més freqüent de descompensació i sol ser l'esdeveniment que marca la transició a la fase descompensada en la majoria de pacients amb cirrosi. El desenvolupament d'ascites s'associa a un pitjor pronòstic en termes de supervivència en comparació amb altres tipus de descompensació. Quan es presenta més d'un tipus de complicació, la mortalitat augmenta fins a més del 80%¹³⁻¹⁵.

D'acord a aquestes dades, s'ha proposat una classificació més detallada de la història natural de la cirrosi hepàtica (**Figura 1**). La cirrosi compensada inclou els estadis 1 i 2, en funció de la presència, o no, de varices esofagogàstriques. D'altra banda, la fase descompensada inclou els estadis 3, 4 i 5, en funció del nombre i tipus de descompensació¹⁶. Finalment, s'ha descrit un últim subgrup de malalts, els quals presenten episodis recurrents de descompensació (ascites refractària i hemorràgia variceal recurrent), insuficiència renal, hiponatrèmia i infeccions bacterianes, que s'acompanya d'una mortalitat a l'any d'entre el 60 i 80%¹⁷⁻¹⁹.

Figura 1 - Classificació de la cirrosi hepàtica d'acord als estadis clínics. Adaptat de Jalan R, *et al*²⁰.



1.2 Fisiopatologia de la cirrosi hepàtica

La cirrosi hepàtica es desenvolupa com a conseqüència del dany crònic provocat al teixit hepàtic per diferents causes. Aquestes indueixen l'activació de mecanismes de reparació i cicatrització, donant lloc a la formació de septes fibrosos i la formació de nòduls de regeneració, fet que defineix histològicament la cirrosi hepàtica^{1,21}. Aquesta alteració en l'arquitectura hepàtica condiciona una disfunció en la capacitat de síntesi i metabolisme de les cèl·lules hepàtiques, així com un augment progressiu en la resistència del flux sanguini a través del fetge, fet que provoca l'augment de la pressió en el sistema portal. Tradicionalment s'ha considerat que l'augment de pressió portal, la vasodilatació esplàncnica i la circulació hiperdinàmica constituïen el mecanisme central en la patogènia i progressió de la malaltia. Tot i això, recentment s'ha observat com la inflamació sistèmica i l'alteració metabòlica són també peces clau en la història natural de la malaltia^{22,23}.

Teoria de la vasodilatació arterial perifèrica

La hipertensió portal és el resultat de l'alteració arquitectural del sinusoides hepàtic degut al dipòsit de fibres de col·lagen i la formació de nòduls de regeneració²². Aquest augment de pressió portal induïx l'alliberament de mediadors humorals per part de les cèl·lules endotelials de la vasculatura esplàncnica (òxid nítric, monòxid de carboni i cannabinoides endògens) que provoquen la vasodilatació d'aquest territori. Aquesta vasodilatació comporta l'augment del flux a nivell esplàncnic, però disminueix la volèmia efectiva a nivell sistèmic. Aquesta hipovolèmia efectiva resultant provoca l'activació de mecanismes compensadors, com el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), el sistema nerviós simpàtic (SNS) i l'augment de vasopressina (AVP). Com a resultat, es produeix un augment en la reabsorció renal de sodi i aigua i, un augment de la volèmia i del cabal cardíac²⁴⁻²⁶. En les fases inicials de la malaltia, aquests mecanismes són suficients per compensar les alteracions hemodinàmiques, en especial la reducció de les resistències vasculars sistèmiques conseqüència de la vasodilatació arterial al territori esplàncnic. Tot i això, a mesura que la malaltia progressa, ho fa també la hipertensió portal i la vasodilatació esplàncnica i, en paral·lel, els mecanismes compensatoris. Amb el temps, aquests originen efectes deleters sobretot pel que fa a la funció renal, doncs condueixen a un increment de la reabsorció tubular renal de sodi i aigua i vasoconstricció a nivell de l'arteriola renal aferent. Aquest fet acaba originant l'aparició de complicacions com ara l'ascites, la hiponatrèmia i la insuficiència renal²⁷. L'augment de pressió portal i l'alliberament de factors locals predisposa a la formació de vasos colaterals des del flux portal, i pot produir finalment lloc a la formació de les varices esofagogàstriques, amb un potencial risc de sagnat. El desenvolupament de totes aquestes complicacions es produeix a partir d'un cert nivell d'hipertensió portal, que s'ha definit en 10 mmHg de gradient de pressió portal venosa hepàtica (HVPG), que és el que defineix la presència d'hipertensió portal clínicament significativa (CSPH)²².

Teoria de la inflamació sistèmica

En els darrers anys, s'ha formulat la hipòtesi que l'activació del sistema immunitari podria participar en la patogènia de la malaltia, la seva evolució i l'aparició de complicacions²⁸.

Els pacients amb cirrosi hepàtica presenten un augment de la translocació bacteriana, que consisteix en el pas de bactèries viables i dels seus productes, anomenats *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs), des de la mucosa intestinal (o de l'interior del budell) a la circulació sistèmica. Exemples de PAMPs són el lipopolisacàrid-S (LPS), la flagelina, o el DNA/RNA bacterià, viral o fúngic^{29,30}. Alhora, la pròpia causa de la malaltia hepàtica (alcohol, esteatosi no alcohòlica, virus) que provoca la lesió primer, i mort després, dels hepatòcits, origina l'alliberament a l'espai extracel·lular de productes del seu citoplasma, coneguts com a *damage-associated molecular patterns* (DAMPs). Exemples de DAMPs són les molècules d'ATP, colesterol, àcid úric, o la proteïna *high mobility group box 1* (HMGB-1). L'alliberament al medi extracel·lular d'aquestes molècules, PAMPs i DAMPs, activaria els *pattern-recognition receptors* (PRR) presents en cèl·lules de la resposta immunitària innata (neutròfils, macròfags i monòcits)³¹. La unió a aquests PRR produiria l'augment de la transcripció de diferents vies de senyalització intracel·lulars que condueixen a l'activació d'aquestes cèl·lules i a la producció de citocines pro-inflamatòries que propaguen la inflamació local i sistèmica³².

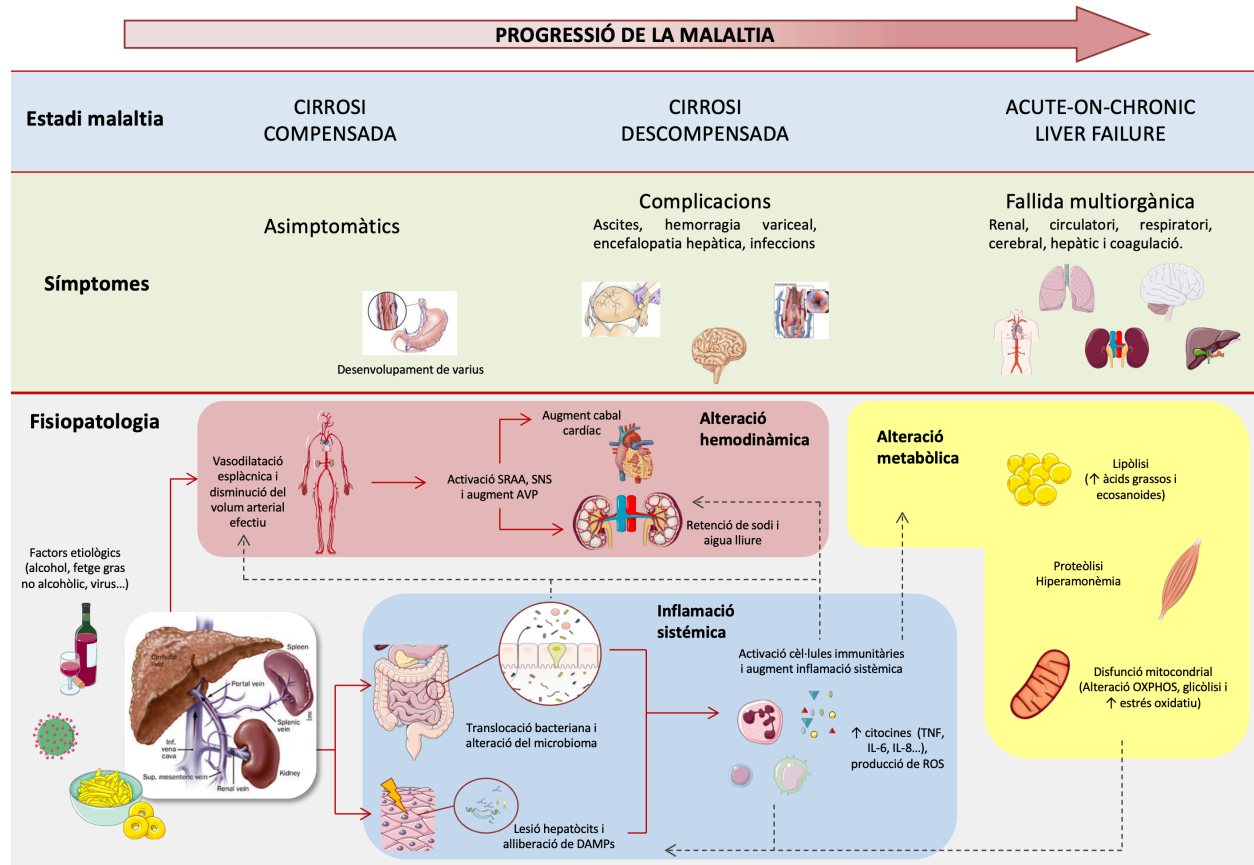
Aquesta resposta immunitària incrementada i persistent induiria lesió tissular i contribuiria al desenvolupament de complicacions. El pas de PAMPs i bactèries a través de la circulació portal provocaria l'expressió de l'òxid nítric sintetasa induïble (iNOs), augmentant la producció de ON i per tant, la vasodilatació nivell de les artèries esplànquiques^{33,34}. En conseqüència la hipovolèmia efectiva present es veuria agreujada en paral·lel als diferents mecanismes compensadors, resultant en la hipoperfusió de diferents òrgans i alterant-ne la funció, sent el ronyó el principal òrgan afectat. Alhora, l'alliberament de molècules pro-inflamatòries i l'activació de diferents cèl·lules immunitàries tindria com a conseqüència la lesió dels teixits en què es troben, com pot

ser el cas del fetge o el ronyó. Aquest fet augmentaria l'alliberació de DAMPs que a la vegada incrementaria el grau d'inflamació sistèmica³⁵.

Diversos estudis han correlacionat els diferents estadis de la cirrosi hepàtica amb l'augment de marcadors inflamatoris en els diferents estadis de la malaltia^{36,37}. Un d'aquests estudis, dut a terme en més de 160 pacients en diferents estadis de la cirrosi, va observar com els nivells de IL-6 eren més elevats com més avançada estava la malaltia. Sobretot, aquest augment de marcadors inflamatoris era més notori en el cas dels pacients descompensats amb ascites, o que presentaven més d'una complicació³⁷. En aquest sentit, un altre estudi dut a terme en més de 200 pacients amb cirrosi, va avaluar els nivells de PCR i va observar que aquesta augmentava també en els diferents estadis de la malaltia, i que augmentava en paral·lel al grau d'hipertensió portal. El valor del HVPG juntament amb els nivells de PCR eren predictors del desenvolupament de complicacions en el grup de pacients amb cirrosi compensada³⁶. Aquestes dades recolzen la hipòtesi de com la progressió de la malaltia s'acompanya d'un major grau d'inflamació sistèmica. Recentment, s'ha proposat que aquest augment de la inflamació sistèmica predisposa també a alteracions en el metabolisme. L'activació de les cèl·lules immunitàries, amb l'augment de producció de citocines, augmentaria la demanda energètica de l'organisme, modificant les vies metabòliques actives, sobretot aquelles vies relacionades amb el metabolisme dels glúcids. La resta d'òrgans que no participen de la resposta immunitària veurien incrementada l'activitat metabòlica de vies paral·leles, com pot ser l'oxidació d'àcids grassos o el metabolisme dels aminoàcids. L'estat pro-inflamatori que té lloc en els pacients amb cirrosi, origina també l'augment de producció d'espècies reactives d'oxigen (ROS) fet que causa disfunció a nivell mitocondrial²³. Aquests canvis es descriuen de manera detallada més endavant.

La **Figura 2** resumeix la història natural juntament amb els mecanismes descrits en la progressió de la cirrosi hepàtica.

Figura 2 – Història natural de la cirrosi hepàtica i mecanismes fisiopatològics implicats.



1.3 Insuficiència hepàtica aguda sobre crònica (ACLF)

1.3.1 Concepte i classificació

Els pacients amb cirrosi hepàtica poden desenvolupar, en el context d'un episodi de descompensació, la fallida d'altres òrgans a més del fetge, com ara fallida respiratòria, cardiocirculatoria, renal o cerebral. Aquest fet s'acompanya d'una elevada mortalitat a curt termini i es coneix com a síndrome d'insuficiència hepàtica aguda sobre crònica (ACLF, de l'anglès *acute-on-chronic liver failure*). Actualment, l'ACLF representa la primera causa de mort en

pacients amb cirrosi descompensada, tot i que la seva prevalença real, les causes que la desencadenen i la possible existència de diferència regionals a nivell mundial no es coneixen³⁸. Els darrers anys s'han proposat múltiples definicions. La *European Association for the Study of the Liver* (EASL) basa la seva definició en l'estudi CANONIC^{39,40}. Aquest es tracta d'un estudi prospectiu realitzat en 12 centres europeus amb més de 1.300 pacients amb cirrosi descompensada en que es va utilitzar una modificació de l'escala *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) per definir la fallida dels diferents òrgans (**Taula 1**). Aquesta escala està formada per diferents dominis (òrgans), cada un dels quals s'estratifica en 1, 2 i 3 punts en funció del valor del paràmetre avaluat. De forma arbitrària i en base a la mortalitat es van establir els punts de tall per a establir la presència de cada fracàs d'òrgan. D'acord al nombre d'òrgans afectats, es van establir 4 grups: no-ACLF, ACLF grau 1, ACLF grau 2 i ACLF grau 3 (**Taula 2**)⁴⁰.

Taula 1 - CLIF-OF score. Les cel·les en gris indiquen la definició de cada fracàs d'òrgan. Adaptat de Jalan R, *et al.*⁴¹

Òrgan o Sistema	1 punt	2 punts	3 punts
Fetge	Bilirubina < 6 mg/dL	Bilirubina 6.0 - 11.9 mg/dL	Bilirubina ≥ 12 mg/dL
Ronyó	Creatinina < 1.5 mg/dL Creatinina 1.5 - 1.9 mg/dL	Creatinina 2.0 - 3.4 mg/dL	Creatinina ≥ 3.5 mg/dL or TSR
Cervell (WH)	Grau 0	Grau 1-2	Grau 3-4
Coagulació	INR < 2.0	INR 2.0 - 2.4	INR ≥ 2.5
Circulatori	PAM ≥ 70 mmHg	PAM < 70 mmHg	Ús de drogues vasoactives
Respiratori	PaO ₂ /FiO ₂ > 300 SpO ₂ /FiO ₂ > 357	PaO ₂ /FiO ₂ 201-300 SpO ₂ /FiO ₂ 215-357	PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 200 SpO ₂ /FiO ₂ ≤ 214

FiO₂, fracció inspirada d'oxigen; INR, ratio internacional normalitzat; PAM, pressió arterial mitja; PaO₂, pressió parcial arterial d'oxigen; SpO₂, saturació d'oxigen mesurada per pulsioxímetre; TSR, teràpia substitutiva renal; WH, West Haven scale.

Taula 2 – Criteris diagnòstics i classificació de l'ACLF.

Categoria	Definició	Mortalitat a 28 dies (%)⁴²
No ACLF	Absència de fracàs d'òrgan Un fracàs d'òrgan diferent al renal amb sCr < 1.5 mg/dL i absència d'EH	4.7
ACLF grau 1	Fracàs d'un òrgan (coagulació, fetge, circulatori o respiratori) amb sCr 1.5 - 1.9 mg/dL i/o EH grau 1-2 Fracàs cerebral amb creatinina 1.5 - 1.9 mg/dL Fracàs renal únic	20
ACLF grau 2	Dos fracassos d'òrgan	30
ACLF grau 3	Tres o més fracassos d'òrgan	80

EH, encefalopatia hepàtica; sCr, creatinina sèrica.

Una altra definició és la proposada per la NACSELD (*North American Consortium for the Study of End Stage Liver Disease*). Aquesta està basada en un estudi prospectiu dut a terme en més de 500 pacients amb cirrosi hospitalitzats⁴³. La definició proposada per la NACSELD valora exclusivament la presència de fracassos d'òrgans extrahepàtics (cardiocirculatori, definit per l'ús de suport vasoactiu; respiratori, definit per la necessitat de ventilació mecànica; renal, que es defineix per l'ús de teràpia substitutiva renal, i cerebral, que inclou els graus III i IV de l'escala West Haven), sense considerar canvis en la funció hepàtica. Es considera la presència d'ACLF quan té lloc, almenys, la presència de 2 fracassos d'òrgan. Aquesta definició ha estat validada posteriorment en un segon estudi prospectiu⁴⁴.

L'altre definició a destacar és la proposada per l'APASL (*Asian Pacific Association for the Study of the Liver*)⁴⁵. Aquesta no només inclou pacients amb cirrosi hepàtica, sinó que també engloba aquells pacients amb malaltia hepàtica crònica no cirròtica. Defineix la presència d'ACLF com el primer episodi de deteriorament de la funció hepàtica degut a un insult hepàtic directe (reactivació de l'hepatitis B, hepatitis alcohòlica, etc.). Aquest deteriorament de la funció es defineix per un augment de la bilirubina > 5 mg/dL o un descens del temps de protrombina <40%, juntament amb

l'aparició d'ascites o encefalopatia en un període màxim de 4 setmanes. La definició no inclou aquells desencadenants extrahepàtics, com la sèpsia o l'hemorràgia digestiva, que són considerats com una conseqüència de la pròpia síndrome. De la mateixa manera no es té en consideració per a la definició la presència dels diferents fracassos extrahepàtics. La **Taula 3** resumeixen les principals definicions i mostra les diferències entre aquestes.

Taula 3 – Característiques de les principals definicions de la síndrome d'insuficiència hepàtica aguda sobre crònica (ACLF). Adaptat de Moreau R, *et al.*⁴⁶.

	European Association for the Study of the Liver - Chronic Liver Failure (EASL-CLIF) Consortium	North American Consortium for the Study of End-stage Liver Disease (NACSELD)	Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) ACLF Research Consortium (AARC)
Tipologia d'article emprat per a desenvolupar la definició	Estudi observacional prospectiu dut a terme en 29 unitats d'hepatologia amb 1.343 pacients	Anàlisi de 507 pacients amb cirrosi descompensada inclosos de manera prospectiva a la base de la NACSELD, provinents de 18 unitats d'hepatologia de Canadà i EUA.	Document de consens amb experts de l'APASL publicat al 2009. Posteriorment revisat al 2014 i 2019 amb dades provinents de pacients (1.402 i 3.300, respectivament).
Pacients inclosos en la definició	Pacients amb cirrosi descompensada, presentin o no antecedents de descompensació.	Pacients amb cirrosi descompensada, presentin o no antecedents de descompensació.	Pacients amb cirrosi compensada, o hepatopatia crònica no cirròtica, que presenten un primer episodi de deteriorament de la funció hepàtica degut a un insult sobre el fetge.
Factors desencadenants	Intrahepàtics i extrahepàtics	Intrahepàtics i extrahepàtics	Intrahepàtics
Fracassos d'òrgan considerats en la definició	Cardiocirculatori (ús de suport vasoactiu), Cerebral (WH III o IV), Coagulació (INR \geq 2.5), Hepàtic (BbT \geq 12 mg/dL), Renal (sCr \geq 2.0 mg/dL o necessitat TSR) i Respiratori (PaO ₂ /FiO ₂ < 200 or SpO ₂ /FiO ₂ < 214, o VM per una altra causa que l'EH)	Cardiocirculatori (ús de suport vasoactiu), Cerebral (WH III o IV), Renal (necessitat TSR) i Respiratori (necessitat VM).	Fracassos relacionats amb la disfunció hepàtica (hepàtic i coagulació). La presència d'encefalopatia hepàtica (fracàs cerebral) pot estar present.
Definició i estratificació de l'ACLF	<ul style="list-style-type: none"> - ACLF grau 1: <ul style="list-style-type: none"> o Fracàs d'un òrgan (coagulació, fetge, circulatori o respiratori) amb sCr 1.5 - 1.9 mg/dL i/o EH grau 1-2. o Fracàs cerebral amb sCr 1.5 - 1.9 mg/dL. o Fracàs renal únic. - ACLF grau 2: dos fracassos d'òrgan. - ACLF grau 3: tres o més fracassos d'òrgan. 	Els pacients es classifiquen en base a la presència de 2, 3 o 4 fracassos d'òrgan.	Insult hepàtic agut que es manifesta com icterícia (BbT \geq 5.0 mg/dL) i coagulopatia (INR \geq 1.5, o TP < 40%) amb l'aparició de manifestacions clíniques com ascites i/o encefalopatia en un període de 4 setmanes. La gravetat s'avalua amb l'escala AARC i es gradua de 1 a 3 en funció de la puntuació.

EH, encefalopatia hepàtica; FiO₂, fracció inspirada d'oxigen; INR, ratio internacional normalitzat; PAM, pressió arterial mitja; PaO₂, pressió parcial arterial d'oxigen; SpO₂, saturació d'oxigen mesurada per pulsioxímetre; TSR, teràpia substitutiva renal; WH, West Haven scale; sCr, creatinina sèrica; BbT, bilirubina total.

Existeixen estudis que han comparat l'ús dels diferents criteris diagnòstics d'ACLF en una mateixa cohort. L'estudi publicat per Wong F, *et al.* va comparar l'ús dels criteris europeus i els del NACSELD en una mateixa cohort de més de 1.000 pacients⁴⁷. D'acord als resultats de l'estudi, la prevalença era superior amb l'ús de la definició de l'EASL-CLIF (45% vs. 22%, respectivament). Això es devia principalment a l'augment en el diagnòstic del fracàs renal, doncs en el cas dels criteris europeus el fracàs renal es defineix per nivells de creatinina superiors a 2.0 mg/dL, mentre que en el cas dels criteris nord-americans requereix de l'ús de teràpia substitutiva renal. Tot i això, cap dels dos sistemes de classificació era superior a l'altre en termes d'establir el pronòstic dels pacients. Un segon estudi, en què es comparava els criteris de la NACSELD i els de l'EASL-CLIF en una cohort americana de pacients en llista de trasplantament (UNOS, *United Network for Organ Sharing*), va observar diferències en termes de prevalença de la síndrome, però també en el pronòstic dels pacients en funció de la classificació utilitzada⁴⁸. Quan s'utilitzaven els criteris europeus d'ACLF, la prevalença de la síndrome en aquesta població era del 21%, mentre que només del 2.8% quan s'utilitzaven els criteris nord-americans. Quan el subgrup de pacients classificats sense ACLF en base a la definició americana i es reclassificaven d'acord als criteris de l'EASL-CLIF en ACLF de 0 a 3, s'observava com la mortalitat augmentava progressivament (1.5%, 10.5%, 43.5% i 86%, respectivament). D'acord a aquests resultats, semblaria que els criteris d'ACLF en base a l'EASL-CLIF, tindrien una millor sensibilitat per identificar la síndrome i predir per tant el pronòstic d'aquests pacients.

Pel que fa a la comparació dels criteris europeus amb els de l'APASL, és necessari recalcar que ambdues definicions identifiquen poblacions amb característiques diferents, doncs els criteris asiàtics inclouen pacients no cirròtics, reconeixent només el primer deteriorament de la funció hepàtica, alhora que no consideren el fracàs dels altres òrgans que no siguin el fetge. Tot i això, existeixen estudis que han comparat ambdues definicions i que corroboren aquestes dades. És el cas d'un estudi dut a terme en una altra cohort americana en que es van comparar ambdós

critèris diagnòstics⁴⁹. D'acord als resultats, la prevalença d'ACLF d'acord als critèris asiàtics era menor en comparació a l'europea. Alhora, el perfil clínic dels pacients era diferent segons el tipus de definició: els pacient amb ACLF segons els critèris APASL tenien nivells de bilirubina superiors [6.5 (4.9 – 9.8) vs 2.0 (1.1 – 4.0) mg/dL, respectivament], mentre que aquells pacients amb ACLF d'acord als critèris EASL, tenien nivells de creatinina més elevats [2.0 (1.6 – 2.8) vs 0.8 (0.7 – 1.1) mg/dL].

Així doncs, l'ús d'una definició o una altra, semblaria identificar poblacions que poden presentar característiques diferents. Tot i això, i en base als resultats disponibles fins al moment, la classificació de l'EASL-CLIF tindria una major capacitat predictiva quan es compara amb les altres definicions.

1.3.2 Epidemiologia i característiques clíniques de l'ACLF

La falta d'una definició universal fa que, com s'ha descrit prèviament, la prevalença, mortalitat i forma de presentació de la síndrome variï en funció dels critèris escollits. Els resultats observats a l'estudi CANONIC van mostrar com aproximadament un 30% de pacients amb cirrosi hepàtica hospitalitzats per una descompensació presentaven ACLF⁴⁰. L'estudi va observar també com el fracàs renal és el més prevalent de tots (56%), seguit dels fracassos relacionats directament amb la funció del fetge (hepàtic i coagulació), sent el respiratori el menys freqüent de tots els fracassos. Com s'ha comentat prèviament, diversos estudis han avaluat l'aplicació dels critèris europeus d'ACLF en cohorts americanes o asiàtiques. D'acord a aquests estudis, la prevalença semblaria diferir lleugerament de les dades inicials de l'estudi CANONIC, sent menor a Nord-Amèrica i a l'Àsia⁴⁹⁻⁵².

Pel que fa als desencadenants, dades provinents de l'estudi CANONIC o l'estudi PREDICT suggereixen que les infeccions bacterianes i el consum d'alcohol serien els principals

desencadenants^{40,53}. Dades similars s'observen en cohorts americanes, on malgrat la prevalença global dels desencadenants semblaria menor, les infeccions i el consum d'alcohol constitueixen també les principals causes d'ACLF^{44,54}. Per contra, estudis duts a terme en cohorts asiàtiques han observat com la reactivació del virus de l'hepatitis B representa una causa freqüent d'ACLF^{52,55}. En aquest sentit, és important destacar l'estudi de Shi Y, *et al*⁵¹. Els autors d'aquest estudi van avaluar l'aplicació dels criteris europeus d'ACLF en una cohort asiàtica de 1.300 pacients hospitalitzats amb cirrosi hepàtica. La prevalença global de la síndrome era similar a la descrita prèviament en altres cohorts (30%), destacant una major freqüència dels casos d'ACLF desencadenats per la reactivació del virus de l'hepatitis B (36%), fet infreqüent en cohorts europees^{40,53}. En aquest mateix estudi, els autors van comparar les característiques de la síndrome en funció del que definien com a desencadenants hepàtics (primoinfecció o reactivació de virus hepatotrops, brots d'hepatitis autoimmune, episodis d'hepatitis alcohòlica o ús de fàrmacs hepatotòxics), i desencadenants extrahepàtics (infeccions bacterianes i hemorràgia digestiva). L'estudi va identificar un perfil de fracassos d'òrgan diferent en funció del tipus de desencadenant, sent més freqüent la presència de fracassos associats amb la disfunció hepàtica (fetge i coagulació) en aquells amb desencadenants hepàtics, mentre que la presència de fracassos extrahepàtics (renal, circulatori, respiratori) era més freqüent en el cas de desencadenants extrahepàtics. Cal afegir que els resultats d'aquest estudi relacionaven el tipus de fracàs d'òrgan i el pronòstic amb el tipus de desencadenant de l'ACLF, sent els pacients amb presentaven desencadenants extrahepàtics els que presentaven major mortalitat a 90 dies i a 1 any.

Aquests estudis posen de manifest l'existència de possibles diferències en la forma de presentació clínica, així com en el pronòstic dels pacients amb ACLF, doncs semblen diferir en base les diferents regions mundials.

1.3.3 Patogènia

Inflamació sistèmica

La hipòtesi actual de la patogènia de l'ACLF proposa que aquest es produeix en el context d'una resposta inflamatòria sistèmica molt accentuada⁵⁶. Com s'ha descrit prèviament, existeixen dades que suggereixen que a mesura que la cirrosi progressa en les seves diferents etapes, té lloc un augment de la inflamació sistèmica que pot contribuir al desenvolupament de complicacions. Existeixen dades des de fa temps que ja suggerien que complicacions com ara les infeccions bacterianes o l'hepatitis alcohòlica, s'associen a l'augment de citocines pro-inflamatòries, com la IL-6, TNF α , LPS o PCR, i que això es correlacionava amb el risc de desenvolupar fracassos d'òrgan extrahepàtics, principalment fracàs renal o cerebral⁵⁷⁻⁶¹. Dades procedents de l'estudi CANONIC han mostrat com els pacients amb ACLF presenten nivells més elevats de PCR, leucòcits i citocines pro-inflamatòries com IL-6 o IL-8 quan es comparen amb pacients amb cirrosi descompensada sense ACLF⁶². Altres marcadors inflamatoris, com ara molècules relacionades amb la quimiotaxi i migració de leucòcits (ICAM1 i VCAM1), s'han associat també amb les fases avançades de la malaltia⁶³, a l'igual que l'augment d'expressió de marcadors d'activació macrofàgica com CD163⁶⁴. Aquest augment de la inflamació sistèmica, semblaria induït per un seguit de desencadenants, com ara les infeccions bacterianes, el consum d'alcohol o l'hemorràgia digestiva, entre d'altres. Aquests episodis serien els detonants per exacerbar la resposta inflamatòria ja present en els pacients amb cirrosi descompensada i desencadenaria el fracàs multiorgànic, o ACLF. Cal destacar, que recentment s'han publicat les dades d'un nou estudi en què s'analitza el curs de pacients amb cirrosi descompensada sense ACLF⁵³. Es tracta d'un estudi prospectiu, amb més de 1.000 pacients, dut a terme en diferents centres europeus, que avalua el curs clínic dels pacients amb descompensació aguda de la cirrosi hepàtica i la seva evolució. Els investigadors van veure com el subgrup de pacients que durant el seguiment desenvolupava ACLF presentava nivells més alts de diferents marcadors inflamatoris, principalment IL-6³⁵.

Disfunció metabòlica

Darrerament s'ha proposat que la presència d'alteracions metabòliques també jugaria un paper clau en el desenvolupament del fracàs d'òrgans.

Existeixen dades prèvies que en pacients sense cirrosi que presenten sèpsia (representa el major exponent del fenomen d'augment de la inflamació sistèmica) té lloc una alteració metabòlica fruit de l'augment en la demanda energètica per part del sistema immune⁶⁵. Això és conseqüència de l'activació de les cèl·lules immunitàries, que comporta l'augment de producció de citocines i l'augment de la replicació cel·lular, que requereix de la mobilització de nutrients (glucosa, aminoàcids, àcids grassos...) des de les diferents fonts d'emmagatzematge a aquestes cèl·lules⁶⁶. En la sèpsia també té lloc l'augment de producció d'espècies reactives d'oxigen (ROS). Aquestes poden provocar l'alteració de la membrana mitocondrial que resulta en la disfunció d'aquest orgànul. Això provoca una disminució de la fosforilació oxidativa i un augment de la glicòlisi aeròbia, així com la inhibició de la beta-oxidació dels àcids grassos, pel que té lloc una menor producció energètica. Per tal de fer front a aquest augment de demanda energètica, es produeix una resposta neurohumoral a través de l'eix hipotalàmic-hipofisari-suprarrenal que condueix a l'activació del sistema nerviós simpàtic que activa la glicogenòlisi, proteòlisi i lipòlisi⁶⁵. En els últims anys, s'han publicat diversos estudis que han avaluat els canvis en el metabolisme en els pacients amb cirrosi hepàtica descompensada, i més concretament, en els pacients amb ACLF⁶⁷⁻⁷⁰. El primer d'ells es tracta d'una anàlisi metabòlica en pacients de l'estudi CANONIC. D'acord amb aquest estudi, els pacients amb ACLF mostren nivells més alts de metabòlits que suggeririen un augment de la glicòlisi i un trastorn en l'oxidació dels lípids a nivell mitocondrial. Aquestes troballes varen ser independents del fet que el desencadenant fos infeccions o no, així com de la presència d'insuficiència renal. A més, el grau d'alteració del metaboloma es correlacionava amb el grau d'inflamació sistèmica, mesurat a través dels nivells plasmàtics de citocines, pel que semblaria que ambdós processos estan relacionats⁶⁷.

Un segon estudi enfocat en els canvis del metabolisme proteic⁶⁹, també dut a terme amb anàlisi de mostres de l'estudi CANONIC, suggereix que en els pacients amb ACLF té lloc una mobilització d'aminoàcids des de la musculatura esquelètica. Aquest augment de disponibilitat d'aminoàcids permet donar resposta a les funcions anabòliques prèviament esmentades del sistema immune.

També s'ha avaluat el perfil lipídic al llarg dels diferents estadis de la malaltia⁶⁸. Els resultats mostren com els pacients amb cirrosi descompensada, i de manera més marcada els pacients amb ACLF, presenten un augment en la relació entre lípids derivats de la família de l'àcid araquidònic (pro-inflamatoris) respecte els derivats de la família de l'àcid eicosapentanoic (antiinflamatoris). D'acord als resultats, els pacients amb ACLF presenten nivells més elevats de mediadors lipídics inflamatoris, com ara leucotriens, prostaglandines i tromboxans. En aquest sentit, es va identificar el leucotriè-E₄ (LTE₄) com un dels que presentava un augment més significatiu al llarg de tots els estadis de la malaltia, i també al comparar-se amb subjectes sans. Es va observar també, com l'augment de LTE₄ es correlacionava amb majors nivells de marcadors de mort cel·lular com la queratina 18 (K18) o de citocines inflamatòries com IL-8. D'altra banda, els pacients amb ACLF mostraven una disminució de mediadors lipídics antiinflamatoris com ara les lipoxines (LX), els nivells de les quals es correlacionaven inversament amb els nivells plasmàtics de IL-8. L'estudi va identificar com el fracàs hepàtic, el fracàs de coagulació i el fracàs circulatori s'associaven a la presència de determinats mediadors lipídics, mentre que els altres fracassos d'òrgan no es correlacionaven amb la presència de canvis en el perfil lipídic.

Aquests canvis anirien en la mateixa línia que els descrits prèviament en pacients amb sèpsia⁶⁵, pel que s'ha proposat que la disfunció metabòlica sigui un altre factor que participi en el fracàs de la resta d'òrgans²³.

Recentment, s'han publicat les dades d'un altre estudi de metabolòmica dut a terme en pacients amb cirrosi descompensada⁷⁰. Aquests formaven part de dues cohorts prospectives diferents: una de pacients ingressats a la unitat d'Hepatologia a l'Hospital Clínic i l'altra de participants provinents de l'estudi LiverHope Safety Trial (EudraCT Number: 2016-004499-23) que tenia com a objectiu avaluar la seguretat en l'ús de la combinació de simvastatina i rifaximina, així com explorar el potencial efecte d'aquest dos tractaments sobre la inflamació sistèmica i la progressió de la malaltia hepàtica. D'acord als resultats, els pacients amb ACLF presentaven un augment de metabòlits que suggeria l'augment de la proteòlisi i la glicòlisi, traduint l'augment dels requeriments energètics que prèviament s'ha descrit. Quan s'avaluava als pacients que varen rebre la combinació del tractament, s'observava una reducció dels metabòlits corresponents a aminoàcids i pèptids, fet que pot correspondre a una reducció en la degradació de proteïnes, que pot estar en relació a una disminució del catabolisme.

1.3.4 Tractament

L'estratègia terapèutica en els pacients amb ACLF està enfocada a diagnosticar i tractar la causa desencadenant, així com proporcionar l'adequat suport d'acord als fracassos d'òrgan presents³⁹. L'ús de diferents escales o indicadors pot ajudar a predir el pronòstic dels pacients amb ACLF, així com establir la futilitat de determinades estratègies⁷¹⁻⁷³. La majoria de les recomanacions en el maneig dels pacients amb ACLF estan basades en la pràctica clínica i en dades d'estudis provinents de pacients crítics sense cirrosi^{74,75}. És important la identificació precoç dels pacients amb ACLF per tal d'estudiar i tractar els possibles desencadenants, així com iniciar les mesures de suport necessàries. Per dur a terme el suport específic dels diferents fracassos d'òrgan, pot ser necessari el trasllat del pacient a una unitat de malalts crítics especialitzada.

En el cas d'aquells pacients que presentin hipotensió, és necessària l'administració de fluids intravenosos per tal d'assegurar una adequada reposició de la volèmia i assegurar la perfusió

tissular. Quan l'administració de fluids no és suficient i el pacient persisteix amb hipotensió és necessari l'ús de fàrmacs vasoactius, preferiblement noradrenalina⁷⁵. Els pacients que presenten fracàs renal han de suspendre el tractament diürètic i iniciar expansió amb albúmina, d'acord a les recomanacions actuals⁷⁶. Alhora cal avaluar la presència de potencials desencadenants, com ara l'ús de fàrmacs nefrotòxics o la presència de xoc hemodinàmica. Un cop descartades aquestes causes, i en absència de resposta a l'expansió de la volèmia, cal valorar la presència de síndrome hepatorenal i iniciar tractament amb vasoconstrictors, preferiblement terlipresina, i albúmina²⁷. La resposta al tractament amb terlipresina depèn, entre d'altres, del nombre de fracassos d'òrgan presents, sent menor quan major és el grau d'ACLF^{77,78}. En el cas dels pacients que presentin EH, és necessari iniciar tractament amb lactulosa així com l'eliminació dels possibles factors desencadenants⁷⁹. En cas que tingui lloc una disminució del nivell de consciència significatiu, és necessari la intubació orotraqueal per tal de protegir la via aèria⁷⁵. Pel que fa al maneig dels diferents desencadenants, és necessari conèixer l'epidemiologia local, per tal d'avaluar les potencials causes que hagin originat l'ACLF. Com s'ha comentat prèviament, les infeccions bacterianes són un dels principals desencadenants d'ACLF. És necessari l'obtenció de cultius (sang, orina, ascites, així com qualsevol altre focus sospitós) així com l'inici precoç de tractament antibiòtic^{80,81}. L'elecció de l'antibiòtic ha de basar-se en la gravetat del pacient, així com en l'epidemiologia local i la presència de factors de risc per a l'existència de multi-resistències¹⁷. La presència d'altres desencadenants, com ara l'hemorràgia digestiva variceal, l'hepatitis alcohòlica o la reactivació del VHB requereixen del maneig específic d'acord a les guies clíniques^{39,82,83}.

Malgrat la identificació precoç dels pacients amb ACLF, així com el de la causa desencadenant i el seu tractament, la mortalitat dels pacients amb ACLF segueix sent elevada. S'han proposat diverses estratègies enfocades a modular la resposta inflamatòria. Entre elles destaca l'ús de sistemes de suport bioartificial, com l'ELAD o el MARS, l'ús de recanvis plasmàtics o el tractament

amb cèl·lules mesenquimals⁷⁵. Fins al moment, cap d'aquestes tècniques ha demostrat augmentar la supervivència⁸⁴⁻⁸⁶, pel que el seu ús es troba actualment limitat a l'àmbit dels assajos clínics.

En els darrers anys, s'ha avaluat també l'ús del trasplantament hepàtic en pacients amb ACLF⁸⁷⁻⁸⁹. Les dades actuals, provinent d'estudis retrospectius duts a terme en grans cohorts de pacients, suggeririen que els pacients amb ACLF presentarien supervivències a l'any del trasplantament properes al 80%. La presència d'infecció no controlada, l'existència de fracàs respiratori, o la progressió de l'ACLF fins a grau 3 previ al trasplantament, s'associen a un pitjor pronòstic⁸⁸. Actualment, la indicació del trasplantament hepàtic en pacients amb ACLF està sota revisió amb el desenvolupament de nous estudis prospectius, per tal d'avaluar aquells factors que condicionen pitjor pronòstic post-trasplantament, alhora que establir noves estratègies de prioritització per aquests pacients⁷³.

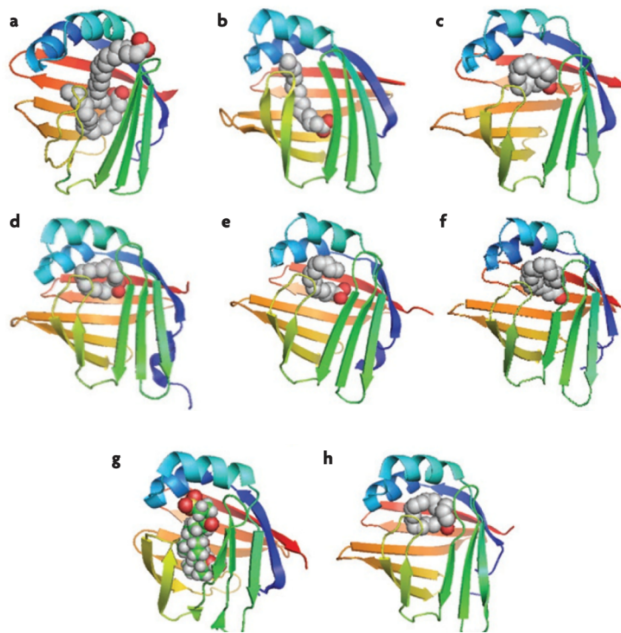
1.4 Liver Fatty-Acid Binding Protein

Les *fatty-acid binding proteins* (FABPs) són un grup de proteïnes intracel·lulars que participen en el transport i metabolisme lipídic⁹⁰. Existeixen fins a 9 membres de la família de les FABPs, que es classifiquen en funció del principal òrgan en el que s'expressen: *liver* FABP (L-FABP), *intestinal* FABP (I-FABP), *heart* FABP (H-FABP), *adypocyte* FABP (A-FABP), *epidermal* FABP (E-FABP), *ileal* FABP (II-FABP), *brain* FABP (B-FABP), *myelin* FABP (M-FABP) i *testis* FABP (T-FABP)^{90,91}. Cal remarcar que cap FABP és específica d'un únic teixit, així com que un mateix teixit pot expressar diferents tipus de FABP.

1.4.1 Estructura i funcions de les fatty acid-binding proteins

Les FABPs comparteixen la mateixa estructura tridimensional: estan formades per deu cadenes antiparal·leles ortogonals que conformen una estructura β -barril, amb la regió d'unió als àcids grassos a l'interior del barril β (Figura 4).

Figura 4. – Estructura tridimensional de les FABPs. (a) L-FABP, (b) H-FABP, (c) A-FABP, (d) E-FABP, (f) M-FABP, (g) II-FABP, (h) B-FABP. Reproduït de Hotamisligil GS, *et al.*⁹⁰.

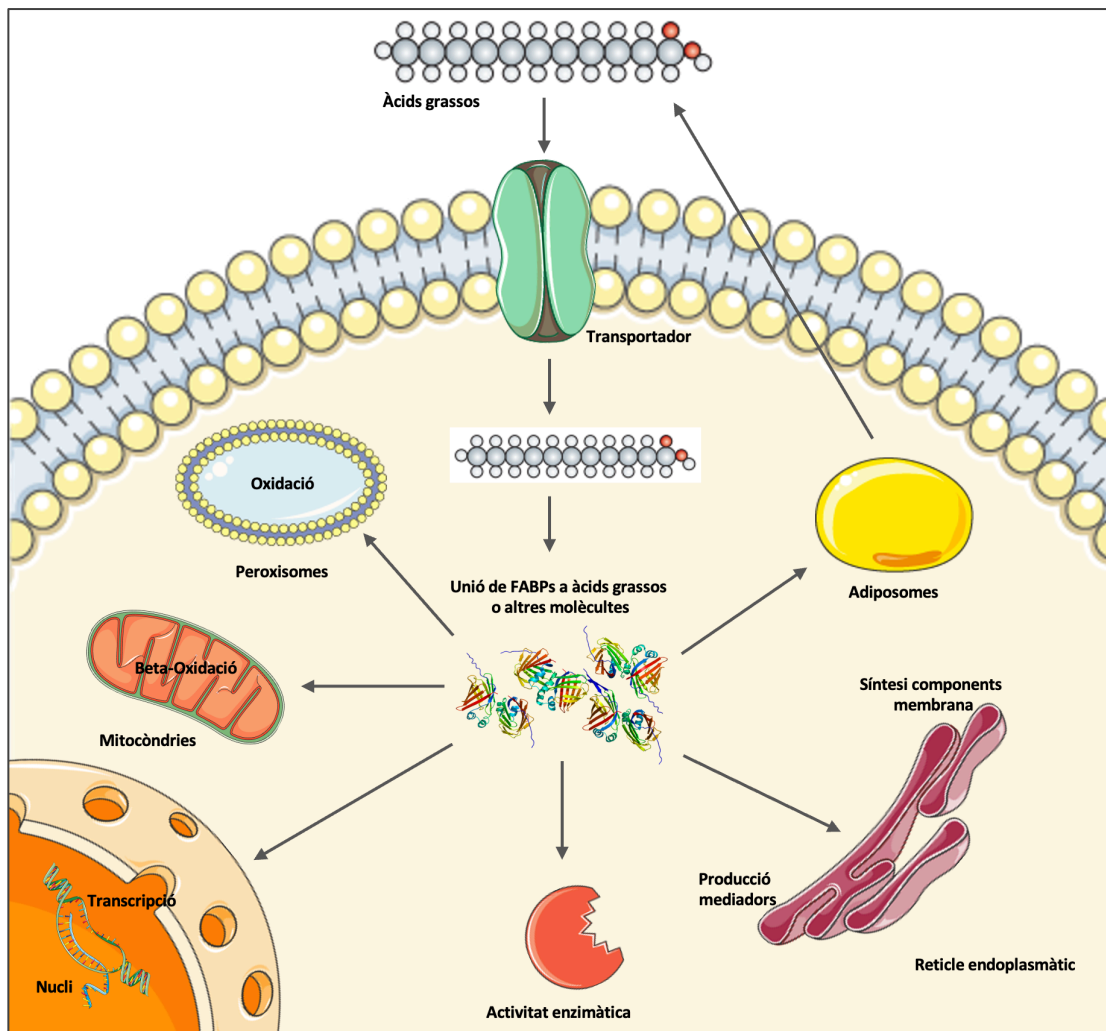


El grau d'expressió de les FABPs en un determinat teixit està relacionat amb la seva capacitat per metabolitzar lípids. És el cas dels hepatòcits, adipòcits o cardiomiòcits, on les FABPs representen entre l'1% i el 5% de les proteïnes del citoplasma, donada l'alta concentració d'àcids grassos que presenten aquestes cèl·lules⁹².

S'han descrit múltiples funcions per les FABPs, totes elles relacionades amb el transport lipídic als diferents compartiments cel·lulars. Els àcids grassos poden ser transportats per les FABPs a vacuoles lipídiques de citoplasma cel·lular, per tal d'emmagatzemar-los. També poden transportar els àcids grassos al reticle endoplasmàtic per produir components estructurals de la

cèl·lula com ara la membrana cel·lular, o bé a les mitocòndries on hi té lloc la beta-oxidació⁹⁰. S'ha descrit també com les FABPs poden entrar al nucli cel·lular per tal d'activar factors de transcripció relacionats amb vies metabòliques i de replicació cel·lular^{90,93}. Per últim cal destacar com les FABPs estan també involucrades en la conversió d'àcids grassos a eicosanoides així com l'estabilització dels leucotriens, pel que semblaria que tenen també propietats antioxidants⁹⁴. La **Figura 5** resumeix les diferents funcions que desenvolupen les FABPs⁹¹.

Figura 5 – Funcions de les FABPs. Adaptat de Furuashi M, *et al.*⁹¹.



1.4.2 Liver-fatty acid-binding protein

La *liver fatty-acid binding protein* (L-FABP), també anomenada FABP1, està majoritàriament present al citoplasma dels hepatòcits, representant fins al 5% de les proteïnes citoplasmàtiques en aquestes cèl·lules⁹⁵. També s'ha descrit la seva presència a les cèl·lules dels túbuls renals, i en altres òrgans, com budell prim, pàncrees o pulmons. La seva expressió està regulada per diferents promotors, destacant entre ells els elements de resposta a esterols, o el factor hepàtic nuclear. És important destacar que s'ha descrit que el tractament amb fàrmacs hipolipemians com ara les estatines i els fibrats, augmenta els nivells d'expressió de L-FABP a nivell hepàtic⁹². A diferència de la resta de proteïnes de la seva família, la L-FABP té la particularitat de disposar de dos llocs d'unió a molècules. A més d'unir-se a àcids grassos, la L-FABP pot transportar, entre d'altres, molècules d'acil-coenzim A o eicosanoides, lisofosfolípids, a més de poder captar potencials molècules citotòxiques com el grup hemo^{90,96}. La L-FABP alhora interactua amb els *peroxisome proliferator-activated receptors* (PPAR), que indueix la transcripció de diferents gens relacionats amb la diferenciació cel·lular, així com també gens involucrats en el metabolisme de la glucosa i d'àcids grassos⁹¹⁻⁹³.

Com s'ha comentat prèviament, la L-FABP s'expressa també a nivell renal, concretament a les cèl·lules tubulars⁹⁰. Per aquest motiu, múltiples estudis han avaluat el paper de L-FABP com a marcador de lesió renal en diferents contextos, com ara la cardiopatia isquèmica, la nefropatia induïda per contrast o la sèpsia, i també en la cirrosi hepàtica⁹⁷⁻¹⁰⁰. Més enllà de representar un marcador de dany tubular, existeix evidència que els nivells de L-FABP poden associar-se també amb la presència de malaltia hepàtica. Els nivells de L-FABP s'han correlacionat amb el pronòstic dels pacients amb insuficiència hepàtica aguda per paracetamol (IHAP)¹⁰¹. En aquest estudi realitzat en gairebé 200 pacients amb IHAP van observar com aquells que presentaven valors en plasma més alts de L-FABP tenien un major risc de mortalitat a 21 dies. A més, L-FABP millorava

la capacitat de dos dels índexs utilitzats per predir el pronòstic en aquests pacients, com són els criteris del *King's College* i els criteris de *Acute Liver Failure Study Group prognostic index*.

Altres estudis han avaluat la correlació entre els nivells de L-FABP amb paràmetres de funció hepàtica com l'albumina en pacients amb malaltia hepàtica crònica¹⁰². També s'ha observat com la presència de malaltia hepàtica per MAFLD o hepatitis C, s'associa a nivells més elevats de L-FABP en plasma^{103,104}. En el cas de pacients amb cirrosi, s'ha observat com els nivells plasmàtics i urinaris de L-FABP estan més elevats en comparació a individus sans^{100,102}. No només això, sinó que nivells més elevats de L-FABP semblarien correlacionar amb la presència d'algunes complicacions de la cirrosi, com ara l'encefalopatia hepàtica, l'ascites o les infeccions. Finalment, els nivells de L-FABP també s'han avaluat en el context de la cirurgia hepàtica, observant que aquests augmenten com a resultat de diferents maniobres com ara la quantitat de mobilització hepàtica, o la lligadura de la vena porta^{105,106}.

Tot i que la informació al respecte és escassa, d'acord a les dades actuals, en el cas de pacients amb cirrosi la L-FABP urinària està elevada en aquells amb ACLF i es podria proporcionar informació pronòstica¹⁰⁰.

2. JUSTIFICACIÓ I HIPÒTESI

La cirrosi hepàtica representa la fase terminal de les malalties hepàtiques caracteritzades per inflamació hepàtica crònica. En l'actualitat la cirrosi hepàtica és una causa freqüent de morbiditat i mortalitat a nivell mundial, sent el consum excessiu d'alcohol, la malaltia per fetge gras no alcohòlic i les hepatitis virals les principals causes de la malaltia. Els pacients amb cirrosi evolucionen d'una fase asimptomàtica a una simptomàtica, presentant episodis recurrents de descompensació que obliguen a freqüents reingressos, deteriorenen la qualitat de vida dels pacients i, finalment, en absència d'un trasplantament, causen la seva mort.

La principal causa de mortalitat actual en pacients amb cirrosi hepàtica és la insuficiència hepàtica aguda sobre crònica (ACLF). Es tracta d'una síndrome complexa caracteritzada pel fracàs òrgans, sigui el fetge o altres òrgans en pacients amb una cirrosi descompensada i que s'associa a una mortalitat molt elevada a curt termini. Actualment es desconeix l'impacte exacte de l'ACLF a nivell mundial, així com si existeixen diferències regionals en termes de prevalença o factors desencadenants.

La inflamació sistèmica i l'alteració metabòlica juguen un paper clau en la progressió de la malaltia i en el desenvolupament d'ACLF. La *liver fatty-acid binding protein* (LFABP), és una proteïna de síntesi hepàtica implicada en el metabolisme lipídic que s'ha observat augmentada en diferents contextos de lesió hepàtica.

Les hipòtesis d'aquesta Tesi Doctoral són:

- La ACLF és una síndrome molt prevalent a nivell mundial i s'associa a una elevada mortalitat a curt termini.
- Existeixen diferències regionals pel que fa a causes desencadenants de l'ACLF, així com diferències pel que fa a perfils clínics i supervivència en les diferents àrees geogràfiques mundials.
- Els pacients en fases més avançades de la malaltia presenten nivells de LFABP urinària elevats.
- L'augment de LFABP urinària s'associa a una menor supervivència en els pacients amb cirrosi hepàtica.
- Alhora, la LFABP urinària elevada prediu el risc de desenvolupar ACLF en els pacients amb cirrosi descompensada.

3. OBJECTIUS

L'objectiu global d'aquesta Tesi Doctoral és ampliar el coneixement pel que fa a l'impacte de l'ACLF a nivell mundial, alhora que avaluar la LFABP com a marcador pronòstic i de desenvolupament d'ACLF en pacients amb cirrosi. Per assolir aquests objectius s'han desenvolupat dos estudis:

Estudi 1: Global burden of disease: acute-on-chronic liver failure, a systematic review and meta-analysis.

Objectiu general:

- Descriure la prevalença d'ACLF d'acord a la definició de l'EASL-CLIF a nivell mundial i avaluar les possibles diferències existents entre regions.

Objectius específics:

- Analitzar la prevalença dels diferents fracassos d'òrgan en pacients amb ACLF a nivell mundial.
- Estudiar l'existència de diferències entre regions pel que fa a factors desencadenants de l'ACLF.
- Definir i avaluar la mortalitat per ACLF a nivell global i establir les possibles diferències segons les àrees geogràfiques.
- Analitzar si les característiques clíniques regionals descrites s'associen a diferències pel que fa a la mortalitat.

Estudi 2: Urinary L-FABP is a promising prognostic biomarker of ACLF and mortality in patients with decompensated cirrhosis

Objectiu general:

- Avaluar L-FABP com a biomarcador pronòstic en pacients amb cirrosi hepàtica descompensada.

Objectius específics:

- Investigar el paper de LFABP urinari com a marcador de progressió de la malaltia.
- Analitzar si LFABP urinari és un bon biomarcador per predir la supervivència a curt termini dels pacients amb cirrosi descompensada.
- Estudiar si els nivells de LFABP es correlacionen amb la presència dels diferents fracassos d'òrgan.
- Avaluar si LFABP prediu l'aparició de complicacions de la cirrosi hepàtica, principalment el desenvolupament d'ACLF.

4. RESULTATS

ESTUDI 1

GLOBAL BURDEN OF DISEASE: ACUTE-ON-CHRONIC LIVER FAILURE, A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS.

Gabriel Mezzano[#], **Adria Juanola**[#], Andres Cardenas, Esteban Mezey, James P Hamilton,
Elisa Pose, Isabel Graupera, Pere Ginès, Elsa Solà, Ruben Hernaez

[#] Comparteixen co-autoria.

Gut. 2022 Jan;71(1):148-155.

Original research

Global burden of disease: acute-on-chronic liver failure, a systematic review and meta-analysis

Gabriel Mezzano,^{1,2} Adria Juanola,^{1,3,4} Andres Cardenas,^{3,4,5} Esteban Mezey,⁶ James P Hamilton,⁶ Elisa Pose,^{1,3,4} Isabel Graupera,^{1,3,4,7} Pere Ginès ,^{1,3,4,7} Elsa Solà,^{1,3,4,7} Ruben Hernaez ^{8,9,10}

► Additional material is published online only. To view please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322161>).

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to

Dr Ruben Hernaez, Gastroenterology and Hepatology, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA; ruben.hernaez@bcm.edu

GM and AJ contributed equally.

ES and RH are joint senior authors.

Received 10 June 2020
Revised 22 December 2020
Accepted 23 December 2020
Published Online First
12 January 2021



► <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2020-323973>



© Author(s) (or their employer(s)) 2022. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

To cite: Mezzano G, Juanola A, Cardenas A, *et al.* *Gut* 2022;**71**:148–155.

ABSTRACT

Background and aims Acute-on-chronic liver failure (ACLF) is characterised by acute decompensation of cirrhosis associated with organ failures. We systematically evaluated the geographical variations of ACLF across the world in terms of prevalence, mortality, aetiology of chronic liver disease (CLD), triggers and organ failures.

Methods We searched EMBASE and PubMed from 3/1/2013 to 7/3/2020 using the ACLF-EASL-CLIF (European Association for the Study of the Liver-Chronic Liver Failure) criteria. Two investigators independently conducted the abstract selection/abstraction of the aetiology of CLD, triggers, organ failures and prevalence/mortality by presence/grade of ACLF. We grouped countries into Europe, East/South Asia and North/South America. We calculated the pooled proportions, evaluated the methodological quality using the Newcastle-Ottawa Scale and statistical heterogeneity, and performed sensitivity analyses.

Results We identified 2369 studies; 30 cohort studies met our inclusion criteria (43 206 patients with ACLF and 140 835 without ACLF). The global prevalence of ACLF among patients admitted with decompensated cirrhosis was 35% (95% CI 33% to 38%), highest in South Asia at 65%. The global 90-day mortality was 58% (95% CI 51% to 64%), highest in South America at 73%. Alcohol was the most frequently reported aetiology of underlying CLD (45%, 95% CI 41 to 50). Infection was the most frequent trigger (35%) and kidney dysfunction the most common organ failure (49%). Sensitivity analyses showed regional estimates grossly unchanged for high-quality studies. Type of design, country health index, underlying CLD and triggers explained the variation in estimates.

Conclusions The global prevalence and mortality of ACLF are high. Region-specific variations could be explained by the type of triggers/aetiology of CLD or grade. Health systems will need to tailor early recognition and treatment of ACLF based on region-specific data.

INTRODUCTION

Cirrhosis represents the end stage of chronic liver diseases (CLD) and is one of the top leading causes of death worldwide.^{1,2} Traditionally, cirrhosis is classified as compensated and decompensated. The progression of decompensated cirrhosis is characterised by the development of recurrent complications of the disease leading to a significant impairment in short-term prognosis (median

Significance of this study

What is already known on this subject?

- Acute-on-chronic liver failure (ACLF), a syndrome characterised by extrahepatic organ failure, is associated with high short-term mortality.
- The definition most consistently used to define ACLF is derived from the CANONIC (CLIF Acute-on-Chronic Liver Failure in Cirrhosis) study, but there are no global data on ACLF burden of disease.

What are the new findings?

- Using a uniform definition, we found globally that about 4 in 10 patients admitted with decompensated cirrhosis have ACLF and 6 in 10 patients died within 90 days.
- Alcohol was the most common underlying liver disease and infection the most common trigger.
- Some of the region-specific parameters differed due to underlying organ failure or triggers.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ACLF burden is high, and society guidelines should provide up-to-date recommendations on early identification and management of ACLF based on region-specific data.

survival 3–5 years).^{1,3} In some cases, acute decompensation is associated with extrahepatic organ failure(s) (OFs), which markedly increases short-term mortality. This entity is defined as acute-on-chronic liver failure (ACLF).^{4,5}

ACLF is currently recognised as a significant disease burden in the setting of hospitalised patients with cirrhosis. This syndrome has been widely studied by different societies in order to define and understand the outcomes. However, to date, no homogeneous definition for this syndrome has been established and up to 13 definitions are proposed.⁴ The first definition was provided by the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) in 2009⁶ and updated in 2014 and 2019.^{7,8} More recently, two prospective studies aimed at establishing a definition for ACLF in the West. One was conducted by the North American Consortium for the Study of End-Stage Liver

Disease (NASCELD) and included only patients with cirrhosis and bacterial infections initially, to later have both infected and non-infected patients.^{9,10} Finally, the European Association for the Study of the Liver-Chronic Liver Failure (EASL-CLIF) Consortium performed a study that included all consecutive patients with cirrhosis admitted for acute decompensation of the disease (CLIF-ACLF CANONIC (CLIF Acute-on-Chronic Liver Failure in Cirrhosis) study).¹¹ To date, this is the largest prospective and well-characterised cohort aimed at establishing a definition for ACLF: an acute decompensation of cirrhosis associated with other extrahepatic OFs and high short-term mortality. OFs were defined according to a modification of the Sequential Organ Failure Assessment score.¹¹ Since then, multiple studies around the world have validated these findings.

Major differences between definitions rely on the stage and aetiology of underlying CLD triggers leading to ACLF and the type and definition of OF considered. Overall, ACLF is a highly prevalent problem in hospitalised patients with cirrhosis and carries high short-term mortality (40%–60% in 90 days).⁴ According to recent studies, the prevalence of ACLF is estimated between 20% and 35% of hospitalised patients with cirrhosis.⁴ Nonetheless, the lack of a universally accepted definition makes it difficult to predict the prevalence and outcomes of ACLF worldwide.

Global data on the prevalence and mortality of ACLF are lacking. It is also unknown whether there are certain geographical variations in the prevalence and mortality across the world and if differences in underlying disease aetiologies and precipitating factors may impact ACLF outcomes. Therefore, we aimed to systematically evaluate and review the global burden of ACLF, based on the EASL-CLIF definition.

METHODS

Protocol and databases

We developed this work following the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses guidelines.¹² We searched EMBASE and PubMed from 1 March 2013/, when the CANONIC study was available online, to 3 July 2020 (online supplemental table 1). Two investigators performed the selection of articles and the data abstraction (GM and AJ) and other investigators solved the disagreements (ES and RH) using the Covidence software.¹³ The software provides several steps: ‘title and abstract screening’, where we scanned the papers to be included; followed by ‘full text review’, where the software allows the inclusion or exclusion of the papers and only at this stage the software allows marking the reasons for the exclusion criteria; and the final stage is ‘extraction’, which is presented here.

Inclusion/exclusion criteria

We included only cohort studies (prospective or retrospective) that defined ACLF according to the EASL-CLIF definition and provided at least 28-day or 90-day follow-up data to calculate the prevalence and/or mortality at 28 and/or 90 days. Data from studies that included more than one definition (ie, EASL-CLIF and APASL) were collected, but only the ACLF definition by the EASL-CLIF group was used because the aim of this study was to use a uniform definition across studies rather than comparing two or more definitions. For papers reporting data from the same cohort (eg, CANONIC study), we used the largest cohort. We excluded abstracts presented in scientific meetings due to incomplete data for quantitative analysis. We further excluded papers whose population was only a single type of underlying CLD (eg, hepatitis B or alcohol cirrhosis only) or a single type

of trigger (eg, acute flare of hepatitis B, infection, alcoholic hepatitis), so the results were generalisable to the general ACLF population. Finally, we did not include letters, reviews, editorials, case-control studies and/or experimental/in vitro studies.

Variable definitions

ACLF and OF definitions were based on the EASL-CLIF criteria¹¹ (online supplemental table 2). ACLF grade was defined as the presence of one (ACLF-1), two (ACLF-2) or three or more (ACLF-3) OFs. For each study, we extracted the prevalence and mortality by presence and grade of ACLF, and OFs in ACLF only. We also extracted aggregate data for both ACLF and non-ACLF of underlying CLD dichotomised in the most common reported groups (alcohol or viral). Precipitating factors, henceforth triggers, were classified as alcohol, viral, infections, GI bleeding (GIB) or others as defined by the authors; we further classified them as hepatic (alcohol or viral) or extrahepatic (GIB or infection).¹⁴ The prevalence and overall 90-day (or 28-day when available) mortality data were computed by dividing the number of ACLF events or deaths within the ACLF divided by the number of total participants or patients with ACLF, respectively.

Statistical methods

To estimate worldwide data, we divided the studies into five regions: Europe, East and South Asia, and North and South America. Africa and Australia were not included because there were no studies from these continents meeting our inclusion criteria at the completion of this review. We calculated the pooled proportions and 95% CI using the STATA 12.0 command *metaprop*, which allows computation of the CI, continuity correction and Freeman-Tukey double arcsine transformation.¹⁵ We used the random method and quantified statistical heterogeneity by I^2 test or Cochran’s Q test. To explain statistical heterogeneity, we performed several stratified analyses based on methodologically and clinically relevant factors. We used the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) to determine the methodological quality of non-randomised studies concerning its design and content, as it has been used extensively in systematic reviews. We adapted the NOS (0 lowest quality to 8 highest quality), and two reviewers cross-validated each scoring to determine the quality of the study. By consensus, we determined a score of 5 or greater as an indicator of a good methodological study¹⁶ (online supplemental table 3).

We used the universal health coverage (UHC) index as a surrogate of a country’s health system, ranging from 0 to 100. The UHC is the health services the country’s citizens would receive without suffering financial hardship¹⁷; for example, most Western countries would have a value ≥ 77 compared with most African countries which would have ≤ 45 .¹⁷

Given that the UHC for the countries included in this study was highly skewed towards 80 (maximum score), we compared the lowest UHC decile (≤ 65) against UHC ≥ 80 . We further divided the studies into retrospective or prospective studies. Finally, to understand whether the proportion of aetiologies/triggers had any major change in the prevalence and mortality estimates between regions, we examined the p values of the regression coefficients using the pooled proportion as the dependent variable and a variable indicator of each region and trigger or CLD as the independent variables. Using this meta-regression technique, a region-specific p value less than 0.05 adjusted for multiple comparisons was considered statistically significant, suggesting the region’s prevalence/mortality estimates were influenced by the aetiology or trigger; thus, part of the region

variation could be explained by the aetiology or trigger, respectively. Finally, the presence of small-study effects was assessed with Egger's test, with *p* value less than 0.05 being the cut-off to suggest the presence of publication bias,¹⁸ and funnel plot asymmetry was visualised. Patients or the public were not involved in the design, or conduct, or reporting or dissemination plans of our research.

RESULTS

We identified 2369 unique references, of which 30 cohort studies met our inclusion criteria, resulting in 43 206 patients with ACLF and 140 835 without ACLF^{11 14 19–46} (table 1, online supplemental figure 1). Twenty-seven studies provided data on the prevalence and 90-day mortality estimates (18 prospective cohort studies), 23 studies for 28-day mortality (13 prospective) and 14 for ACLF grade analysis (8 prospective).

Most of the studies had a mixed population of underlying aetiologies (alcohol, viral or both), with alcohol being the most frequent underlying aetiology (45%, 95% CI 41% to 50%). Bacterial infections were the most frequent trigger leading to ACLF, with a worldwide prevalence of 35% (95% CI 30% to 41%). The frequency of different OFs was variable among different regions; overall, kidney dysfunction was the most frequent OF (49%, 95% CI 43% to 55%) and respiratory failure the least common (11%, 95% CI 8% to 12%). The UHC ranged from 56 to 80; by region, the median UHC index was 56 in South Asia, 75.6 in Europe, 76 in East Asia, 77 in South America and 80 in North America. The NOS was ≥ 5 in 29 studies (72.5%), without significant variations between regions.

Prevalence of overall ACLF and grades

Overall data

The global prevalence of ACLF in patients admitted with cirrhosis in published studies was 35% (95% CI 33% to 38%), with increasing frequency from East Asia (15%, 95% CI 13% to 18%) to South Asia (65%, 95% CI 47% to 84%) (figure 1).

ACLF-1 was the most frequent form of ACLF (44%, 95% CI 41% to 47%) worldwide, followed by ACLF-2 and ACLF-3 (32%, 95% CI 28% to 35% and 21%, 95% CI 27% to 24%, respectively). The patterns of grades also varied by region. Specifically, ACLF-1 was the most common in the Americas and Europe, ACLF-2 the most common in East Asia and ACLF-3 in South Asia (online supplemental figure 2).

Prevalence of underlying disease aetiology, triggers and OFs

Worldwide, alcohol was more common than viral hepatitis as the reported underlying CLD in ACLF and non-ACLF (45%, 95% CI 41% to 50%) (figure 2A).

Globally, bacterial infections (35%, 95% CI 30% to 41%) represent the most frequent trigger, followed by GIB (22, 95% CI 18% to 27%) and alcohol (19%, 95% CI 13% to 25%). By region, Asia had the highest prevalence of viral triggers (South Asia: 12%, 95% CI 3% to 21%; East Asia: 10%, 95% CI 2% to 19%). Alcohol was more frequent in East Asia and North America (East Asia: 30%, 95% CI 1% to 58%; North America, 29%, 95% CI 28% to 29%), infection in South Asia and Europe (South Asia: 47%, 95% CI 36 to 57; Europe: 47%, 95% CI 31 to 64), and GIB in South America (33%, 95% CI 15% to 51%). Therefore, extrahepatic triggers were globally the most frequently reported (56%, 95% CI 45% to 67%), but at the regional level hepatic triggers were more frequent in East and South Asia (figure 2B).

Kidney failure represented the most common OF worldwide and was the most frequent by region, except for East Asia (44%, 95% CI 22% to 66%). In this regard, in general, Asia showed the highest frequencies of liver and coagulation failures of all regions. Respiratory failure represented the least common OF worldwide (figure 3).

90-day mortality of overall ACLF and grades

The global 90-day mortality for patients with ACLF was 58% (95% CI 55% to 61%) compared with only 14% (95% CI 11% to 18%) in patients without ACLF. The highest mortality rate was reported in South America (73%, 95% CI 66% to 81%), followed by South Asia (68%, 95% CI 60% to 76%). In contrast, North America was the region with the lowest mortality (41%, 95% CI 40% to 41%) (figure 4). Mortality increased gradually with increasing number of OFs: ACLF-1 (32%, 95% CI 29% to 35%), ACLF-2 (55%, 95% CI 50% to 60%) and ACLF-3 (80%, 95% CI 75% to 85%) (online supplemental figure 3). By grade, East Asia had the lowest 90-day ACLF-1 mortality estimate (23%, 95% CI 17% to 29%) and North America had the lowest ACLF-2 and ACLF-3 mortality estimates (ACLF-2: 40%, 95% CI 40% to 41%; ACLF-3: 68%, 95% CI 67% to 69%) (online supplemental figure 3).

28-day mortality overall and by grade

Twenty-three studies provided data to estimate 28-day mortality (12 611 deaths in 182 721 patients). The worldwide 28-day mortality rate was 45% (95% CI 41% to 48%). The results across subcontinents showed the lowest 28-day mortality in North America (28%, 95% CI 28% to 29%) and the highest in South America (63%, 95% CI 54% to 71%). By ACLF grade, the 28-day mortality was 19% (95% CI 17% to 22%), 38% (95% CI 33% to 42%) and 72% (95% CI 66% to 79%) in ACLF-1, ACLF-2 and ACLF-3, respectively. We found some differences in mortality estimated by ACLF grade and subcontinent. South America was the area with the highest mortality in ACLF-1 (53%, 95% CI 32% to 73%); in contrast, North America showed the lowest 28-day mortality in ACLF-2 and ACLF-3 (28%, 95% CI 28% to 29%, and 59%, 95% CI 58% to 60%, respectively) (online supplemental figure 4).

Sensitivity analysis

We found statistical heterogeneity in prevalence and mortality estimates, as determined by the I^2 : for example, $I^2=98.7\%$ and $I^2=99.2\%$ for prevalence and mortality data, respectively. Thus, to explain statistical heterogeneity, we conducted several sensitivity analyses to study the effect of different methodological and clinical factors on prevalence and mortality estimates. First, high-quality methodological studies defined by NOS ≥ 5 provided similar global prevalence and 90-day mortality estimates for the presence and ACLF grade compared with the main findings. Second, the OF definitions were consistent across studies (online supplemental table 4), and 17 of the 30 studies provided evidence of less than 15% loss of follow-up (online supplemental table 5). Third, the design could play a role as prospective cohorts provided higher ACLF prevalence than retrospective cohorts.

In contrast, mortality estimates were slightly lower for retrospective studies than prospective. Countries with the lowest UHC decile had higher prevalence overall and of grades 2 and 3; their mortality estimates were also higher than the average (online supplemental tables 6 and 7). Finally, using meta-regression and adjusting for different underlying aetiologies or triggers,

Table 1 Evidence table describing the characteristics of the 30 studies included in the analysis

Authors	Country	Design	Setting (not ICU/ICU/both/NR)	Non-ACLF (n)	ACLF (n)	Non-ACLF deaths (n)	ACLF deaths (n)	Summary numbers of underlying CLD (OH/viral/OH+viral/other/unknown)	Summary of triggers (OH/viral/infection/GIB/other/unknown)	UHC	Newcastle-Ottawa Scale score
Europe											
Moreau <i>et al</i> ^{11*}	Europe	Prospective	NR	928	415	130	212	60.3/13/9.3/22.4/NA	24.5/-/32.6/13.2/8.3/41.6	74.2	8
McPhail <i>et al</i> ^{19†}	UK	Prospective	NR	43	37	3	15	-	-	80	6
Barosa <i>et al</i> ^{20†}	Portugal	Retrospective	Not ICU	128	49	26	29	56/10.4/22.9/-/-	37.5/-/64.6/22.9/-/-	80	7
Alexopoulou <i>et al</i> ^{21†}	Greece	Prospective	Not ICU	104	78	32	57	56.4/21.8/-/21.8/-	-	70	7
Huelin <i>et al</i> ^{22*}	Spain and Italy	Prospective	Both	287	197	34	102	-	-	78.5	7
Antunes <i>et al</i> ^{23†}	Portugal	Retrospective	NR	577	202	179	127	-	27.7/-/64.4/18.8/3.9/20.8	80	7
Piano <i>et al</i> ^{24*}	Italy	Prospective	Not ICU	348	118	31	68	34/58/-/8/-	-	82	7
Blasi <i>et al</i> ^{25†}	Spain	Prospective	NR	24	36	1	20	72/19/-/9/-	31/-/36/22/-/-	77	5
Perdigoto <i>et al</i> ^{26†}	Portugal	Prospective	Both	79	39	6	25	-	30.7/-/74.4/-/11.8	80	7
Ferreira Cardoso <i>et al</i> ^{27†}	Portugal	Retrospective	Both	68	38	20	32	89.5/23.7/-/1/-	50/-/39.6/-/1/-	80	8
Mani <i>et al</i> ^{28†}	Greece	Prospective	Not ICU	86	39	21	23	66.7/7.7/-/25.6/-	-	70	8
Zaccherini <i>et al</i> ^{29*}	Italy	Prospective	Not ICU	-	59	-	16	19.2/43.9/2.7/36.8/-	-/21.2/6.5/-/-	82	6
Niewiński <i>et al</i> ^{30†}	Poland	Prospective	Not ICU	11	44	1	19	46/27/-/27/-	-	75	8
South America											
Silva <i>et al</i> ^{31*}	Brazil	Prospective	Both	146	46	17	30	46/44/-/11/-	-	77	7
Dominguez <i>et al</i> ^{32†}	Argentina	Prospective	NR	-	29	-	-	58/13/6/23/-	-/41.3/27.5/3.4/27.5	76	7
Picon <i>et al</i> ^{33†}	Brazil	Prospective	Not ICU	71	42	11	33	47.6/35.7/-/16.7/-	7.1/-/14.3/14.3/19/-	77	7
Rosado Cipriano <i>et al</i> ^{34†}	Peru	Prospective	Not ICU	84	34	18	26	52.9/3/-/26.5/-	-/29.4/41.7/-/-	78	8
Leão <i>et al</i> ^{35†}	Brazil	Prospective	Not ICU	103	43	-	32	-	-	77	5
North America											
Hernaez <i>et al</i> ^{36*}	USA	Retrospective	NR	53 234	19 082	11 355	7637	28/12.8/40/-/-	28.6/-/14.5/8.5/-/-	80	8
Sundaram <i>et al</i> ^{37*}	USA	Retrospective	NR	79 520	21 074	3838	4378	25.6/19.6/7.7/13.6/-	-	80	7
East Asia											
Shi <i>et al</i> ^{14*}	China	Prospective	NR	1095	266	138	165	10.9/63.9/12.3/4.5/8.6	6.4/39.5/31.2/10.5/3.8/26.3	76	7
Kim <i>et al</i> ^{38†}	South Korea	Prospective	NR	1273	197	50	107	63.1/19.8/7.6/8/-	40.5/4.1/9/31.2/3.2/-	80	8
Shi <i>et al</i> ^{39*}	China	Prospective	NR	1245	209	122	130	15.9/59.3/16.7/7.7/12	-/44.5/22/0.5/39.7	76	7
Song <i>et al</i> ^{40†}	South Korea	Retrospective	NR	1218	197	84	79	73.6/14.2/7.1/5.1/-	43.7/2/19.8/30.5/6.1/-	80	7
South Asia											
Dhiman <i>et al</i> ^{41†}	India	Prospective	NR	12	38	2	27	-	40/8/66/4/-/8	56	8
Amarapurkar <i>et al</i> ^{42†}	India	Prospective	Both	33	29	3	18	-	17.2/-/51.7/17.2/13.7/10.3	56	1
Gupta <i>et al</i> ^{43†}	India	Prospective	ICU	57	122	-	96	64.8/12.3/3.9/18.9/-	24.6/9.3/6/4.9/3.9/7.4	56	7
Selva Rajoo <i>et al</i> ^{44†}	Singapore	Retrospective	Both	6	64	0	43	20.5/50/-/16.6/-	7.7/29.5/59/24.4/9/14.1	86	8
Maipang <i>et al</i> ^{45†}	Thailand	Retrospective	NR	-	343	-	215	5.0/59.1/-/35.8/-	9.7/2/53.6/22.7/-/16	75	6
Sirirongkolkasem <i>et al</i> ^{46†}	Thailand	Prospective	Not ICU	55	40	12	23	25.2/29.5/20/26.3/-	4.2/-/28.4/28.4/9.4/15.8	75	8

*LI-free.

†Overall mortality.

ACLF, acute-on-chronic liver failure; CLD, chronic liver disease; GIB, GI bleeding; ICU, intensive care unit; LT, liver transplantation; NA, not available; NR, not reported; OH, alcohol; UHC, universal health coverage index.

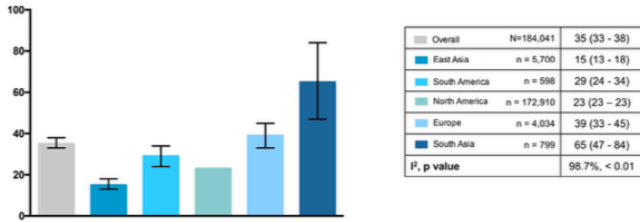


Figure 1 Prevalence of acute-on-chronic liver failure (ACLF). The figure shows the global prevalence of ACLF and the prevalence of ACLF by region (Europe, North and South America, East and South Asia). Values are percentages and 95% CI.

we found that the analysed triggers did not influence mortality estimates by region; however, underlying viral or alcoholic liver disease and triggers could influence prevalence estimates (online supplemental table 8).

We assessed the presence of small-study effects with the Egger’s test using a p value of less than 0.05; we did not find an association with prevalence data, whereas 90-day-mortality estimates for global ACLF, ACLF-2 and ACLF-3 were statistically significant, suggesting the presence of small-study effects¹⁸; we also appreciated funnel plot asymmetry, likely due to statistical heterogeneity as well (online supplemental table 9 and online supplemental figure 5).

DISCUSSION

Our systematic review and meta-analysis of 43 206 patients with ACLF and 140 835 patients without ACLF has three major findings. First, the worldwide prevalence of ACLF in the reported studies is high: 35% (95% CI 33% to 38%) of hospitalised patients with decompensated cirrhosis. Second, the worldwide 90-day mortality is also elevated (58%, 95% CI 55% to 61%). Third, the type of design (prospective vs retrospective), country’s universal healthcare index, and underlying CLD and triggers could justify the variations in regional estimates.

These results indicate that the worldwide burden of ACLF both in terms of frequency and mortality is high. The prevalence of ACLF is mainly driven by ACLF-1, which is the most frequent form worldwide, except for South Asia (most common ACLF-3) and East Asia (most common ACLF-2). Although mortality is markedly high worldwide, it must be noted that there were differences across regions. South America and South Asia showed higher overall 90-day mortality, while North America was the subcontinent with the lowest mortality. Overall, the prevalence and mortality estimates did not differ significantly

by the methodological quality of the studies. However, the type of cohort design, the underlying CLD, triggers, type of OFs and UHC could explain the heterogeneity found in our estimates of prevalence and mortality.

Extrahepatic triggers, particularly infections, represent the most frequent triggers worldwide. Across regions, Asia has the highest proportion of viral triggers in this series (10%–12%), which may explain, at least in part, the geographical differences observed in terms of frequencies of OFs. The point estimate of the viral trigger in Asia was not higher than previously reported because our inclusion criteria excluded a priori populations whose only trigger or underlying CLD was viral hepatitis. Overall, kidney failure was the most frequent OF. However, in Asia OFs particularly related to liver dysfunction, such as liver and coagulation failures, were the most frequent.

Given the increased prevalence of risk factors for the development of CLD, such as obesity for non-alcoholic fatty liver disease progression, or the surge of opioid and alcohol addiction with an associated increase in severe hepatitis, it is expected that ACLF will become more prevalent in the years to come. Inpatient natural history of ACLF is dynamic, and some of these patients will require expedited liver transplant evaluations, whereas other patients may be too sick to get a liver transplant and comfort care measures should be made.^{47 48} Therefore, policymakers and providers should be aware that ACLF is indeed an epidemic in critical care hepatology. Providers also need to identify early ACLF and establish bundles of care, similar to sepsis, to improve outcomes.⁴⁹ Given the geographical differences in triggers leading to ACLF, guidelines for the prevention and management of ACLF should be adapted accordingly. While ensuring appropriate antiviral therapy is essential in Asia, prophylaxis and early identification of bacterial infections are of utmost importance in other subcontinents to prevent the development of ACLF. Our work provided robust data on the prevalence and mortality of ACLF and is the first systematic review on the topic of the ACLF burden of disease to increase awareness already being done by scientific societies^{7 49} and narrative reviews in major peer-reviewed journals.^{4 50} Another strength of our study is the lack of missing data in OF definition as it was an inclusion criterion for selecting the papers.

These analyses have, however, certain limitations that deserve attention. We did not have individual data to provide more accurate estimates with fully adjusted models based on triggers or underlying CLD aetiology. The data on the prevalence and mortality were unadjusted for important clinical factors such as age and liver disease severity. Adjustment for such factors may change the point estimates, but we believe the disease’s burden

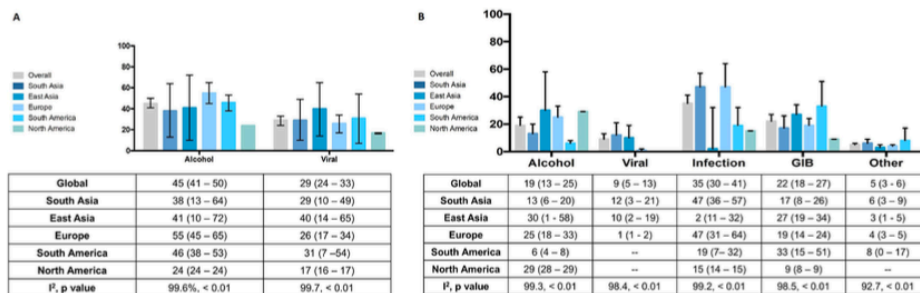


Figure 2 (A) Prevalence of the aetiologies of underlying chronic liver disease worldwide and divided by region (Europe, North and South America, East and South Asia). Aetiologies are categorised as alcohol and viral. Values are percentages and 95% CI. (B) Prevalence of triggers leading to acute-on-chronic liver failure worldwide and divided by region (Europe, North and South America, East and South Asia). Triggers were classified as alcohol, viral, infections, GI bleeding (GIB) and others. Values are percentages and 95% CI.

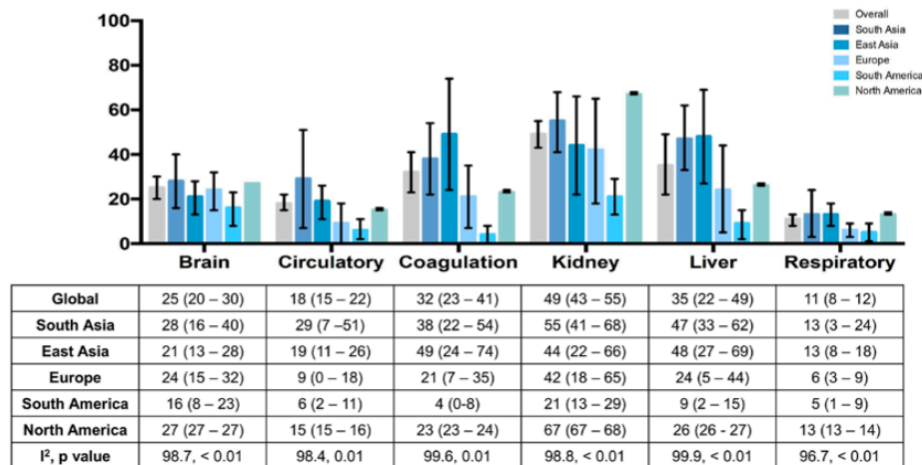
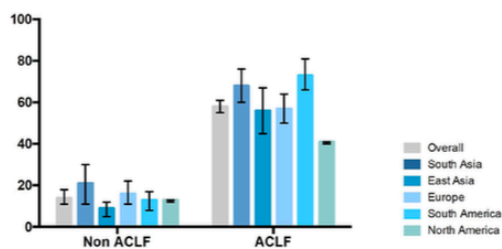


Figure 3 Prevalence of organ failure. The figure describes the prevalence of organ failure worldwide and categorised by region (Europe, North and South America, East and South Asia). According to the CANONIC definition, organ failures include kidney, liver, brain, circulation, coagulation and respiratory. Values are percentages and 95% CI. CANONIC, CLIF Acute-on-Chronic Liver Failure in Cirrhosis; CLIF, chronic liver failure.

will likely remain the same. Our selected papers did not have data on the complexity of the hospital (basic vs tertiary care or with transplantation capabilities), but we think that hospital complexity is likely not a factor.³⁶ Our UHC analyses should also consider the complexity at the hospital level and the socio-economic status of the nation.¹⁷ We think other definitions, such as the APASL or the NASCELD, may be important, but we did not include these ACLF definitions in our paper to limit heterogeneity and because it was outside the scope of our aims. While there was evidence of statistical heterogeneity, the overall estimates were robust because we used a homogeneous definition (EASL-CLIF) and performed several sensitivity analyses based on clinical and methodological characteristics without major changes in the results.⁵¹ We examined the presence of small-study effects by Egger's test and found statistically significant results in the overall mortality for ACLF ($p < 0.01$), but no other analyses (online supplemental table 7); the funnel plots were also asymmetric, but we think this is due to statistical heterogeneity.⁵² This

statistical significance in the Egger's test might be due to systematic exclusion of scientific meeting abstracts; it is also possible that this is the result of known inflation of false-positive rates for binary outcomes of the Egger's test.⁵³ We still think it is appropriate to provide our global results despite the statistical heterogeneity: we showed that part of it was due to underlying design, population and country-specific reasons. Future research agenda should provide more detailed information in cohort studies of ACLF with clear definitions of triggers, underlying CLD and OF definition so cohorts can be easily compared. Furthermore, ACLF cohort studies should also include consistent information on the course of the previous acute decompensation to predict the development of ACLF.⁵⁴

In summary, our systematic review and meta-analysis highlights that ACLF is a global epidemic in hospitalised patients with decompensated cirrhosis and consistently shows high short-term mortality across the world. National liver societies should create ACLF guidelines to identify and treat accordingly such a significant clinical problem.



	Non ACLF	ACLF
Global	14 (11 – 18)	58 (55 – 61)
South Asia	21 (11 – 30)	68 (60 – 76)
East Asia	8 (5 – 12)	55 (45 – 65)
Europe	16 (11 – 22)	56 (49 – 63)
South America	13 (8 – 17)	73 (66 – 81)
North America	13 (12-13)	41 (40 – 41)
I ² , p-value	99.4, < 0.01	95.5, < 0.01

Figure 4 90-day mortality. The figure shows the global 90-day mortality in patients with and without acute-on-chronic liver failure (ACLF) and 90-day mortality categorised by region (Europe, North and South America, East and South Asia). Values are percentages and 95% CI.

Author affiliations

- ¹Liver Unit, Hospital Clinic de Barcelona, Barcelona, Catalunya, Spain
- ²Gastroenterología - Hepatología, Hospital del Salvador. Universidad de Chile, Santiago, Chile
- ³Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain
- ⁴Centro de Investigación Biomedica en Red Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Madrid, Spain
- ⁵Institute of Digestive Disease and Metabolism, Hospital Clinic de Barcelona, Barcelona, Catalunya, Spain
- ⁶Division of Gastroenterology and Hepatology. Department of Medicine, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA
- ⁷Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Barcelona, Barcelona, Catalunya, Spain
- ⁸Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA
- ⁹Section of Gastroenterology, Michael E DeBakey Veterans Affairs Medical Center, Houston, Texas, USA
- ¹⁰Center for Innovation in Quality, Effectiveness and Safety (IQuEst), Michael E. DeBakey Veterans Affairs Medical Center, Houston, Texas, USA

Twitter Andres Cardenas @acv69cardenas

Contributors All authors made substantial contributions to the conception or design of the work, drafting the work and revising it critically for important intellectual content, and final approval of the version published. GM, AJ, ES and RH specifically performed the acquisition of data. RH performed the analysis or interpretation of data.

Funding AJ is funded by Contratos Río Ortega (CM19/00044) granted by Instituto de Salud Carlos III and by the Award 'Emili Letang' granted by Hospital Clínic de Barcelona. AC is funded by the Instituto de Salud Carlos III and Plan Estatal de Investigación Científica y Técnica y de Innovación (Grant No. PI19/00752) and by 'Fundación Maria Balust'. PG has been funded by grant number PI16/00043 and ES is funded by PI18/00727, both of which are integrated in the Plan Nacional I+D+I and co-funded by ISCIII-Subdirección General de Evaluación and European Regional Development Fund FEDER and also AGAUR SGR-01281 Grant. This work has been funded in part by an EU H2020 grant: LIVERHOPE, grant number 731875. The work is also supported in part by the Center for Innovations in Quality, Effectiveness and Safety (CIN 13-413), Michael E DeBakey VA Medical Center, Houston, Texas.

Disclaimer The views expressed in this article are those of the authors and do not necessarily reflect the position or policy of the Department of Veterans Affairs or the US government.

Competing interests AC is a consultant for Mallinckrodt Pharmaceuticals, Boston Scientific and Shionogi, has participated on advisory boards for Mallinckrodt Pharmaceuticals, and has received grant support from Mallinckrodt and Boston Scientific. PG declares that he has received research funding from Mallinckrodt, Grifols and Gilead. He has participated on advisory boards for Novartis, Promethera, Sequana, Gilead and Martin Pharmaceuticals.

Patient consent for publication Not required.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Data availability statement Data are available upon reasonable request. All data relevant to the study are included in the article or uploaded as supplementary information.

Supplemental material This content has been supplied by the author(s). It has not been vetted by BMJ Publishing Group Limited (BMJ) and may not have been peer-reviewed. Any opinions or recommendations discussed are solely those of the author(s) and are not endorsed by BMJ. BMJ disclaims all liability and responsibility arising from any reliance placed on the content. Where the content includes any translated material, BMJ does not warrant the accuracy and reliability of the translations (including but not limited to local regulations, clinical guidelines, terminology, drug names and drug dosages), and is not responsible for any error and/or omissions arising from translation and adaptation or otherwise.

ORCID iDs

Pere Ginès <http://orcid.org/0000-0003-4657-4504>

Ruben Hernaez <http://orcid.org/0000-0002-1518-4020>

REFERENCES

- Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet* 2014 ;;383:1749–61. May 17.
- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the global burden of disease study 2010. *Lancet* 2012;380:2095–128.
- Ginès P, Quintero E, Arroyo V, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987;7:122–8.
- Hernaez R, Solà E, Moreau R, et al. Acute-On-Chronic liver failure: an update. *Gut* 2017;66:541–53.
- Arroyo V, Moreau R, Kamath PS, et al. Acute-On-Chronic liver failure in cirrhosis. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16041.
- Sarin SK, Kumar A, Almeida JA, et al. Acute-On-Chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific association for the study of the liver (APASL). *Hepatol Int* 2009;3:269–82.
- Sarin SK, Kedarisetty CK, Abbas Z, et al. Acute-On-Chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific association for the study of the liver (APASL) 2014. *Hepatol Int* 2014;8:453–71.
- Sarin SK, Choudhury A, Sharma MK, et al. Acute-On-Chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific association for the study of the liver (APASL): an update. *Hepatol Int* 2019;13:353–90.
- Bajaj JS, O'Leary JG, Reddy KR, et al. Survival in infection-related acute-on-chronic liver failure is defined by extrahepatic organ failures. *Hepatology* 2014;60:250–6.
- O'Leary JG, Reddy KR, Garcia-Tsao G, et al. NACSELD acute-on-chronic liver failure (NACSELD-ACLF) score predicts 30-day survival in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology* 2018;67:2367–74.
- 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;144:1426–37.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009;6:e1000097.
- Covidence systematic review software, veritas health innovation, Melbourne, Australia. Available: www.covidence.org
- 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. *Hepatology* 2015;62:232–42.
- Nyaga VN, Arbyn M, Aerts M. Metaprop: a Stata command to perform meta-analysis of binomial data. *Arch Public Health* 2014;72:39.
- Wells GA, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa scale (NOS) for assessing the quality if nonrandomized studies in meta-analyses 2012.
- Hogan DR, Stevens GA, Hosseinpoor AR, et al. Monitoring universal health coverage within the sustainable development goals: development and baseline data for an index of essential health services. *Lancet Glob Health* 2018;6:e152–68.
- Egger M, Davey Smith G, Schneider M, et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997;315:629–34.
- McPhail MJW, Shawcross DL, Lewis MR, et al. Multivariate metabotyping of plasma predicts survival in patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2016;64:1058–67.
- Barosa R, Roque Ramos L, Patita M, et al. CLIF-C ACLF score is a better mortality predictor than MELD, MELD-Na and CTP in patients with acute on chronic liver failure admitted to the ward. *Rev Esp Enferm Dig* 2017;109:399–405.
- Alexopoulou A, Vasilieva L, Mani I, et al. Single center validation of mortality scores in patients with acute decompensation of cirrhosis with and without acute-on-chronic liver failure. *Scand J Gastroenterol* 2017;52:1385–90.
- Huelin P, Piano S, Solà E, et al. Validation of a staging system for acute kidney injury in patients with cirrhosis and association with acute-on-chronic liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:438–45.
- Antunes AG, Teixeira C, Vaz AM, et al. Comparison of the prognostic value of chronic liver failure Consortium scores and traditional models for predicting mortality in patients with cirrhosis. *Gastroenterol Hepatol* 2017;40:276–85.
- Piano S, Tonon M, Vettore E, et al. Incidence, predictors and outcomes of acute-on-chronic liver failure in outpatients with cirrhosis. *J Hepatol* 2017;67:1177–84.
- Blasi A, Calvo A, Prado V, et al. Coagulation failure in patients with acute-on-chronic liver failure and decompensated cirrhosis: beyond the International normalized ratio. *Hepatology* 2018;68:2325–37.
- Perdigoto DN, Figueiredo P, Tomé L. The role of the CLIF-C of and the 2016 MELD in prognosis of cirrhosis with and without acute-on-chronic liver failure. *Ann Hepatol* 2019;18:48–57.
- Ferreira Cardoso M, Alexandrino G, Carvalho E Branco J, et al. The impact and evolution of acute-on-chronic liver failure in decompensated cirrhosis: a Portuguese single-center study. *Gastroenterol Hepatol* 2019;42:296–303.
- Mani I, Alexopoulou A, Vasilieva L, et al. Human beta-defensin-1 is a highly predictive marker of mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *Liver Int* 2019;39:299–306.
- Zaccherini G, Baldassarre M, Bartoletti M, et al. Prediction of nosocomial acute-on-chronic liver failure in patients with cirrhosis admitted to hospital with acute decompensation. *JHEP Rep* 2019;1:270–7.
- Niewiński G, Morawiec S, Janik MK, et al. Acute-On-Chronic liver failure: the role of prognostic scores in a single-center experience. *Med Sci Monit* 2020;26:e922121.
- Silva PESE, Fayad L, Lazzarotto C, et al. Single-Centre validation of the EASL-CLIF Consortium definition of acute-on-chronic liver failure and CLIF-SOFA for prediction of mortality in cirrhosis. *Liver Int* 2015;35:1516–23.
- Dominguez C, Romero E, Graciano J, et al. Prevalence and risk factors of acute-on-chronic liver failure in a single center from Argentina. *World J Hepatol* 2016;8:1529–34.
- Picon RV, Bertol FS, Tovo CV, et al. Chronic liver failure-consortium acute-on-chronic liver failure and acute decompensation scores predict mortality in Brazilian cirrhotic patients. *World J Gastroenterol* 2017;23:5237–45.
- Rosado Cipriano M, Garcia-Encinas C, Bellido-Caparró Álvaro, et al. [Frequency, clinical profile and mortality of acute-on-chronic liver failure in a public hospital of Lima - Peru]. *Rev Gastroenterol Peru* 2018;38:325–30.
- Leão GS, Lunardi FL, Picon RV, et al. Acute-On-Chronic liver failure: a comparison of three different diagnostic criteria. *Ann Hepatol* 2019;18:373–8.
- Hernaez R, Kramer JR, Liu Y, et al. Prevalence and short-term mortality of acute-on-chronic liver failure: a national cohort study from the USA. *J Hepatol* 2019;70:639–47.
- 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;156:1381–91.
- 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:e0146745.
- Shi Y, Shu Z, Sun W, et al. Risk stratification of decompensated cirrhosis patients by chronic liver failure Consortium scores: classification and regression tree analysis. *Hepatol Res* 2017;47:328–37.
- Song DS, Kim TY, Kim DJ, et al. Validation of prognostic scores to predict short-term mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *J Gastroenterol Hepatol* 2018;33:900–9.
- Dhiman RK, Agrawal S, Gupta T, et al. Chronic liver Failure-Sequential organ failure assessment is better than the Asia-Pacific association for the study of liver criteria for defining acute-on-chronic liver failure and predicting outcome. *World J Gastroenterol* 2014;20:14934–41.

- 42 Amarpurkar D, Dharod MV, Chandnani M, *et al.* Acute-On-Chronic liver failure: a prospective study to determine the clinical profile, outcome, and factors predicting mortality. *Indian J Gastroenterol* 2015;34:216–24.
- 43 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;7:9–15.
- 44 Selva Rajoo A, Lim S-G, Phyo WW, *et al.* Acute-On-Chronic liver failure in a multi-ethnic Asian City: a comparison of patients identified by Asia-Pacific association for the study of the liver and European association for the study of the liver definitions. *World J Hepatol* 2017;9:1133–40.
- 45 Maipang K, Potranun P, Chainuvati S, *et al.* Validation of the prognostic models in acute-on-chronic liver failure precipitated by hepatic and extrahepatic insults. *PLoS One* 2019;14:e0219516.
- 46 Sirimongkolkasem J, Teerasartipon T, Wongkarnjana A. Clinical outcome and prognosis of acute-on-chronic liver failure: experience from a tertiary care center. *J Med Assoc Thai* 2019;102:66.
- 47 Gustot T, Fernandez J, Garcia E, *et al.* Clinical course of acute-on-chronic liver failure syndrome and effects on prognosis. *Hepatology* 2015;62:243–52.
- 48 Hernaez R, Patel A, Jackson LK, *et al.* Considerations for prognosis, goals of care, and specialty palliative care for hospitalized patients with acute-on-chronic liver failure. *Hepatology* 2020;72:hep.31316.
- 49 European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018;69:406–60.
- 50 Arroyo V, Moreau R, Jalan R. Acute-On-Chronic liver failure. *N Engl J Med* 2020;382:2137–45.
- 51 Higgins JPT. Commentary: heterogeneity in meta-analysis should be expected and appropriately quantified. *Int J Epidemiol* 2008;37:1158–60.
- 52 Sterne JAC, Sutton AJ, Ioannidis JPA, *et al.* Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2011;343:d4002.
- 53 Peters JL, Sutton AJ, Jones DR, *et al.* Comparison of two methods to detect publication bias in meta-analysis. *JAMA* 2006;295:676–80.
- 54 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;73:842–54.

ESTUDI 2

URINARY L-FABP IS A PROMISING PROGNOSTIC BIOMARKER OF ACLF AND MORTALITY IN PATIENTS WITH DECOMPENSATED CIRRHOSIS.

Adrià Juanola, Isabel Graupera, Chiara Elia, Salvatore Piano, Cristina Solé, Marta Carol, Martina Pérez-Guasch, Octavi Bassegoda, Laia Escudé, Ana-Belén Rubio, Marta Cervera, Laura Napoleone, Emma Avitabile, Ann T Ma, Núria Fabrellas, Elisa Pose, Manuel Morales-Ruiz, Wladimiro Jiménez, Ferran Torres, Gonzalo Crespo, Elsa Solà, Pere Ginès.

J Hepatol. 2022 Jan;76(1):107-114



Urinary L-FABP is a promising prognostic biomarker of ACLF and mortality in patients with decompensated cirrhosis

Adrià Juanola^{1,2,3}, Isabel Graupera^{1,2,3,4}, Chiara Elia^{1,5}, Salvatore Piano^{1,6}, Cristina Solé^{1,3},
Marta Carol^{1,2,3,4}, Martina Pérez-Guasch^{1,2,3}, Octavi Bassegoda^{1,2,3}, Laia Escudé^{1,2,3},
Ana-Belén Rubio^{1,2,3}, Marta Cervera^{1,2,3}, Laura Napoleone^{1,2,3}, Emma Avitabile^{1,2,3},
Ann T. Ma^{1,2,3}, Núria Fabrellas^{2,3,4}, Elisa Pose^{1,2,3}, Manuel Morales-Ruiz^{2,3,7},
Wladimiro Jiménez^{2,3,4,7}, Ferran Torres^{8,9}, Gonzalo Crespo^{1,2,3}, Elsa Solà^{1,2,3,4,#},
Pere Ginès^{1,2,3,4,*,#}

¹Liver Unit, Hospital Clínic de Barcelona, University of Barcelona, Barcelona, Catalonia, Spain; ²Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Catalonia, Spain; ³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehD), Barcelona, Catalonia, Spain; ⁴Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Barcelona, Barcelona, Catalonia, Spain; ⁵Division of Gastroenterology and Hepatology, "Città della Salute e della Scienza" Hospital, University of Turin, Italy; ⁶Unit of Internal Medicine and Hepatology, Department of Medicine, University of Padua, Italy; ⁷Biochemistry and Molecular Genetics Department, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, Catalonia, Spain; ⁸Medical Statistics Core Facility, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi-Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clínic, Barcelona, Catalonia, Spain; ⁹Biostatistics Unit, Faculty of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Catalonia, Spain

Background & Aims: Decompensated cirrhosis (DC) is associated with high mortality, mainly owing to the development of acute-on-chronic liver failure (ACLF). Identifying the patients with DC who are at high risk of mortality and ACLF development is an unmet clinical need. Liver fatty acid-binding protein (L-FABP) is expressed in several organs and correlates with liver and systemic inflammation. Herein, we aimed to assess the prognostic value of L-FABP in patients with DC.

Methods: A prospective series of 444 patients hospitalized for DC was divided into 2 cohorts: study cohort (305 patients) and validation cohort (139 patients). L-FABP was measured in urine and plasma samples collected at admission. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) was also measured in urine samples for comparison.

Results: Urine but not plasma L-FABP correlated with 3-month survival on univariate analysis. On multivariate analysis, urine L-FABP and model for end-stage liver disease (MELD)-Na were the only independent predictors of prognosis. Urine L-FABP levels were higher in patients with ACLF than in those without and also predicted the development of ACLF, together with MELD-Na, during follow-up. In patients with ACLF, urine L-FABP correlated with liver, coagulation, and circulatory failure. Urine L-FABP levels were also increased in patients with acute kidney injury, particularly in those with acute tubular necrosis. The ability of urinary L-FABP to predict survival and ACLF

development was confirmed in the validation cohort. Urine NGAL predicted outcome on univariate but not multivariate analysis.

Conclusions: Urinary L-FABP levels are independently associated with the 3-month clinical course in patients with DC, in terms of mortality and ACLF development. Urinary L-FABP is a promising prognostic biomarker for patients with DC.

Lay summary: Increased levels of liver fatty acid-binding protein (L-FABP), a protein related to lipid metabolism, have been associated with liver-related diseases. The present study analyzed urinary L-FABP levels in 2 independent groups of patients with decompensated cirrhosis and showed that higher urinary L-FABP levels correlated with increased mortality and risk of acute-on-chronic liver failure development. Therefore, urinary L-FABP levels could be useful as a new tool to predict complications in patients with decompensated cirrhosis.

© 2021 The Authors. Published by Elsevier B.V. on behalf of European Association for the Study of the Liver. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introduction

Fatty acid-binding proteins (FABPs) are a group of intracellular chaperones that are involved in lipid-mediated processes. FABPs are thought to be critical mediators of metabolism and inflammatory pathways.¹⁻³ FABPs are 14-15 kDa proteins that bind hydrophobic ligands, such as fatty acids. Different FABPs have been described, which have a specific tissue expression pattern, but there is no FABP exclusively expressed in a single tissue.² Liver FABP (L-FABP), also known as FABP1, is abundantly expressed in the liver, but also in other tissues such as the kidney, intestine, lungs and pancreas.² L-FABP function in the liver is not completely understood. It has been hypothesized that L-FABP participates in the intracellular storage and transport of fatty

Keywords: Liver; Cirrhosis; Acute-On-Chronic Liver Failure; Organ Failure; Mortality; L-FABP; Fatty Acid-Binding Proteins.

Received 27 May 2021; received in revised form 11 August 2021; accepted 30 August 2021; available online 13 September 2021

* Corresponding author. Address: Liver Unit, Hospital Clínic de Barcelona Barcelona, Catalonia, Spain.

E-mail address: pgines@clinic.cat (P. Ginès).

ES and PG are joint senior authors.

<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.08.031>



acids. L-FABP is also able to bind potentially cytotoxic molecules besides fatty acids, such as heme group.⁴

In previous studies, increased L-FABP levels have been described in the setting of liver tissue injury in different conditions, including liver inflammation after surgical resection,^{5,6} acetaminophen-induced acute liver failure,⁷ liver transplant rejection,⁸ non-alcoholic fatty liver disease⁹ and chronic hepatitis C.¹⁰ In this regard, the role of L-FABP as a biomarker in cirrhosis has been assessed but information is very limited.^{11,12} Moreover, the potential role of L-FABP as a biomarker in the setting of ACLF has not been investigated.

On this background, we hypothesized that L-FABP could be a biomarker of prognosis and disease progression in cirrhosis, not only by reflecting liver injury but also multiorgan failure and lipid-related metabolic pathways potentially involved in the pathophysiology of ACLF.¹³ Despite extensive research, the number of good biomarkers in decompensated cirrhosis (DC) and ACLF remains limited.^{11,14–17} Therefore, further research in this field is warranted. In this context, the aim of the present study was to investigate the usefulness of plasma and urinary L-FABP for the prediction of survival and ACLF development in patients with DC. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), a previously reported biomarker of prognosis in cirrhosis and ACLF,¹⁵ was also evaluated for comparison.

Patients and methods

Study population

The study was performed in a prospective series of 444 patients consecutively admitted for DC, divided into 2 cohorts: a cohort of 305 patients (study cohort) and another cohort of 139 patients (validation cohort). Exclusion criteria were: i) hemodialysis before admission; ii) liver and/or kidney transplantation; iii) admission for elective diagnostic or therapeutic procedures; iv) advanced hepatocellular carcinoma beyond Milan criteria; and v) severe extrahepatic diseases with poor short-term prognosis. All patients signed written informed consent and the protocol was approved by the Institutional Review Board of the Hospital Clínic of Barcelona.

Study design

Demographic and clinical data and standard liver and kidney function tests were collected at admission in all patients. Urine and plasma samples were also collected at the time of admission. Complications of cirrhosis were managed according to international guidelines.¹⁸ Patients were followed-up for at least 3 months. Presence of ACLF at admission or its development during follow-up were carefully assessed in all patients.

Definitions

Cirrhosis was diagnosed on the basis of a liver biopsy or by a combination of clinical, laboratory, and ultrasonographic findings, according to current guidelines.¹⁸ ACLF was defined using criteria of the CANONIC study.¹⁹ Acute kidney injury (AKI) was defined according to the current definition of the International Club of Ascites.²⁰

Samples and laboratory measurements

Plasma samples collected at admission were centrifuged at 2,000 rpm for 10 minutes and the supernatant stored at -80°C until analysis. Urine samples were centrifuged at 1,000 rpm for

10 minutes within the first 4 hours and stored at -80°C until analysis.

L-FABP was measured using the Human L-FABP ELISA kit (Hycult Biotech). Coefficients of inter-assay and intra-assay variation for urine and plasma FABPs were lower than 10% and 15%, respectively. Urine L-FABP was expressed in $\mu\text{g/g}$ creatinine. In addition to L-FABP, NGAL was also measured in urine samples of patients from the study cohort using ELISA, as previously reported.^{15,21}

Statistical analysis

Categorical variables are reported as absolute frequencies and percentages. Quantitative variables are reported as median and interquartile range, or otherwise specified. There was <30% missingness for “CRP” (C-reactive protein) and “Albumin” in the training set, with missing data handled by imputation using the Expectation-Maximization algorithm.²² This method is valid under the reasonable missing at random assumption (i.e. missing data may be predicted from covariates) in this study. No missing data had to be imputed for any other variable in the training or validation sets, and “CRP” and “Albumin” were not used in the predictive models.

Comparisons between variables were carried out using the Fisher exact test for categorical variables and the Mann-Whitney test for continuous variables. Survival function was described using the Kaplan-Meier method.

Factors associated with 90-day mortality were identified in a bivariate analysis. Transplanted patients ($n = 15$, 5% of the study cohort; $n = 6$, 4% of the validation cohort) were censored at the time of intervention. Factors showing statistically significant association in bivariate analysis were selected for the initial multivariate analysis. Cox regression models were used to select the best subset of predictors having assessed fitting characteristics. Continuous variables were fitted as continuous linear variables and categorical variables (using tertiles and the median cut-offs); deviations from linearity were explored by adding non-linear transformation terms to the model. The proportional hazards assumption was assessed by reviewing the survival function plots. The final model was fitted using a stepwise forward method based on the improvement in model likelihood ratios. Significance levels to enter and drop model variables were adopted as 5% and 10%, respectively. All variables not selected for inclusion ($p \geq 0.10$) were checked against the final model in turn to determine whether their inclusion improved the fit of the model, as evidenced by $p < 0.10$ or a lower Akaike information criterion value.

The predictive model developed for the study cohort was applied to the validation cohort. The Cox coefficients from the study cohort analyses were fitted to the validation set.

Calibration and discrimination

Calibration describes how closely the predicted probabilities agree numerically with the actual outcomes.²³ Predicted probabilities from the Cox model were compared against the observed probabilities from the Kaplan-Meier method using the Brier score.²⁴ A calibration plot assessing whether the observed vs. predicted regression slope was 1 and the intercept 0, as expected from a perfect fit, is shown for the study and validation sets.

Discrimination refers to the ability of the model to correctly distinguish between 2 classes of outcomes such as death and survival.^{23,25} The Harrell concordance statistic (95% CI)²⁶ and

area under the receiver operating characteristic curve (AUROCs²⁷ at 7, 14, 28, 45, 60 and 90 days) were used to assess discrimination of the model. The predicted Cox and the observed probabilities of death are plotted in a survival plot and compared using the log-rank test.

Statistical analyses were performed using SAS (v9.4; SAS Institute Inc., Cary, NC). This article adheres to the “Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): The TRIPOD statement”.²⁸

Results

Characteristics of the study population

Demographic and clinical characteristics of the study cohort are shown in Table 1. Most patients were male (65%) and the most common etiology of cirrhosis was alcohol consumption (43%). Patients had moderate to severe impairment of liver function as reflected by a median model for end-stage liver disease (MELD) score of 17 and MELD-Na score of 21. One hundred-and-eleven patients (36%) had ACLF at admission, most of whom had ACLF grade 1 (53 patients, 48% of patients with ACLF). Most patients (77%) had a history of previous complications of cirrhosis before admission.

Relationship between urine L-FABP levels and mortality

During a 3-month follow-up period, 84 (27%) patients died, 15 (5%) were transplanted and the remaining 206 (68%) were alive at the end of follow-up. Univariate analysis of 3-month survival is shown in Table 2. As expected, patients who died had more marked impairment of liver function compared to those alive at the end of follow-up, as reflected by higher bilirubin levels, international normalized ratio, MELD, and MELD-Na scores. In addition, although there were no significant differences in the

frequency of bacterial infections at admission, patients who died had significantly higher leukocyte count compared to those who were alive at the end of follow-up. Moreover, the presence of AKI and ACLF was significantly more frequent in patients who died compared to those who survived. Finally, urinary NGAL (u-NGAL) and urinary L-FABP (uL-FABP) levels were significantly higher in patients who died than in those who survived. By contrast, there were no significant differences between groups in the plasma levels of L-FABP.

In the multivariate analysis, the best model that predicted 90-day mortality included uL-FABP levels together with MELD-Na score (C-statistic 0.810; 0.767–0.852) (Table 3). uL-FABP was an independent predictive factor after adjustment for variables that could influence uL-FABP levels, such as presence of AKI or bacterial infections, leukocyte count or CRP levels. In contrast to uL-FABP, u-NGAL levels were not associated with survival on multivariate analysis.

We next investigated the relationship between the probability of death and uL-FABP levels according to MELD-Na score values. uL-FABP levels modulated the 90-day prognostic value of MELD-Na. When patients were stratified according to median values of MELD-Na and uL-FABP in the cohort, 90-day mortality was significantly different between groups, in such a way that for the same MELD-Na group, patients with higher uL-FABP levels had significantly higher probability of mortality than those within the same MELD-Na group but with lower uL-FABP levels (Fig. 1).

Validation cohort

To validate the role of uL-FABP we analyzed an independent cohort of 139 patients prospectively recruited within a subsequent 2-year period. The inclusion and exclusion criteria for the

Table 1. Baseline demographic and clinical characteristics of patients included in the validation cohort compared to the study cohort.

Variable	Study cohort (n = 305)	Validation cohort (n = 139)	p value
Age (years)	59 (52–68)	60 (52–65)	0.586
Female sex	108 (35)	44 (32)	0.439
Etiology			<0.001
Alcohol related	131 (43)	86 (62)	
Alcohol related + HCV	36 (12)	12 (9)	
HCV	95 (31)	19 (14)	
Other	43 (14)	22 (15)	
Presence of ascites	204 (67)	91 (66)	0.769
Presence of hepatic encephalopathy	101 (33)	51 (37)	0.462
Albumin (g/L)	28 (25–32)	29 (25–34)	0.169
Bilirubin (mg/dl)	2.4 (1.3–5.2)	2.5 (1.2–7.6)	0.796
INR	1.55 (1.32–1.88)	1.54 (1.30–1.95)	0.944
Serum creatinine (mg/dl)	1.2 (0.8–1.9)	1.1 (0.6–1.9)	0.063
Serum sodium (mEq/L)	135 (131–138)	136 (133–139)	0.015
Leucocyte count (x10 ⁹ /mm ³)	5.7 (3.9–8.8)	6.4 (4.3–9.8)	0.136
C-reactive protein (mg/dl)	2.2 (0.9–5.1)	2.6 (0.9–5.1)	0.0504
MELD sodium score	21 (16–28)	21 (15–28)	0.579
AKI	143 (47)	74 (53)	0.214
Bacterial infections	117 (38)	78 (56)	0.001
ACLF	111 (36)	58 (42)	0.225
Grade 1	53 (48)	31 (54)	
Grade 2	34 (30)	17 (29)	
Grade 3	24 (22)	10 (17)	
u-NGAL (µg/g creatinine)	46 (23–125)	NA	–
Plasma L-FABP (ng/ml)	25 (17–39)	NA	–
uL-FABP (µg/g creatinine)	30 (15–69)	30 (13–66)	0.812

NA, not available; plasma L-FABP and u-NGAL were not available in patients from the validation cohort.

Values are presented as numbers (%) or median (IQR). Fisher exact test was used for categorical variables and the Mann-Whitney test for continuous variables.

ACLF, acute-on-chronic liver failure; AKI, acute kidney injury; INR, international normalized ratio; MELD, model for end-stage liver disease; u-NGAL, urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin; uL-FABP, urinary liver fatty acid-binding protein.

Table 2. Baseline characteristics of patients from study cohort according to 3-month survival.

Variable	Alive [#] (n = 221)	Dead (n = 84)	HR (95% CI)	p value
Age (years)	58 (51–66)	56 (49–65)	0.998 (0.979–1.017)	0.8038
Sex (female)	82 (37)	26 (31)	0.773 (0.486–1.227)	0.2744
Etiology				0.9655
Alcohol	93 (42)	39 (45)	Ref	
Alcohol + HCV	27 (12)	9 (11)	0.849 (0.411–1.756)	
HCV	70 (32)	25 (30)	0.906 (0.547–1.500)	
Other	31 (14)	12 (14)	0.939 (0.490–1.796)	
Presence of ascites	134 (61)	70 (83)	2.834 (1.596–5.032)	0.0004
Presence of hepatic encephalopathy	54 (24)	47 (56)	3.331 (2.163–5.129)	<0.0001
Albumin (g/L)	28 (25–31)	28 (25–32)	0.988 (0.948–1.029)	0.5613
Bilirubin (mg/dl)	2.2 (1.2–3.9)	5.5 (2.3–22.9)	1.078 (1.061–1.096)	<0.0001
INR	1.5 (1.4–1.8)	1.9 (1.6–2.8)	2.450 (2.015–2.978)	<0.0001
Serum creatinine (mg/dl)	1.1 (0.8–1.8)	2.0 (1.1–2.9)	1.663 (1.448–1.909)	<0.0001
Serum sodium (mEq/L)	136 (132–138)	131 (126–136)	0.901 (0.872–0.930)	<0.0001
Leucocyte count (x10 ⁹ /mm ³)	5.2 (3.7–7.8)	7.5 (5.4–12.0)	1.128 (1.083–1.175)	<0.0001
C-reactive protein (mg/dl)	2.2 (0.8–5.0)	2.4 (1.6–5.9)	1.013 (0.966–1.062)	0.5861
MELD score	17 (13–22)	29 (22–35)	1.118 (1.094–1.142)	<0.0001
MELD sodium score	21 (15–26)	31 (25–36)	1.140 (1.111–1.170)	<0.0001
AKI	83 (38)	60 (71)	3.727 (2.318–5.993)	<0.0001
Bacterial infections	81 (37)	36 (43)	1.280 (0.831–1.972)	0.281
ACLF at inclusion	57 (26)	54 (64)	4.445 (2.836–6.967)	<0.0001
Grade 1	36 (16)	17 (20)		
Grade 2	15 (7)	19 (23)		
Grade 3	6 (3)	18 (21)		
u-NGAL (µg/g creatinine)	39 (18–106)	84 (37–263)	1.001 (1.000–1.001)	<0.0001
Plasma L-FABP (ng/ml)	24 (16–37)	26 (18–46)	1.001 (0.997–1.005)	0.6018
uL-FABP (µg/g creatinine)	27 (12–64)	52 (23–117)	1.010 (1.003–1.016) ^{##}	0.006

Values are presented as numbers (%) or median (IQR). Fisher exact test was used for categorical variables and the Mann-Whitney test for continuous variables. ACLF, acute-on-chronic liver failure; AKI, acute kidney injury; HR, hazard ratio; INR, international normalized ratio; MELD, model for end-stage liver disease; uL-FABP, urinary liver fatty acid-binding protein; u-NGAL, urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin.
[#]Transplanted patients were censored at the time of intervention.
^{##}HR per 10 unit increase.

validation cohort were the same as those used for the study cohort. Comparison of baseline demographic, clinical, and laboratory characteristics of the study cohort and validation cohort are shown in Table 1. Patients from the validation cohort had similar baseline characteristics to those from the study cohort. There were only differences in etiology of cirrhosis, with a lower prevalence of HCV infection and higher prevalence of infections at admission in the validation vs. study cohort. In the validation

cohort, fifty-eight (42%) patients had ACLF at admission and baseline MELD-Na score was 21 (15–28). Baseline median uL-FABP levels were similar between both cohorts.

Thirty-six (26%) patients in the validation cohort died during the 3-month follow-up period. Univariate analysis of survival is shown in Table S1. Results from the multivariate analysis validated those obtained in the study cohort, showing that uL-FABP and MELD-Na score were independent predictive factors of 3-month mortality, and the model had a good discrimination performance as shown graphically in Fig. 2 (log-rank, *p* < 0.0001) and confirmed by the C-statistic for the study (0.810 [0.768–0.852]) and the validation (0.819 [0.886–0.752]) cohort. The calibration plot showed a good fit between the observed and the predicted survival probabilities, and no statistical differences from a perfect fit (*i.e.* intercept = 0 and slope = 1) were found for both the study and the validation cohorts (Fig. 3).

Table 3. Independent predictive factors associated with 3-month mortality and ACLF development.

Variable	Units	HR (LL–UL)	p value
3-month mortality[*]			
MELD-Na	1	1.135 (1.106–1.165)	0.0001
uL-FABP	10	1.026 (1.011–1.041)	0.0006
ACLF development[†]			
MELD-Na	1	1.321 (1.194–1.462)	<0.0001
uL-FABP	10	1.044 (1.017–1.072)	0.0014

ACLF, acute-on-chronic liver failure; HR, hazard ratio; LL, lower limit; MELD-Na, model for end-stage liver disease-sodium; uL-FABP, urinary liver fatty acid-binding protein; UL, upper limit.
^{*}C-statistic: 0.810 (0.767–0.852); AUROC by time: 0.902 at 7 days, 0.846 at 14 days, 0.859 at 28 days, 0.854 at 45 days, 0.853 at 60 days and 0.825 at 90 days; Variables included in multivariate analysis were: AKI, ascites, hepatic encephalopathy, ACLF, circulatory failure, renal failure, liver failure, coagulation failure, brain failure, ACLF grade, number of organ failures, serum creatinine, bilirubin, INR, leucocyte count, serum sodium, mean arterial pressure, uL-FABP, u-NGAL, MELD, MELD-Na, Child Pugh score.
[†]C-statistic: 0.878 (0.808–0.948); AUROC by time: 0.868 at 7 days, 0.885 at 14 days, 0.896 at 28 days, and 0.902 after 45 days; Variables included in multivariate analysis were: AKI, ascites, hepatic encephalopathy, serum creatinine, bilirubin, INR, leucocyte count, serum sodium, mean arterial pressure, uL-FABP, u-NGAL, MELD, MELD-Na, Child Pugh score.

Relationship between urine L-FABP levels and ACLF

We next sought to determine the relationship between uL-FABP and the presence or development of ACLF. In the study cohort, 111 (36%) patients had ACLF at admission (Table 1). Patients with ACLF had significantly higher baseline uL-FABP levels compared to those of patients without ACLF (45 [18–89] vs. 25 [14–60] µg/g of creatinine, *p* = 0.005; respectively). Moreover, uL-FABP levels increased in parallel with ACLF severity. By contrast, there were no significant differences in plasma L-FABP levels according to the presence and severity of ACLF (Fig. 4). Similar findings were observed in the validation cohort: patients with ACLF also had higher levels of uL-FABP compared to those of patients who did

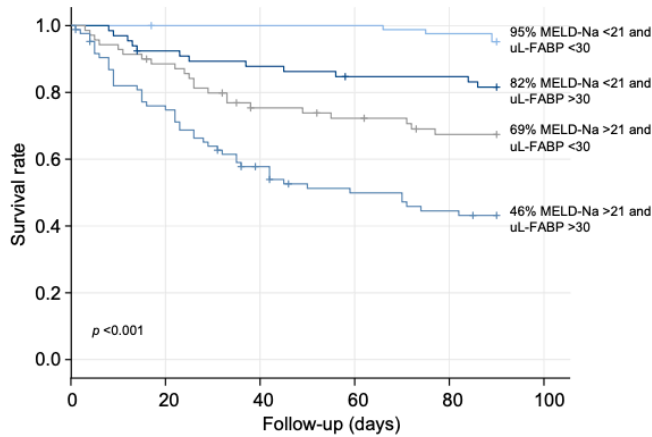


Fig. 1. 90-day survival according to median MELD-Na and median uL-FABP. Kaplan-Meier survival curves grouped per median MELD-Na and median uL-FABP levels in the study cohort. Units of uL-FABP are $\mu\text{g/g}$ of creatinine. Level of significance: $p < 0.001$ (Log-rank test). MELD, model for end-stage liver disease; uL-FABP, urinary liver fatty acid-binding protein.

not have ACLF at admission (54 [23–187] vs. 21 [9–39] $\mu\text{g/g}$ of creatinine, $p < 0.001$, respectively). Moreover, uL-FABP levels also increased with disease severity (Fig. S1). Interestingly, uL-FABP levels also correlated with the type of acute decompensation as defined by the classification of the PREDICT study,²⁹ i.e. patients with pre-ACLF had significantly higher uL-FABP levels compared to patients with stable or unstable DC (58 [35–106] in pre-ACLF vs. 23 [12–56] and 19 [14–41] $\mu\text{g/g}$ of creatinine in stable and unstable DC, respectively; $p = 0.027$).

We also investigated the relationship between uL-FABP levels and the types of organ failures in patients with ACLF. Renal failure was the most common organ failure (77 patients, 25%), followed by liver failure (43 patients, 14%) and circulatory failure (41 patients, 13%). Notably, patients with liver failure, coagulation failure, and circulatory failure had significantly higher uL-FABP levels than patients without these organ failures. By

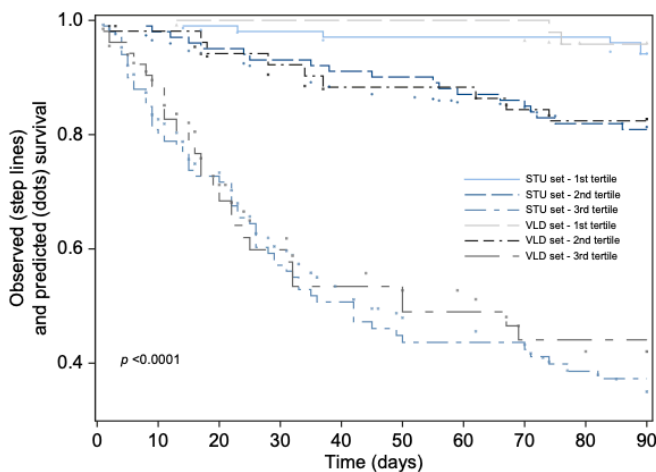


Fig. 2. Survival plot with the observed (step lines) and predicted (marks) probabilities of death stratified per tertiles from the Kaplan-Meier and Cox model for the study (STU) and validation (VLD) cohorts. Level of significance: $p < 0.0001$ (Log-rank test).

contrast, uL-FABP levels did not correlate with brain, renal, and respiratory failure (Table 4). Because L-FABP can be overexpressed in the kidneys in the setting of acute tubular injury and increased uL-FABP levels have been reported in patients with cirrhosis and AKI,^{30,31} we further investigated the potential relationship between uL-FABP and kidney failure. Interestingly, patients meeting the criteria of AKI ($n = 143$) had significantly higher levels of uL-FABP compared to patients without AKI ($n = 162$) (39 [15–87] vs. 25 [13–60] $\mu\text{g/g}$ of creatinine, respectively; $p = 0.01$). Moreover, when the etiology of AKI was considered, patients with acute tubular necrosis (ATN) had significantly higher levels compared to patients with hepatorenal syndrome (89 [30–149] vs. 39 [14–66] $\mu\text{g/g}$ of creatinine, respectively; $p < 0.001$). Taken together, these findings suggest that uL-FABP levels are increased in the setting of AKI, particularly in the presence of ATN.

To further investigate the role of uL-FABP as a biomarker for ACLF, we assessed whether uL-FABP levels were able to predict the development of ACLF. Eighteen out of the 194 patients without ACLF at admission (9%) in the study cohort developed it during hospitalization or during the 3-month follow-up period (median time 7 [2–13] days): 3 patients (17%) ACLF 1, 6 patients (33%) ACLF 2 and 9 patients (50%) ACLF 3. Patients who developed ACLF during follow-up had significantly worse liver and kidney function tests at admission compared to patients who did not develop ACLF, as assessed by higher MELD-Na score, bilirubin or international normalized ratio levels, and with the presence of AKI at admission (Table S2). However, the presence of bacterial infections at admission was not different between patients who developed or did not develop ACLF. Patients who developed ACLF during follow-up had significantly higher uL-FABP levels at admission compared to patients who did not develop ACLF. In the multivariate analysis, again MELD-Na score and uL-FABP levels were the only independent factors associated with the development of ACLF during follow-up (C-statistic 0.878 [0.808–0.948]) (Table 3). u-NGAL levels showed a moderate correlation with uL-FABP levels ($r = 0.335$, $p < 0.001$) and were associated with development of ACLF in the univariate analysis but not in the multivariate analysis.

Discussion

In the present study we investigated the role of uL-FABP as a prognostic biomarker in patients with DC, with and without ACLF. The study has 3 major findings. First, uL-FABP levels are independently associated with 3-month mortality in hospitalized patients with DC, together with MELD-Na score. Second, uL-FABP levels are associated with liver-related organ failures and with circulatory failure in patients with ACLF. Finally, uL-FABP levels are associated with the risk of developing ACLF during follow-up.

MELD-Na has been shown to improve the prognostic accuracy of the MELD score and is able to reclassify patients who are at higher risk of mortality despite lower MELD scores.^{32,33} In this regard, MELD-Na is the most widely used method for liver allocation in patients awaiting liver transplantation because it provides a good prognostic stratification of patients with DC. Nonetheless, there are still limitations when using MELD-Na. In fact, data from a recent study in a large cohort of patients with cirrhosis show that patients with persistently low MELD-Na score values still have significantly higher rates of liver-related mortality.³² Therefore, there is a need to improve prognosis

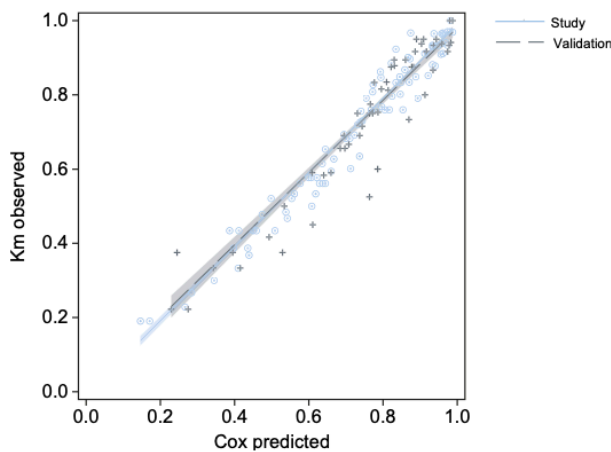


Fig. 3. Calibration plot comparing the observed and predicted probabilities of death from the Kaplan-Meier and Cox model for the study and validation cohorts. The estimated intercept (95% CI) and slope (95% CI) for the study set were -0.01 (-0.025 to 0.006) and 1.001 (0.981 to 1.02), respectively, and for the validation set 0.006 (-0.035 to 0.047) and 0.974 (0.922 to 1.026), respectively. No statistical significance was found when testing whether the intercept was different from 0 ($p = 0.212$ and $p = 0.765$ for the study and validation sets, respectively), and when testing whether the slope was different from 1 ($p = 0.936$ and $p = 0.326$ for the study and validation sets, respectively). The Brier score (95% CI) for the study and validation sets were 0.216 (0.182-0.250) and 0.206 (0.159-0.252), respectively.

stratification in patients with DC. Findings from the present study clearly show that uL-FABP levels represent an independent predictor of 3-month mortality together with MELD-Na score.

L-FABP has been reported to be increased in the context of liver injury in different conditions.⁵⁻¹⁰ In addition, L-FABP is involved in inflammatory processes and lipid metabolism.^{34,35} It is well known that DC is associated with chronic systemic inflammation that correlates with disease severity and clinical outcomes.³⁶⁻³⁸ Therefore, we hypothesize that there are a couple of major reasons explaining why uL-FABP could act as a prognostic biomarker in cirrhosis. First, uL-FABP levels may reflect not only liver injury, but also multiorgan dysfunction of patients with DC. Second, uL-FABP levels may reflect the systemic inflammatory milieu occurring in DC, which is not captured by MELD-Na score variables.

To date, several scores have been reported to predict mortality in patients with ACLF.³⁹⁻⁴² However, there is no widely

validated method or biomarker to predict the risk of developing ACLF. Considering its dismal short-term prognosis, identifying tools that help to predict the development of ACLF is an unmet need. In the present study we showed that uL-FABP is significantly higher in patients with ACLF and that it correlates with some organ failures, particularly liver, circulation and coagulation. Moreover, uL-FABP levels also correlated with the existence of renal failure, specifically with the presence of ATN. The discrepancy between differences in uL-FABP levels according to the definition of renal failure used, either the ACLF definition or the AKI definition, is likely because of the different diagnostic criteria used (>2 mg/dl of serum creatinine in ACLF and AKI standard criteria, respectively).^{19,20} In addition, interestingly, our results showed that uL-FABP levels are higher in patients without ACLF who will develop ACLF during follow-up. Therefore, uL-FABP could be a useful biomarker to identify patients at risk of ACLF. Nevertheless, this finding should be interpreted with caution because of the reduced number of patients developing ACLF during follow-up in the current series.

L-FABP plays a role in fatty acid trafficking and metabolism, and in the conversion of fatty acids to eicosanoid intermediates and in the stabilization of leukotrienes.² Recent data suggest that patients with ACLF have impairment in fatty acid beta oxidation⁴³ similar to that of inflammatory conditions such as sepsis. In addition, it has been reported that patients with ACLF display a specific lipid profile that correlates with the stage of the disease and prognosis.¹³ High levels of leukotriene 4 have been associated with the presence of ACLF and its severity. Moreover, differences in lipid profile were found in patients with liver, coagulation or circulatory failure, despite the lack of differences in lipid profile in patients with renal, brain or respiratory failure.¹³ Our findings are consistent with these results and taken together we can hypothesize that increased uL-FABP levels may reflect the activation of inflammatory pathways through lipid mediators occurring in ACLF, where FABPs, and particularly L-FABP may play an important role. The reason why urine but not plasma levels of L-FABP are predictive of prognosis is intriguing and could not be unraveled from the results of the current study. It is possible that an increased renal production of the peptide could explain the relationship between uL-FABP levels and prognosis in some patients, particularly in those with associated ATN. However, further studies should be performed to investigate this issue.

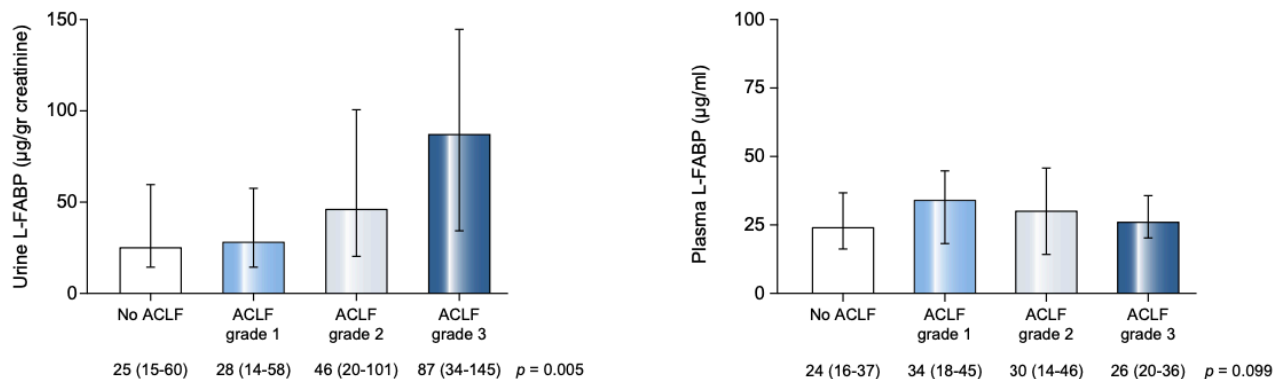


Fig. 4. Urinary and plasma L-FABP levels according to the presence and severity of ACLF. Level of significance: $p = 0.005$ and $p = 0.099$, respectively. (Kruskal-Wallis test). ACLF, acute-on-chronic liver failure; L-FABP, liver fatty acid-binding protein; uL-FABP, urinary liver fatty acid-binding protein.

Table 4. uL-FABP levels according to the presence of organ failures in patients with ACLF.

	Yes	No	p value
Liver failure	79 (36–136)	25 (13–60)	<0.0001
Coagulation failure	65 (25–136)	28 (15–65)	0.0034
Circulatory failure	81 (39–148)	25 (14–60)	<0.0001
Brain failure	41 (19–97)	29 (15–67)	0.1198
Renal failure	36 (15–84)	29 (15–65)	0.2661
Respiratory failure	55 (22–110)	29 (15–68)	0.1371

Values are presented as median (IQR). Units are µg/g of creatinine. Fisher exact test was used for categorical variables.

ACLF, acute-on-chronic liver failure; uL-FABP, urinary liver fatty acid-binding protein.

The current study has some strengths and limitations that should be mentioned. First, the study includes a large prospectively collected cohort of patients with DC. In addition, results were validated in an independent cohort of patients. However, this is a single-center study and, therefore, results should be validated in multicenter studies. Finally, the design of our study does not allow us to draw mechanistic conclusions about the role of L-FABP in the pathophysiology of ACLF. However, our results suggest a mechanistic hypothesis that will need to be investigated in future studies.

In conclusion, our study shows that urinary L-FABP is a promising biomarker to predict mortality in patients with DC. In addition, L-FABP is a good biomarker of ACLF and may reflect that inflammation and impaired lipid metabolism are involved in the pathophysiology of the syndrome.

Abbreviations

AKI, acute kidney injury; ACLF, acute-on-chronic liver failure; ATN, acute tubular necrosis; AUROC, area under the receiver operating characteristic curve; CRP, C-reactive protein; DC, decompensated cirrhosis; FABPs, fatty acid-binding proteins; L-FABP, liver fatty acid-binding protein; MELD, model for end-stage liver disease; uL-FABP, urinary liver fatty acid-binding protein; u-NGAL, urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin.

Financial support

AJ is funded by Contratos Río Hortega (CM19/00044) granted by Instituto de Salud Carlos III, by the Award 'Emili Letang' granted by Hospital Clínic de Barcelona and by the "Ajut per a la Iniciació a la Recerca" granted by Societat Catalana de Digestologia. Supported by a grant awarded to P.G. (PI16/00043 and PI20/00579), integrated in the Plan Nacional Investigación científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica (I+D+I) and cofunded by Instituto Carlos III (ISCIII)-Subdirección General de Evaluación and the European Regional Development Fund. E.S. and G.C. are funded by Plan Nacional Investigación científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica (I+D+I) and cofunded by Instituto Carlos III (ISCIII)-Subdirección General de Evaluación and the European Regional Development Fund (PI18/00727) and IG is funded by Plan Nacional Investigación científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica (I+D+I) and cofunded by Instituto Carlos III (ISCIII)-Subdirección General de Evaluación and the European Regional Development Fund (PI18/0862), European H2020 Program; LIV-ERHOPE PROJECT - Grant number 731875.

Conflicts of interest

PG declares that he has received research funding from Malinckrodt, Grifols and Gilead. He has participated on advisory boards for Novartis, Gilead and Martin Pharmaceuticals.

Please refer to the accompanying ICMJE disclosure forms for further details.

Authors' contributions

The authors listed above have all contributed to this manuscript and approve the version of this submission. AJ, IG, CE, SP, ES and PG contributed to the conception and design of the study, acquisition of data, the analysis and interpretation of the data and drafting the manuscript; CS, MC, MPG, OB, LE, ABR, MC, LN, EA, ATM, NF, EP, MMR, WJ, FR and GC participated in the generation and collection of data, assembly of data, analyses of the results, interpretation of data, and/or critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Data availability statement

The datasets generated and analyzed during the current study are not publicly available due to confidentiality agreements.

Acknowledgements

We thank Nicki Van Berckel, Roser Poblet, and Beatriz Márquez for administrative support and help in the preparation of this manuscript. We also thank the faculty and nurses of the Liver Unit, and the patients who participated in the study and their families. We are indebted to the Biobank core facility of the IDIBAPS for the technical help provided.

Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.08.031>.

References

Author names in bold designate shared co-first authorship

- [1] Hotamisligil GS, Bernlohr DA. Metabolic functions of FABPs—mechanisms and therapeutic implications. *Nat Rev Endocrinol* 2015;11:592–605.
- [2] Furuhashi M, Hotamisligil GS. Fatty acid-binding proteins: role in metabolic diseases and potential as drug targets. *Nat Rev Drug Discov* 2008;7:489.
- [3] Storch J, Thumser AE. Tissue-specific functions in the fatty acid-binding protein family. *J Biol Chem* 2010;285:32679–32683.
- [4] Wang G, Bonkovsky HL, de Lemos A, Burczynski FJ. Recent insights into the biological functions of liver fatty acid binding protein 1. *J Lipid Res* 2015;56:2238–2247.
- [5] **van den Broek MAJ, Bloemen JG, Dello SAWG, van de Poll MCG, Olde Damink SWM, Dejong CHC.** Randomized controlled trial analyzing the effect of 15 or 30 min intermittent Pringle maneuver on hepatocellular damage during liver surgery. *J Hepatol* 2011;55:337–345.
- [6] **van de Poll MCG, Derikx JPM, Buurman WA, Peters WHM, Roelofs HMJ, Wigmore SJ, et al.** Liver manipulation causes hepatocyte injury and precedes systemic inflammation in patients undergoing liver resection. *World J Surg* 2007;31:2033–2038.
- [7] Karvellas CJ, Speiser JL, Tremblay M, Lee WM, Rose CF, Group USALFS. Elevated FABP1 serum levels are associated with poorer survival in acetaminophen-induced acute liver failure. *Hepatology* 2017;65:938–949.
- [8] Pelters MMAL, Morovat A, Alexander GJM, Hermens WT, Trull AK, Glatz JFC. Liver fatty acid-binding protein as a sensitive serum marker of acute hepatocellular damage in liver transplant recipients. *Clin Chem* 2002;48:2055–2057.
- [9] Charlton M, Viker K, Krishnan A, Sanderson S, Veldt B, Kaalsbeek AJ, et al. Differential expression of lumican and fatty acid binding protein-1: new insights into the histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2009;49:1375–1384.
- [10] Akbal E, Köklü S, Koçak E, Çakal B, Güneş F, Başar Ö, et al. Liver fatty acid-binding protein is a diagnostic marker to detect liver injury due to chronic hepatitis C infection. *Arch Med Res* 2013;44:34–38.

- [11] Graupera I, Coll M, Pose E, Elia C, Piano S, Solà E, et al. Adipocyte fatty-acid binding protein is overexpressed in cirrhosis and correlates with clinical outcomes. *Sci Rep* 2017;7:1829.
- [12] Belcher JM, Sanyal AJ, Peixoto AJ, Perazella MA, Josepg L, Thiessen-Philbrook H, et al. Kidney biomarkers and differential diagnosis of patients with cirrhosis and acute kidney injury. *Hepatology* 2013;60:622–632.
- [13] López-Vicario C, Checa A, Urdangarin A, Aguilar F, Alcaraz-Quiles J, Caraceni P, et al. Targeted lipidomics reveals extensive changes in circulating lipid mediators in patients with acutely decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2020;73:817–828.
- [14] Solà E, Kerbert AJC, Verspaget HW, Moreira R, Pose E, Ruiz P, et al. Plasma copeptin as biomarker of disease progression and prognosis in cirrhosis. *J Hepatol* 2016;65:914–920.
- [15] **Ariza X, Graupera I**, Coll M, Solà E, Barreto R, García E, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a biomarker of acute-on-chronic liver failure and prognosis in cirrhosis. *J Hepatol* 2016;65:57–65.
- [16] Grønbaek H, Rødgaard-Hansen S, Aagaard NK, Arroyo V, Moestrup SK, Garcia E, et al. Macrophage activation markers predict mortality in patients with liver cirrhosis without or with acute-on-chronic liver failure (ACLF). *J Hepatol* 2016;64:813–822.
- [17] Macdonald S, Andreola F, Bachtiger P, Amoros A, Pavesi M, Mookerjee R, et al. Cell death markers in patients with cirrhosis and acute decompensation. *Hepatology* 2018;67:989–1002.
- [18] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018;69:406–460.
- [19] Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, et al. Acute-on-Chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013;144:1426–1437.e9.
- [20] Angeli P, Ginès P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *J Hepatol* 2015;62:968–974.
- [21] Huelin P, Solà E, Elia C, Solé C, Risso A, Moreira R, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin for assessment of acute kidney injury in cirrhosis. A prospective study. *Hepatology* 2019;70:319–333.
- [22] Dempster AP, Laird NM, Rubin DB. Maximum likelihood from incomplete data via the EM algorithm. *J R Stat Soc Ser B* 1977;39:1–38.
- [23] D'Agostino Sr RB, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P. Group for the CHDRP. Validation of the framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA* 2001;286:180–187.
- [24] Gerds TA, Cai T, Schumacher M. The performance of risk prediction models. *Biometrical J* 2008;50:457–479.
- [25] Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33:464–470.
- [26] Harrell Jr FE, Califf RM, Pryor DB, Lee KL, Rosati RA. Evaluating the yield of medical tests. *JAMA* 1982;247:2543–2546.
- [27] Heagerty PJ, Zheng Y. Survival model predictive accuracy and ROC curves. *Biometrics* 2005;61:92–105.
- [28] Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons KGM. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD). *Ann Intern Med* 2015;162:735–736.
- [29] Trebicka J, Fernandez J, Papp M, Caraceni P, Laleman W, Gambino C, et al. The PREDICT study uncovers three clinical courses of acutely decompensated cirrhosis that have distinct pathophysiology. *J Hepatol* 2020;73:842–854.
- [30] Yamamoto T, Noiri E, Ono Y, Doi K, Negishi K, Kamijo A, et al. Renal L-type fatty acid-binding protein in acute ischemic injury. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2894–2902.
- [31] Belcher JM, Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Thiessen-Philbrook H, Peixoto AJ, Perazella MA, et al. Urinary biomarkers and progression of AKI in patients with cirrhosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:1857–1867.
- [32] Mazumder NR, Atiemo K, Daud A, Kho A, Abecassis M, Levitsky J, et al. Patients with persistently low MELD-Na scores continue to be at risk of liver-related death. *Transplantation* 2020;104:1413–1418.
- [33] Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, Benson JT, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med* 2008;359:1018–1026.
- [34] Nakamura T, Sugaya T, Koide H. Urinary Liver-Type Fatty Acid-Binding protein in septic shock: effect of Polymyxin B-immobilized fiber hemoperfusion. *Shock* 2009;31.
- [35] Derikx JPM, Poeze M, van Bijnen AA, Buurman WA, Heineman E. Evidence for intestinal and liver epithelial cell injury in the early phase of sepsis. *Shock* 2007;28:544–548.
- [36] Clària J, Stauber RE, Coenraad MJ, Moreau R, Jalan R, Pavesi M, et al. Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: characterization and role in acute-on-chronic liver failure. *Hepatology* 2016;64:1249–1264.
- [37] Sole C, Solà E, Huelin P, Carol M, Moreira R, Cereijo U, et al. Characterization of inflammatory response in hepatorenal syndrome: relationship with kidney outcome and survival. *Liver Int* 2019;39:1246–1255.
- [38] Solé C, Solà E, Morales-Ruiz M, Fernández G, Huelin P, Graupera I, et al. Characterization of inflammatory response in acute-on-chronic liver failure and relationship with prognosis. *Sci Rep* 2016;6:32341.
- [39] **Jalan R, Saliba F, Pavesi M**, Amoros A, Moreau R, Ginès P, et al. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* 2014;61:1038–1047.
- [40] O'Leary JG, Reddy KR, Garcia-Tsao G, Biggins SW, Wong F, Fallon MB, et al. NACSELD acute-on-chronic liver failure (NACSELD-ACLF) score predicts 30-day survival in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology* 2018;67:2367–2374.
- [41] Hernaez R, Liu Y, Kramer JR, Rana A, El-Serag HB, Kanwal F. Model for end-stage liver disease-sodium underestimates 90-day mortality risk in patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* 2020.
- [42] Grønbaek H, Møller HJ, Saliba F, Zeuzem S, Albillos A, Ariza X, et al. Improved prediction of mortality by combinations of inflammatory markers and standard clinical scores in patients with acute-on-chronic liver failure and acute decompensation. *J Gastroenterol Hepatol* 2021;36:240–248.
- [43] **Moreau R, Clària J, Aguilar F, Fenaille F**, Lozano JJ, Junot C, et al. Blood metabolomics uncovers inflammation-associated mitochondrial dysfunction as a potential mechanism underlying ACLF. *J Hepatol* 2020;72:688–701.

5. DISCUSSIÓ

L'objectiu global d'aquesta Tesi Doctoral és aprofundir en l'impacte que té la síndrome de la insuficiència hepàtica aguda sobre crònica i avaluar la potencial utilitat de la L-FABP urinària com a biomarcador per tal de predir el desenvolupament d'ACLF així com predir la supervivència.

Estudi 1: Global burden of disease: acute-on-chronic liver failure, a systematic review and meta-analysis.

Aquest estudi s'ha dissenyat amb l'objectiu d'avaluar la prevalença a nivell mundial de l'ACLF, el seu pronòstic i els seus desencadenants, a més d'analitzar la presència de diferències entre regions d'aquesta síndrome.

L'ACLF és reconeguda com una síndrome complexa que consisteix en el desenvolupament de complicacions de la cirrosi hepàtica associades a la presència de fracassos d'òrgans hepàtic i/o extrahepàtics i que s'acompanya d'una elevada mortalitat a curt termini. Existeixen múltiples definicions que difereixen en el grau de malaltia hepàtica de base, els desencadenants que es consideren, i el tipus i definició de fracàs d'òrgan. Es creu que la prevalença de la síndrome és elevada, però la manca d'una definició universal fa difícil establir-ne la prevalença real³⁸. La definició de l'EASL-EF CLIF està basada en un estudi prospectiu de més de 1.300 pacients amb cirrosi hospitalitzats, i defineix els fracassos d'òrgan d'acord a una modificació de l'escala SOFA^{39,40}.

L'objectiu d'aquest primer estudi de la Tesi Doctoral és realitzar una revisió sistemàtica de la literatura i desenvolupar un meta-anàlisi de les dades disponibles per tal d'avaluar l'impacte de l'ACLF a nivell mundial, identificant possibles diferències geogràfiques pel que fa a l'etiologia de la malaltia hepàtica, principals factors desencadenants i fracassos d'òrgan, així com el pronòstic de la síndrome. Per tal de poder homogeneïtzar les dades es va decidir utilitzar una única definició de ACLF, la definició de l'EASL-EF CLIF³⁹.

Aquesta meta-anàlisi representa l'estudi epidemiològic més gran desenvolupat en aquest camp fins al moment, i inclou 30 estudis amb un total de 140.835 pacients sense ACLF i 43.206 amb ACLF. Els resultats demostren que la prevalença global de la síndrome és elevada, representant més d'una tercera part dels pacients inclosos en l'estudi. Aquesta prevalença no és homogènia a nivell mundial, doncs existeixen regions com ara l'Àsia del sud, on la prevalença és més elevada. Respecte de la gravetat del ACLF, la forma menys greu de la síndrome, l'ACLF-1, representa gairebé la meitat dels casos, mentre que els graus ACLF-2 i ACLF-3 són menys freqüents. Existeixen excepcions, però, com és el cas de les regions a l'Àsia, on l'ACLF-2 (a l'Àsia de l'est) i l'ACLF-3 (a l'Àsia del sud) són les formes més freqüents.

Aquestes dades són molt rellevants doncs demostren l'elevat impacte que té l'ACLF sobre els sistemes de salut. Estudis previs han avaluat la incidència de la cirrosi hepàtica i l'ACLF en relació al nombre d'hospitalitzacions, la seva durada i el cost. La presència d'ACLF comporta als sistemes de salut un augment tant en temps de l'ingrés, com en el cost d'aquest, alhora que comporta un elevat ús de recursos tècnics i econòmics¹⁰⁷. D'acord amb aquestes dades i les troballes del present estudi, l'ACLF constitueix en l'actualitat un problema significatiu a nivell global.

L'estudi demostra també l'existència de diferències regionals en el tipus de fracàs d'òrgan. Globalment, el fracàs renal és el més freqüent a nivell mundial. Tot i això, a l'Àsia de l'est els fracassos d'òrgan associats a la disfunció hepàtica (fetge i coagulació) són els més freqüents (48% i 49%, respectivament), tot i que la prevalença del fracàs renal és també molt elevada (44%). Amèrica del nord és l'àrea geogràfica amb major freqüència de fracàs renal. D'acord a estudis previs, la disfunció renal és una complicació molt freqüent en els pacients ingressats amb cirrosi hepàtica i associa una elevada mortalitat^{27,108,109}. El pronòstic del fracàs renal depèn tant del grau de disfunció renal, definit per l'increment del valor de creatinina sèrica respecte al valor basal, com per la causa que ha desencadenat el deteriorament de la funció renal^{18,78}. La

presència d'insuficiència renal aguda (AKI) predisposa al desenvolupament de malaltia renal crònica (CKD) alhora que també és un factor pronòstic post-trasplantament¹¹⁰⁻¹¹³. El desenvolupament d'AKI està també associat a una estada hospitalària més prolongada i a un elevat ús de recursos materials i econòmics, pel que representa una càrrega molt intensa per als sistemes sanitaris.

Una altra dada rellevant de l'estudi actual és que el fracàs respiratori representa el menys freqüent de tots els fracassos d'òrgan, amb només l'onze per cent dels pacients. Actualment, la indicació de trasplantament en els pacients amb ACLF està sota revisió. Les dades actuals suggereixen que fins i tot en els pacients amb la forma més greu de la síndrome, l'ACLF grau 3, el trasplantament hepàtic atorga un clar benefici en la supervivència a 1 any⁸⁷. Tot i això, la presència de fracàs respiratori en aquests pacients semblaria representar un factor que comporta major mortalitat i que podria limitar l'accés d'aquests pacients al trasplantament⁸⁸. Si com indica l'estudi actual, el fracàs respiratori és minoritari en els pacients amb ACLF, no hauria de suposar una contraindicació freqüent per al trasplantament d'aquests pacients.

D'acord amb els resultats de l'estudi s'ha observat l'existència de diferències regionals pel que fa als diversos factors desencadenants de la síndrome. A nivell mundial, les infeccions bacterianes constitueixen el principal desencadenant, sent més freqüents a l'Àsia del sud i Europa, on la seva prevalença arriba fins al 47%. El consum intens d'alcohol representa gairebé un 30% dels casos a Amèrica del nord, però és també freqüent en altres regions com Àsia de l'est o Europa, on desencadenen més d'un de cada quatre episodis d'ACLF. De forma global, els desencadenants extrahepàtics (infeccions bacterianes i hemorràgia digestiva) són els més freqüents, tret de l'Àsia del sud i de l'est, on els desencadenants hepàtics (virus i alcohol) constitueixen les principals causes desencadenants de l'ACLF.

Els resultats del present estudi van en la línia d'un estudi publicat recentment. Aquest analitza els principals desencadenants d'ACLF en una cohort europea de més de 1.200 pacients amb

cirrosi descompensada⁵³. L'estudi observa com les infeccions bacterianes seguit de l'hepatitis alcohòlica i de l'hemorràgia digestiva representen les principals causes d'ACLF. El tractament de l'ACLF està enfocat a resoldre el factor desencadenant, per la qual cosa conèixer aquestes dades té especial importància. És el cas de l'ús d'antibiòtics en els pacients amb infecció bacteriana, corticoides en els pacients amb hepatitis alcohòlica o hepatitis autoimmune, o el tractament amb antivirals en el cas de que tingui lloc una reactivació del VHB, entre d'altres^{39,56}. Existeixen també estratègies que poden ajudar a prevenir l'aparició d'ACLF, com ara l'ús de determinats antibiòtics per prevenir el desenvolupament de PBE i HRS-AKI¹¹⁴, o en el context d'hemorràgia digestiva^{115,116}, l'ús de rifaximina per la prevenció d'encefalopatia recurrent¹¹⁷, o bé l'ús de betabloquejants per evitar el sagnat per varices esofàgiques¹¹⁸. Així doncs, conèixer la prevalença regional dels principals factors que desencadenen ACLF pot ajudar a dissenyar estratègies adaptades a cada àrea per tal de pal·liar-los

Finalment, l'estudi demostra l'elevada mortalitat associada a la síndrome: 45% a 28 dies, i del 58% a 90 dies. És important destacar que, malgrat la mortalitat en totes les regions és molt elevada, existeixen diferències entre territoris. Destaca Amèrica del Nord que presenta la menor mortalitat de totes les regions, mentre que a Amèrica del Sud s'hi dona la mortalitat més elevada. Si bé l'estudi no va trobar relació entre el tipus de factor desencadenant i la mortalitat, sí que es va observar com aquells països amb menor coeficient *Universal Health Coverage* (UHC) presentaven major mortalitat. L'UHC és un índex que quantifica el grau de cobertura sanitària als diferents països del món. Inclou la valoració de dades relacionades amb la salut reproductiva, maternoinfantil, l'accés als serveis sanitaris, entre d'altres. L'índex es quantifica del 0 al 100, essent 100 la màxima puntuació¹¹⁹. D'acord amb l'estudi, aquelles regions amb pitjor coeficient UHC, presenten major mortalitat associada a l'ACLF. Aquestes dades es troben en consonància amb dades prèviament ja publicades, que indiquen, entre d'altres, que la taxa de mortalitat ajustada per edat dels pacients amb cirrosi hepàtica és menor en països amb elevats recursos

econòmics, alhora que és màxima en regions formades per països amb menys capacitat econòmica^{2,4}.

En resum, l'elevada mortalitat dels pacients amb ACLF, juntament amb l'alta prevalença de la síndrome entre els pacients amb cirrosi descompensada, demostra l'impacte que té l'ACLF en la història natural de la malaltia. Els resultats de l'estudi posen de manifest la necessitat de continuar aprofundint en el coneixement de la patogènia de la malaltia per tal de desenvolupar estratègies adaptades a les diferències segons les situacions geogràfiques de tractament i prevenció de l'ACLF, alhora que identificar aquells pacients amb major risc de desenvolupar-lo.

Estudi 2: Urinary L-FABP is a promising prognostic biomarker of ACLF and mortality in patients with decompensated cirrhosis.

El segon estudi d'aquesta Tesi Doctoral té com a objectiu avaluar el paper de L-FABP com a biomarcador en la cirrosi. Com s'ha comentat a la introducció, la cirrosi hepàtica presenta un mal pronòstic un cop es descompensa, i aquest empitjora dramàticament coincidint amb el desenvolupament d'ACLF¹³. La identificació dels pacients que tenen un risc més elevat de desenvolupar complicacions, entre elles l'ACLF, pot contribuir a desenvolupar estratègies de tractament més efectives i personalitzades en funció de la situació de cada pacient.

Existeixen diversos indicadors que avaluen el pronòstic dels pacients amb cirrosi hepàtica. El MELD Na n'és un d'aquests, i és actualment el sistema preferit de classificació dels pacients en llista d'espera per l'adjudicació d'òrgans per trasplantament hepàtic en molts països¹²⁰. Tot i això, diversos estudis han mostrat que el MELD Na té algunes limitacions. Recentment, s'ha publicat un estudi que demostra que alguns pacients amb valors de MELD Na persistentment baixos (< 15) presenten una mortalitat elevada i que, per tant, el risc real de mortalitat d'aquests pacients no queda ben identificat per aquest sistema de prioritització¹²¹. És també el cas d'un altre estudi

dut a terme només en pacients amb ACLF, en que el MELD Na tampoc va ser capaç d'estratificar de manera precisa el risc de mortalitat⁷³. Aquestes dades apunten la necessitat d'identificar nous biomarcadors que ajudin a predir millor el pronòstic dels pacients amb cirrosi descompensada.

La L-FABP és una proteïna de mida petita (15 kDa) que s'excreta a nivell renal, amb una vida mitjana estimada d'onze minuts, pel que els seus nivells poden ser mesurats en orina¹⁰⁶. La L-FABP està implicada en el transport, emmagatzematge i metabolisme dels lípids, a part de poder unir-se a molècules citotòxiques. Com s'ha comentat anteriorment, diferents estudis han proposat que la L-FABP és un marcador de dany hepàtic. Cal tenir present, però, que la L-FABP no és exclusiva del teixit hepàtic i que s'expressa en altres òrgans⁹¹. És per això que els nivells elevats de uL-FABP poden reflectir, no només el grau de disfunció hepàtica, sinó que també la presència de fracàs multiorgànic. Alhora, donat que la progressió de la cirrosi hepàtica i el desenvolupament d'ACLF estan estretament lligats a l'augment d'inflamació sistèmica, l'augment de uL-FABP podria expressar també aquesta major activitat inflamatòria.

L'estudi dut a terme en dos cohorts independents, amb gairebé 450 pacients, demostra que els nivells de uL-FABP estan associats amb el risc de mortalitat a 90 dies. D'acord amb els resultats de l'estudi, aquells pacients que durant el seguiment morien, presentaven nivells més alts de uL-FABP que aquells que sobreviuen. Altres factors associats amb la mortalitat a 90 dies, varen ser la pitjor funció hepàtica, avaluada mitjançant el MELD o algun dels seus components, així com la presència d'insuficiència renal. La presència d'infecció bacteriana a la inclusió no va ser un factor que s'associés a un pitjor pronòstic en aquests pacients. El més significatiu és que els nivells de uL-FABP persistien com a factor predictor de supervivència de manera independent a la presència d'insuficiència renal, juntament amb el MELD Na. Aquest fet és rellevant, doncs assenyalava que els nivells de uL-FABP no tradueixen només alteracions a nivell del túbul renal, sinó que probablement reflecteixin la disfunció en altres teixits. En aquest sentit, és important assenyalar que uL-FABP és capaç d'identificar subgrups de pacients amb pitjor pronòstic dins el

mateix valor de MELD Na. Probablement, aquest fet es degui, almenys en part, a la capacitat de L-FABP de captar la disfunció d'altres òrgans que no és captada pel propi MELD Na, i que té lloc en fases més avançades de la malaltia.

És important destacar el fet que uL-FABP constitueixi un factor independent de mortalitat, doncs com s'ha comentat prèviament, calen noves estratègies per avaluar el pronòstic dels pacients amb cirrosi descompensada. Diversos estudis publicats els darrers anys han avaluat l'addició de diferents biomarcadors al MELD o MELD Na per tal de millorar-ne la seva capacitat pronòstica. Un d'aquests és *neutrophil gelatinase-associated lipocalin* urinari (uNGAL). Aquesta proteïna, expressada principalment pels neutròfils, s'ha correlacionat en estudis previs amb la mortalitat, així com amb la presència i desenvolupament de l'ACLF. L'estudi actual va avaluar també els nivells de uNGAL en aquests pacients, i d'acord a les dades prèvies, els pacients que morien durant el seguiment a 90 dies presentaven majors nivells de uNGAL¹²². Tot i això, quan s'avaluava conjuntament amb la resta de variables, els nivells de uNGAL no representaven un factor independent de supervivència. En aquest sentit, darrerament s'ha publicat també un estudi que avalua l'addició de la proteïna C reactiva (PCR) i el factor von Willebrand (vWF) al MELD Na¹²³. Els resultats de l'estudi van mostrar que l'addició d'aquests dos paràmetres millorava el rendiment pronòstic del MELD Na. En l'estudi que forma part d'aquesta tesi, es van mesurar els nivells de PCR però no es van identificar diferències en termes de supervivència a 90 dies com tampoc en el risc de desenvolupament d'ACLF. Pel que fa al vWF no es van avaluar els seus nivells en cap de les dues cohorts, pel que no es disposa de dades al respecte.

Els resultats del present estudi mostren com els nivells de uL-FABP són més alts en els estadis més avançats de la malaltia, sobretot en pacients amb ACLF 2 i ACLF 3. A més a més, nivells elevats de uL-FABP es correlacionen també amb la presència de fracàs hepàtic, de coagulació o circulatori. Aquestes dades van en el mateix sentit que algunes informacions publicades recentment. Com s'ha comentat a la introducció, els pacients amb ACLF presenten un alteració

a nivell metabòlic. A més, s'ha descrit també una signatura lipídica que es relaciona amb la presència d'ACLF, i amb l'existència d' alguns fracassos d'òrgan concrets (fetge, coagulació i circulatori). D'acord amb els resultats del nostre estudi, i en base a les dades prèviament publicades, l'augment dels nivells de uL-FABP en aquests pacients pot estar traduït l'augment de mediadors inflamatoris lipídics, així com també l'alteració metabòlica que semblaria produir-se en les fases avançades de la malaltia, principalment en l'ACLF.

Finalment, l'estudi també mostra com els nivells elevats de uL-FABP en pacients sense ACLF són predictors independents del desenvolupament d'ACLF a 90 dies. Actualment no existeix cap biomarcador o índex pronòstic que permeti identificar pacients amb major risc de desenvolupar ACLF. Existeixen dades procedents de l'estudi PREDICT que relacionen els nivells elevats de marcadors inflamatoris sistèmics, com ara la PCR, la Interleucina-6 (IL-6), o les cèl·lules immunes circulants, amb el desenvolupament d'ACLF durant el seguiment, però cap d'aquests s'ha descrit com a factor pronòstic independent pel desenvolupament d'ACLF^{35,124}. L'estudi actual, mostra com aquells pacients amb cirrosi descompensada que desenvolupen ACLF durant el seguiment a 90 dies tenen nivells més alts d'uL-FABP, així com pitjor funció hepàtica. Factors com el nombre de leucòcits, el valor de la PCR o la presència d'infecció bacteriana, no es van associar al desenvolupament d'ACLF, com s'ha descrit en altres estudis. D'acord amb el present estudi, els nivells de uL-FABP podrien ajudar a predir el risc de progressió a ACLF durant el seguiment. Com ja s'ha comentat abans, aquest fet pot estar en relació a l'augment de mediadors lipídics inflamatoris, així com amb la presència de disfunció metabòlica.

L'estudi actual presenta una sèrie de fortaleses que cal destacar. En primer lloc es tracta d'un estudi dut a terme en una cohort àmplia de pacients amb cirrosi descompensada que estaven hospitalitzats tant en hospitalització convencional com en cures intensives, fet que permet incloure l'ampli espectre de la malaltia. Alhora, l'estudi compta amb una segona cohort

independent en la que s'han validat alguns dels resultats de l'estudi, fet que li confereix una elevada solidesa als resultats presentats. L'estudi té també algunes limitacions, com ara el relatiu baix nombre d'esdeveniments pel que fa al desenvolupament d'ACLF, sobretot en la segona cohort. Per aquest motiu, el paper pronòstic de uL-FABP en aquest aspecte no ha pogut ser validat. En aquest sentit, caldria per nous estudis que avaluïn el paper pronòstic de L-FABP i que ajudin a entendre quin paper juga en la patogènia de la malaltia són necessaris.

Tenint en compte els dos estudis publicats en aquesta Tesi Doctoral, podem afirmar que l'ACLF és una síndrome molt prevalent entre els pacients hospitalitzats amb cirrosi descompensada. És necessari establir mecanismes que permetin estratificar millor el pronòstic d'aquests malalts. uL-FABP semblaria ser un bon biomarcador per tal de predir el pronòstic en aquests pacients, tant pel que fa a la mortalitat com al desenvolupament d'ACLF.

6. CONCLUSIONS

Les conclusions finals dels estudis que conformen aquesta Tesi Doctoral estructurades per objectius són:

Objectiu general 1: Definir la prevalença d'ACLF d'acord a la definició de l'EASL-CLIF a nivell mundial i avaluar les possibles diferències existents entre regions

1. La síndrome de l'ACLF és un problema freqüent a nivell mundial que s'acompanya d'una mortalitat molt elevada.
2. El fracàs renal és el més freqüent de tots a nivell global, tot i que a les regions de l'Àsia de l'est, els fracassos relacionats amb la disfunció hepàtica són els principals.
3. Existeixen diferències regionals pel que fa als principals desencadenants de la síndrome, sent les infeccions bacterianes la causa més freqüent. En les regions de l'Àsia, la reactivació del virus de l'hepatitis B constitueix una causa freqüent, sent anecdòtica a Europa i a Amèrica.
4. La síndrome d'ACLF presenta una mortalitat molt elevada a tot el món. Tot i això, s'ha observat com algunes àrees, principalment Amèrica del Sud presenten una mortalitat major.
5. No s'ha pogut establir una relació entre les causes desencadenants o el tipus de fracàs d'òrgan amb la mortalitat. Tot i això, les dades assenyalen que els països amb menys recursos econòmics presenten majors taxes de mortalitat.

Objectiu general 2: Avaluar el paper de L-FABP urinari com a biomarcador en la cirrosi descompensada.

1. Nivells elevats de uL-FABP es correlacionen de manera independent amb el risc de mortalitat a 90 dies en pacients amb cirrosi hepàtica descompensada, juntament amb el MELD Na.
2. Els nivells de uL-FABP es troben més elevats en els pacients que presenten fases avançades de la malaltia, principalment ACLF.

3. L'augment de uL-FABP està associat amb la presència d'ACLF i més concretament amb la presència de fracàs hepàtic, fracàs de coagulació o fracàs circulatori.
4. Els nivells elevats de uL-FABP en pacients amb cirrosi descompensada poden ajudar a predir el risc de desenvolupar ACLF durant el seguiment a 90 dies.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Ginès P, Krag A, Abraldes JG, Solà E, Fabrellas N, Kamath PS. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2021;398(10308):1359–76.
2. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol*. 2019;70(1):151–71.
3. Sepanlou SG, Safiri S, Bisignano C, Ikuta KS, Merat S, Saberifiroozi M, 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):245–66.
4. Jepsen P, Younossi ZM. The global burden of cirrhosis: A review of disability-adjusted life-years lost and unmet needs. *J Hepatol*. 2021;75:S3–13.
5. Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifard M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204–22.
6. Ginés P, Quintero E, Arroyo V, Terés J, Bruguera M, Rimola A, et al. Compensated cirrhosis: Natural history and prognostic factors. *Hepatology*. 1987;7(1):122–8.
7. Scaglione SJ, Metcalfe L, Kliethermes S, Vasilyev I, Tsang R, Caines A, et al. Early Hospital Readmissions and Mortality in Patients With Decompensated Cirrhosis Enrolled in a Large National Health Insurance Administrative Database. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51(9): 839-844.
8. Morales BP, Planas R, Bartoli R, Morillas RM, Sala M, Cabré E, et al. Early hospital readmission in decompensated cirrhosis: Incidence, impact on mortality, and predictive factors. *Dig Liver Dis*. 2017;49(8):903–9.
9. Fleming KM, Aithal GP, Card TR, West J. The rate of decompensation and clinical progression of disease in people with cirrhosis: a cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(11–12):1343–50.
10. Jepsen P, Vilstrup H, Andersen PK, Lash TL, Sørensen HT. Comorbidity and survival of Danish cirrhosis patients: A nationwide population-based cohort study. *Hepatology*. 2008;48(1):214–20.
11. D’Amico G, Pasta L, Morabito A, D’Amico M, Caltagirone M, Malizia G, et al. Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(10):1180–93.
12. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology*. 2017;65(1):310–35.

13. D'Amico G, Bernardi M, Angeli P. Towards a new definition of decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2022;76(1):202–7.
14. Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sørensen HT, Vilstrup H. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: A Danish population-based cohort study. *Hepatology.* 2010;51(5):1675–82.
15. Zipprich A, Garcia-Tsao G, Rogowski S, Fleig WE, Seufferlein T, Dollinger MM. Prognostic indicators of survival in patients with compensated and decompensated cirrhosis. *Liver Int.* 2012;32(9):1407–14.
16. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *J Hepatol.* 2006;44(1):217–31.
17. Piano S, Singh V, Caraceni P, Maiwall R, Alessandria C, Fernandez J, et al. Epidemiology and Effects of Bacterial Infections in Patients With Cirrhosis Worldwide. *Gastroenterology.* 2019;156(5):1368-1380.e10.
18. Fagundes C, Barreto R, Guevara M, Garcia E, Solà E, Rodríguez E, et al. A modified acute kidney injury classification for diagnosis and risk stratification of impairment of kidney function in cirrhosis. *J Hepatol.* 2013;59(3):474–81.
19. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, Benson JT, et al. Hyponatremia and Mortality among Patients on the Liver-Transplant Waiting List. *N Engl J Med.* 2008;359(10):1018–26.
20. Jalan R, D'Amico G, Trebicka J, Moreau R, Angeli P, Arroyo V. New clinical and pathophysiological perspectives defining the trajectory of cirrhosis. *J Hepatol.* 2021;75:S14–26.
21. Lee YA, Wallace MC, Friedman SL. Pathobiology of liver fibrosis: a translational success story. *Gut.* 2015;64(5):830.
22. Bosch J, Groszmann RJ, Shah VH. Evolution in the understanding of the pathophysiological basis of portal hypertension: How changes in paradigm are leading to successful new treatments. *J Hepatol.* 2015;62(1, Supplement):S121–30.
23. 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:S49–66.
24. Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C, Valer P, Ginès P, Moreira V, et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology.* 2005;42(2):439–47.
25. Ruiz-del-Arbol L, Urman J, Fernández J, González M, Navasa M, Monescillo A, et al. Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology.* 2003;38(5):1210–8.

26. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodés J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: A proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology*. 1988;8(5):1151–7.
27. Ginès P, Solà E, Angeli P, Wong F, Nadim MK, Kamath PS. Hepatorenal syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):23.
28. Bernardi M, Moreau R, Angeli P, Schnabl B, Arroyo V. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *J Hepatol*. 2015;63(5):1272–84.
29. Wiest R, Lawson M, Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. *J Hepatol*. 2014;60(1):197–209.
30. Bauer TM, Schwacha H, Steinbrückner B, Brinkmann FE, Ditzen AK, Aponte JJ, et al. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Human Cirrhosis Is Associated With Systemic Endotoxemia. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(9): 2364–70.
31. Fitzgerald KA, Kagan JC. Toll-like Receptors and the Control of Immunity. *Cell*. 2020;180(6):1044–66.
32. Arroyo V, Moreau R, Kamath PS, Jalan R, Ginès P, Nevens F, et al. Acute-on-chronic liver failure in cirrhosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16041.
33. Wiest R, Das S, Cadelina G, Garcia-Tsao G, Milstien S, Groszmann RJ. Bacterial translocation in cirrhotic rats stimulates eNOS-derived NO production and impairs mesenteric vascular contractility. *J Clin Invest*. 1999;104(9):1223–33.
34. Jalan R, Olde Damink SWM, ter Steege JC, Redhead DN, Lee A, Hayes PC, et al. Acute endotoxemia following transjugular intrahepatic stent-shunt insertion is associated with systemic and cerebral vasodilatation with increased whole body nitric oxide production in critically ill cirrhotic patients. *J Hepatol*. 2011;54(2):265–71.
35. Arroyo V, Angeli P, Moreau R, Jalan R, Clària J, Trebicka J, et al. The systemic inflammation hypothesis: Towards a new paradigm of acute decompensation and multiorgan failure in cirrhosis. *J Hepatol*. 2021;74(3):670–85.
36. Turco L, Garcia-Tsao G, Magnani I, Bianchini M, Costetti M, Caporali C, et al. Cardiopulmonary hemodynamics and C-reactive protein as prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018 May 1;68(5):949–58.
37. Costa D, Simbrunner B, Jachs M, Hartl L, Bauer D, Paternostro R, et al. Systemic inflammation increases across distinct stages of advanced chronic liver disease and correlates with decompensation and mortality. *J Hepatol*. 2021;74(4):819–28.

38. Hernaez R, Solà E, Moreau R, Ginès P. Acute-on-chronic liver failure: an update. *Gut*. 2017;66(3):541 LP – 553.
39. Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, Francoz C, Mookerjee RP, Trebicka J, et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018; 69(2):406-460
40. Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, et al. Acute-on-Chronic Liver Failure Is a Distinct Syndrome That Develops in Patients With Acute Decompensation of Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013;144(7):1426-1437.e9.
41. Jalan R, Saliba F, Pavesi M, Amoros A, Moreau R, Ginès P, et al. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol*. 2014;61(5):1038–47.
42. Moreau R, Gao B, Papp M, Bañares R, Kamath PS. Acute-on-chronic liver failure: A distinct clinical syndrome. *J Hepatol*. 2021;75:S27–35.
43. Bajaj JS, O’Leary JG, Reddy KR, Wong F, Biggins SW, Patton H, et al. Survival in infection-related acute-on-chronic liver failure is defined by extrahepatic organ failures. *Hepatology*. 2014;60(1):250–6.
44. O’Leary JG, Reddy KR, Garcia-Tsao G, Biggins SW, Wong F, Fallon MB, et al. NACSELD acute-on-chronic liver failure (NACSELD-ACLF) score predicts 30-day survival in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2018;67(6):2367–74.
45. Sarin SK, Kedarisetty CK, Abbas Z, Amarapurkar D, Bihari C, Chan AC, et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) 2014. *Hepatol Int*. 2014;8(4):453–71.
46. Moreau R, Gao B, Papp M, Bañares R, Kamath PS. Acute-on-chronic liver failure: A distinct clinical syndrome. *J Hepatol*. 2021;75:S27–35.
47. Wong F, Reddy KR, Tandon P, Lai JC, Jagarlamudi N, Weir V, et al. The Prediction of In-Hospital Mortality in Decompensated Cirrhosis with Acute-on-Chronic Liver Failure. *Liver Transpl*. 2021. Online ahead of print.
48. Li F, Thuluvath PJ. EASL-CLIF criteria outperform NACSELD criteria for diagnosis and prognostication in ACLF. *J Hepatol*. 2021;75(5):1096–103.
49. Mahmud N, Kaplan DE, Taddei TH, Goldberg DS. Incidence and Mortality of Acute-on-Chronic Liver Failure Using Two Definitions in Patients with Compensated Cirrhosis. *Hepatology*. 2019;69(5):2150–63.

50. Hernaez R, Kramer JR, Liu Y, Tansel A, Natarajan Y, Hussain KB, et al. Prevalence and short-term mortality of acute-on-chronic liver failure: A national cohort study from the USA. *J Hepatol.* 2019;70(4):639–47.
51. Shi Y, Yang Y, Hu Y, Wu W, Yang Q, Zheng M, et al. Acute-on-chronic liver failure precipitated by hepatic injury is distinct from that precipitated by extrahepatic insults. *Hepatology.* 2015;62(1):232–42.
52. Kim TY, Song DS, Kim HY, Sinn DH, Yoon EL, Kim CW, et al. Characteristics and Discrepancies in Acute-on-Chronic Liver Failure: Need for a Unified Definition. *PLoS One.* 2016;11(1):e0146745.
53. Trebicka J, Fernandez J, Papp M, Caraceni P, Laleman W, Gambino C, et al. PREDICT identifies precipitating events associated with the clinical course of acutely decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2021;74(5):1097–108.
54. Hernaez R, Kramer JR, Liu Y, Tansel A, Natarajan Y, Hussain KB, et al. Prevalence and short-term mortality of acute-on-chronic liver failure: A national cohort study from the USA. *J Hepatol.* 2019;70(4):639–47.
55. Cao Z, Liu Y, Cai M, Xu Y, Xiang X, Zhao G, et al. The Use of NACSELD and EASL-CLIF Classification Systems of ACLF in the Prediction of Prognosis in Hospitalized Patients With Cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(12).
56. Arroyo V, Moreau R, Jalan R. Acute-on-Chronic Liver Failure. *N Engl J Med.* 2020;382(22):2137–45.
57. Navasa M, Follo A, Filella X, Jiménez W, Francitorra A, Planas R, et al. Tumor necrosis factor and interleukin-6 in spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: Relationship with the development of renal impairment and mortality. *Hepatology.* 2003;27(5):1227–32.
58. Michelena J, Altamirano J, Abrales JG, Affò S, Morales-Ibanez O, Sancho-Bru P, et al. Systemic inflammatory response and serum lipopolysaccharide levels predict multiple organ failure and death in alcoholic hepatitis. *Hepatology.* 2015;62(3):762–72.
59. Jain L, Sharma BC, Sharma P, Srivastava S, Agrawal A, Sarin SK. Serum endotoxin and inflammatory mediators in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy. *Dig Liver Dis.* 2012;44(12):1027–31.
60. Albillos A, de la Hera A, González M, Moya J-L, Calleja J-L, Monserrat J, et al. Increased lipopolysaccharide binding protein in cirrhotic patients with marked immune and hemodynamic derangement. *Hepatology.* 2003;37(1):208–17.
61. Odeh M, Sabo E, Srugo I, Oliven A. Serum levels of tumor necrosis factor- α correlate with severity of hepatic encephalopathy due to chronic liver failure. *Liver Int.* 2004;24(2):110–6.

62. Clària J, Stauber RE, Coenraad MJ, Moreau R, Jalan R, Pavesi M, et al. Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: Characterization and role in acute-on-chronic liver failure. *Hepatology*. 2016;64(4):1249–64.
63. Solé C, Solà E, Morales-Ruiz M, Fernández G, Huelin P, Graupera I, et al. Characterization of Inflammatory Response in Acute-on-Chronic Liver Failure and Relationship with Prognosis. *Sci Rep*. 2016;6:32341.
64. Grønbaek H, Rødgaard-Hansen S, Aagaard NK, Arroyo V, Moestrup SK, Garcia E, et al. Macrophage activation markers predict mortality in patients with liver cirrhosis without or with acute-on-chronic liver failure (ACLF). *J Hepatol*. 2016;64(4):813–22.
65. Andrew W, H LH, Ruslan M. An evolutionary perspective on immunometabolism. *Science*. 2019;363(6423):eaar3932.
66. O'Neill LAJ, Pearce EJ. Immunometabolism governs dendritic cell and macrophage function. *J Exp Med*. 2015;213(1):15–23.
67. Moreau R, Clària J, Aguilar F, Fenaille F, Lozano JJ, Junot C, et al. Blood metabolomics uncovers inflammation-associated mitochondrial dysfunction as a potential mechanism underlying ACLF. *J Hepatol*. 2020;72(4):688–701.
68. López-Vicario C, Checa A, Urdangarin A, Aguilar F, Alcaraz-Quiles J, Caraceni P, et al. Targeted lipidomics reveals extensive changes in circulating lipid mediators in patients with acutely decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2020;73(4):817–28.
69. Zaccherini G, Aguilar F, Caraceni P, Clària J, Lozano JJ, Fenaille F, et al. Assessing the role of amino acids in systemic inflammation and organ failure in patients with ACLF. *J Hepatol*. 2021;74(5):1117–31.
70. Pose E, Solà E, Lozano JJ, Juanola A, Sidorova J, Zaccherini G, et al. Treatment With Simvastatin and Rifaximin Restores the Plasma Metabolomic Profile in Patients With Decompensated Cirrhosis. *Hepatol Commun*. 2021. Online ahead of print.
71. Engelmann C, Thomsen KL, Zakeri N, Sheikh M, Agarwal B, Jalan R, et al. Validation of CLIF-C ACLF score to define a threshold for futility of intensive care support for patients with acute-on-chronic liver failure. *Crit Care*. 2018;22(1):254.
72. 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(1):243–52.
73. Hernaez R, Liu Y, Kramer JR, Rana A, El-Serag HB, Kanwal F. Model for end-stage liver disease-sodium underestimates 90-day mortality risk in patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol*. 2020;73(6):1425–33.

74. 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.
75. Bernal W, Karvellas C, Saliba F, Saner FH, Meersseman P. Intensive care management of acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol.* 2021;75:S163–77.
76. Angeli P, Ginès P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: Revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *J Hepatol.* 2015;62(4):968–74.
77. Piano S, Schmidt HH, Ariza X, Amoros A, Romano A, Hüsing-Kabar A, et al. Association Between Grade of Acute on Chronic Liver Failure and Response to Terlipressin and Albumin in Patients With Hepatorenal Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(11):1792-1800.e3.
78. Martín-Llahí M, Guevara M, Torre A, Fagundes C, Restuccia T, Gilibert R, et al. Prognostic Importance of the Cause of Renal Failure in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology.* 2011;140(2):488-496.e4.
79. Cordoba J, Ventura-Cots M, Simón-Talero M, Amorós À, Pavesi M, Vilstrup H, et al. Characteristics, risk factors, and mortality of cirrhotic patients hospitalized for hepatic encephalopathy with and without acute-on-chronic liver failure (ACLF). *J Hepatol.* 2014;60(2):275–81.
80. Fernández J, Piano S, Bartoletti M, Wey EQ. Management of bacterial and fungal infections in cirrhosis: The MDRO challenge. *J Hepatol.* 2021;75:S101–17.
81. Arabi YM, Dara SI, Memish Z, al Abdulkareem A, Tamim HM, Al-Shirawi N, et al. Antimicrobial therapeutic determinants of outcomes from septic shock among patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2012;56(6):2305–15.
82. Lampertico P, Agarwal K, Berg T, Buti M, Janssen HLA, Papatheodoridis G, et al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017;67(2):370–98.
83. Thursz M, Gual A, Lackner C, Mathurin P, Moreno C, Spahr L, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol.* 2018;69(1):154–81.
84. Thompson JA, Subramanian RM, Al-khafaji A, Reich DJ, mac Nicholas R, Hassanein TI, et al. The Effect of Extracorporeal C3a Cellular Therapy in Severe Alcoholic Hepatitis - The Elad Trial. *Hepatology.* 2015;62(6):1379A-1399A.
85. Newsome PN, Fox R, King AL, Barton D, Than N-N, Moore J, et al. Granulocyte colony-stimulating factor and autologous CD133-positive stem-cell therapy in liver cirrhosis (REALISTIC):

- an open-label, randomised, controlled phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(1):25–36.
86. Bañares R, Nevens F, Larsen FS, Jalan R, Albillos A, Dollinger M, et al. Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: The RELIEF trial. *Hepatology*. 2012;57(3):1153–62.
87. Artru F, Louvet A, Ruiz I, Levesque E, Labreuche J, Ursic-Bedoya J, 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):708–15.
88. Sundaram V, Jalan R, Wu T, Volk ML, Asrani SK, Klein AS, 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.
89. Belli LS, Duvoux C, Artzner T, Bernal W, Conti S, Cortesi PA, 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):610–22.
90. Hotamisligil GS, Bernlohr DA. Metabolic functions of FABPs—mechanisms and therapeutic implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(10):592–605.
91. Furuhashi M, Hotamisligil GS. Fatty acid-binding proteins: role in metabolic diseases and potential as drug targets. *Nat Rev Drug Discov*. 2008;7:489.
92. Smathers RL, Petersen DR. The human fatty acid-binding protein family: Evolutionary divergences and functions. *Hum Genomics*. 2011;5(3):170.
93. Hostetler HA, McIntosh AL, Atshaves BP, Storey SM, Payne HR, Kier AB, et al. L-FABP directly interacts with PPAR α in cultured primary hepatocytes. *J Lipid Res*. 2009;50(8):1663–75.
94. Dickinson Zimmer JS, Dyckes DF, Bernlohr DA, Murphy RC. Fatty acid binding proteins stabilize leukotriene A4: competition with arachidonic acid but not other lipoxygenase products. *J Lipid Res*. 2004;45(11):2138–44.
95. Storch J, Thumser AE. Tissue-specific functions in the fatty acid-binding protein family. *The J Biol Chem*. 2010;285(43):32679–83.
96. Börchers T, Spener F. Involvement of arginine in the binding of heme and fatty acids to fatty acid-binding protein from bovine liver. *Mol Cell Biochem*. 1993;(23):123–7.
97. Shirakabe A, Hata N, Kobayashi N, Okazaki H, Matsushita M, Shibata Y, et al. Clinical Usefulness of Urinary Liver Fatty Acid-Binding Protein Excretion for Predicting Acute Kidney Injury during the First 7 Days and the Short-Term Prognosis in Acute Heart Failure Patients with Non-Chronic Kidney Disease. *Cardiorenal Med*. 2017;7(4):301–15.

98. Asada T, Isshiki R, Hayase N, Sumida M, Inokuchi R, Noiri E, et al. Impact of clinical context on acute kidney injury biomarker performances: differences between neutrophil gelatinase-associated lipocalin and L-type fatty acid-binding protein. *Sci Rep.* 2016;6(1):33077.
99. Nakamura T, Sugaya T, Node K, Ueda Y, Koide H. Urinary Excretion of Liver-Type Fatty Acid-Binding Protein in Contrast Medium-Induced Nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2006;47(3):439–44.
100. Graupera I, Coll M, Pose E, Elia C, Piano S, Solà E, et al. Adipocyte Fatty-Acid Binding Protein is Overexpressed in Cirrhosis and Correlates with Clinical Outcomes. *Sci Rep.* 2017;7(1):1829.
101. Karvellas CJ, Speiser JL, Tremblay M, Lee WM, Rose CF, Group USALFS. Elevated FABP1 serum levels are associated with poorer survival in acetaminophen-induced acute liver failure. *Hepatology (Baltimore, Md).* 2017;65(3):938–49.
102. Eguchi A, Hasegawa H, Iwasa M, Tamai Y, Ohata K, Oikawa T, et al. Serum Liver-Type Fatty Acid-Binding Protein Is a Possible Prognostic Factor in Human Chronic Liver Diseases From Chronic Hepatitis to Liver Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma. *Hepato Commun.* 2019;3(6):825–37.
103. Akbal E, Koçak E, Akyürek Ö, Köklü S, Batgi H, Şenes M. Liver fatty acid-binding protein as a diagnostic marker for non-alcoholic fatty liver disease. *Wien Klin Wochenschr.* 2016;128(1):48–52.
104. Akbal E, Köklü S, Koçak E, Çakal B, Güneş F, Başar Ö, et al. Liver Fatty Acid-binding Protein Is A Diagnostic Marker to Detect Liver Injury Due to Chronic Hepatitis C Infection. *Arch Med Res.* 2013;44(1):34–8.
105. van de Poll MCG, Derikx JPM, Buurman WA, Peters WHM, Roelofs HMJ, Wigmore SJ, et al. Liver Manipulation Causes Hepatocyte Injury and Precedes Systemic Inflammation in Patients Undergoing Liver Resection. *World J Surg.* 2007;31(10):2033–8.
106. van den Broek MAJ, Bloemen JG, Dello SAWG, van de Poll MCG, Olde Damink SWM, Dejong CHC. Randomized controlled trial analyzing the effect of 15 or 30 min intermittent Pringle maneuver on hepatocellular damage during liver surgery. *J Hepatol.* 2011;55(2):337–45.
107. 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. *Hepatology.* 2016;64(6):2165–72.
108. Desai AP, Knapp SM, Orman ES, Ghabril MS, Nephew LD, Anderson M, et al. Changing epidemiology and outcomes of acute kidney injury in hospitalized patients with cirrhosis – a US population-based study. *J Hepatol.* 2020;73(5):1092-1099.

109. Huelin P, Piano S, Solà E, Stanco M, Solé C, Moreira R, et al. Validation of a Staging System for Acute Kidney Injury in Patients With Cirrhosis and Association With Acute-on-Chronic Liver Failure. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(3).
110. Bassegoda O, Huelin P, Ariza X, Solé C, Juanola A, Gratacós-Ginès J, et al. Development of chronic kidney disease after acute kidney injury in patients with cirrhosis is common and impairs clinical outcomes. *J Hepatol*. 2020;72(6):1132–9.
111. Gonwa T, Klintmalm G, Levy M, Jennings L, Goldstein R, Husberg B. Impact of pretransplant renal function on survival after liver transplantation. *Transplantation*. 1995;59(3):361–5.
112. Wong F, Leung W, al Beshir M, Marquez M, Renner EL. Outcomes of patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome type 1 treated with liver transplantation. *Liver Transpl*. 2015;21(3):300–7.
113. Restuccia T, Ortega R, Guevara M, Ginès P, Alessandria C, Ozdogan O, et al. Effects of treatment of hepatorenal syndrome before transplantation on posttransplantation outcome. A case-control study. *J Hepatol*. 2004;40(1):140–6.
114. Ginés P, Rimola A, Planas R, Vargas V, Marco F, Almela M, et al. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: Results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology*. 1990;12(4):716–24.
115. Soriano G, Guarner C, Tomás A, Villanueva C, Torras X, González D, et al. Norfloxacin prevents bacterial infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology*. 1992;103(4):1267–72.
116. Bernard B, Grangé J-D, Khac EN, Amiot X, Opolon P, Poynard T. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: A meta-analysis. *Hepatology*. 1999;29(6):1655–61.
117. Caraceni P, Vargas V, Solà E, Alessandria C, de Wit K, Trebicka J, et al. The Use of Rifaximin in Patients With Cirrhosis. *Hepatology*. 2021;74(3):1660–73.
118. de Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol*. 2015;63(3):743–52.
119. Lozano R, Fullman N, Mumford JE, Knight M, Barthelemy CM, Abbafati C, et al. Measuring universal health coverage based on an index of effective coverage of health services in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1250–84.

120. Biggins SW, Kim WR, Terrault NA, Saab S, Balan V, Schiano T, et al. Evidence-Based Incorporation of Serum Sodium Concentration Into MELD. *Gastroenterology*. 2006;130(6):1652–60.
121. Mazumder NR, Atiemo K, Daud A, Kho A, Abecassis M, Levitsky J, et al. Patients With Persistently Low MELD-Na Scores Continue to Be at Risk of Liver-related Death. *Transplantation*. 2020;104(7).
122. Ariza X, Graupera I, Coll M, Solà E, Barreto R, García E, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a biomarker of acute-on-chronic liver failure and prognosis in cirrhosis. *J Hepatol*. 2016;65(1):57–65.
123. Starlinger P, Ahn JC, Mullan A, Gyoeri GP, Pereyra D, Alva-Ruiz R, et al. The Addition of C-Reactive Protein and von Willebrand Factor to Model for End-Stage Liver Disease-Sodium Improves Prediction of Waitlist Mortality. *Hepatology*. 2021;74(3):1533–45.
124. Trebicka J, Fernandez J, Papp M, Caraceni P, Laleman W, Gambino C, et al. The PREDICT study uncovers three clinical courses of acutely decompensated cirrhosis that have distinct pathophysiology. *J Hepatol*. 2020;73(4):842–54.

8. ANNEXES

8.1 Material Suplementari

8.1.1 Estudi 1: Global burden of disease: acute-on-chronic liver failure, a systematic review and meta-analysis

SUPPLEMENTARY MATERIAL

GLOBAL BURDEN OF DISEASE: ACUTE-ON-CHRONIC LIVER FAILURE, A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

Gabriel Mezzano, Adrià Juanola, Andrés Cárdenas, Esteban Mezey, James P
Hamilton, Elisa Pose, Isabel Graupera, Pere Ginès, **Elsa Solà, Ruben Hernaez**

Contents

Supplementary table 1. Literature search criteria last updated 7/3/2020.	2
Supplementary table 2. Diagnostic criteria of organ failure(s) (OFs) and acute-on-chronic liver failure (ACLF) according to the EASL CLIF definition.	3
Supplementary Table 3. Newcastle-Ottawa Scale (NOS)	4
Supplementary Table 4. Uniformity of EASL-CLIF definitions of ACLF	7
Supplementary Table 5. Loss of follow up	13
Supplementary table 6. Sensitivity analysis of prevalence (95%CI) data to address statistical heterogeneity	15
Supplementary table 7. Sensitivity analysis of 90-day mortality data to address statistical heterogeneity.	16
Supplementary table 8. Differences in prevalence and mortality using meta-regression analysis and adjusting for different underlying etiologies and triggers. Summary of multiple-corrections corrected p-values highlighting significant vs. non statistically significant results (NO).	17
Supplementary Table 9. Egger's test p-values for small-study effects by Prevalence or 90-day Mortality analysis	18
Supplementary figure 1. Flow chart of study selection.	19
Supplementary figure 2. Prevalence of ACLF by grade.	20
Supplementary figure 3. 90-day mortality by grade.	21
Supplementary figure 4. 28-day mortality.	22
Supplementary Figure 5. Funnel Plots in Prevalence and 90-Day mortality of ACLF presence and grades.	23

Supplementary Table 1. Literature search criteria last updated on July 3rd, 2020.

Pubmed:

((acute-on-chronic liver failure) AND (mortality OR transplant) AND ("2013/03/01"[Date - Entrez] : "3000"[Date - Entrez])) NOT review

Embase:

'acute on chronic' AND ('liver' OR 'liver'/exp OR liver) AND ('failure' OR 'failure'/exp OR failure) AND ('mortality' OR 'mortality'/exp OR mortality) NOT ('review' OR 'review'/exp OR review) AND [embase]/lim AND [01-3-2013]/sd

Supplementary table 2. Diagnostic criteria of organ failure(s) (OFs) and acute-on-chronic liver failure (ACLF) according to the EASL CLIF definition (11).

Organ failure definition	
Liver (bilirubin, mg/dL)	≥12.0
Kidney (creatinine, mg/dL)	≥2.0 or renal replacement therapy
Brain (Hepatic Encephalopathy West Haven Criteria)	Grades 3–4
Coagulation (INR)	≥2.5
Circulation	Use of vasopressors
Lungs	PaO ₂ /FiO ₂ ≤200 or SpO ₂ /FiO ₂ ≤214 Or mechanical ventilation

ACLF definition and grades	
No ACLF	No organ failure; or single non-kidney organ failure (with serum creatinine <1.5mg/dL and no HE).
ACLF-1	Single kidney failure; or 1 non-kidney organ failure together with serum creatinine 1.5-.1.9mg/dL or grade 1-2 HE.
ACLF-2	Two organ failures.
ACLF-3	Three or more organ failures.

Supplementary Table 3. Newcastle-Ottawa Scale (NOS)

Author	ACLF cohort similar to original CANONIC	NON ACLF cohort similar to original CANONIC	Ascertainment of ACLF CANONIC	Use of CANONIC definition	Prevalent ACLF on inception	ACLF and non ACLF comparable?	Follow-up long enough 90 days at least	Adequacy of follow-up	Total
Europe									
Moreau et al 2013 (11)	1	1	1	1	1	1	1	1	8
McPhail et al 2016 (19)	1	1	1	1	0	0	1	1	6
Barosa et al 2017 (20)	1	1	1	1	0	1	1	1	7
Alexopoulou et al 2017 (21)	1	1	1	1	0	1	1	1	7
Huelin et al 2017 (22)	1	1	1	1	0	1	1	1	7
Antunes et al 2017 (23)	1	1	1	1	0	1	1	1	7
Piano et al 2017 (24)	1	1	1	1	1	1	1	0	7
Blasi et al 2019 (25)	0	0	1	1	0	1	1	1	5
Perdigoto et al 2019 (26)	1	1	1	1	0	1	1	1	7

East Asia										
Shi et al 2015 (14)	1	1	1	0	1	1	1	1	1	7
Kim et al 2016 (38)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Shi et al 2017 (39)	1	1	1	0	1	1	1	1	1	7
Song et al 2018 (40)	1	1	1	0	1	1	1	1	1	7
South Asia										
Dhiman et al 2014 (41)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Amarapurkar et al 2015 (42)	1	0	1	1	1	0	0	1	1	4
Gupta et al 2017 (43)	1	1	1	0	1	1	1	1	1	7
Selva Rajoo et al 2017 (44)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Maipang et al 2019 (45)	1	0	1	1	1	0	1	1	1	6
Sirimongkol kasem et al 2019 (46)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	8

Score conversion: 1:yes 0: No

Supplementary Table 4. Uniformity of EASL-CLIF definitions of ACLF

Author	ACLF definition	ACLF grade definition	Liver failure	Kidney failure	Brain failure	Coagulation failure	Circulatory failure	Respiratory failure
Europe								
Moreau et al 2013 (11)	EASL-CLIF criteria	1,2,3 (see Suppl table 1)	Serum bilirubin ≥ 12.0 mg/dL	Serum creatinine ≥ 2.0 mg/dL or the use of RRT	Grade III or IV hepatic encephalopathy according to the West Haven classification	INR ≥ 2.5 and/or a platelet count of ≥ 20 109/L or below	Use of dopamine, dobutamine, or terlipressin	PaO ₂ /FIO ₂ ratio < 200 mmHg or SpO ₂ /FIO ₂ ratio < 200
McPhail et al 2016 (19)	EASL-CLIF criteria	NR	Serum bilirubin > 6 mg/dL	Serum creatinine ≥ 3.5 mg/dL	Grade III or IV hepatic encephalopathy according to the West Haven classification	NR	NR	PaO ₂ /FIO ₂ ratio < 200 mmHg
Barosa et al 2017 (20)	EASL-CLIF criteria	1,2,3 (see Suppl table 1)	Serum bilirubin ≥ 12 mg/dl	Serum creatinine ≥ 2.0 mg/dl or the use of RRT	Grade III or IV hepatic encephalopathy according to the West Haven classification	INR ≥ 2.5	Use of vasopressors, with the exception of terlipressin in hepatorenal syndrome	SpO ₂ /FIO ₂ ≤ 214 or the need for mechanical ventilation
Alexopoulou et al 2017 (21)	EASL-CLIF	1,2,3 (see Suppl table 1)	Serum bilirubin	Serum creatinine \geq	Grade III or IV hepatic	INR ≥ 2.5 and/or a	The use of dopamine,	PaO ₂ /FIO ₂ ratio < 200 mmHg or an

	criteria	table 1)	≥ 12 mg/dl	2.0 mg/dl or the use of RRT	encephalopathy, platelet according to the West Haven classification	platelet count of 20 109/L or below	dobutamine, or terlipressin	SpO ₂ /FiO ₂ ratio <200
Huelin et al 2017 (22)	EASL-CLIF criteria	1,2,3 (see Suppl table 1)	Liver failure was defined by a serum bilirubin level of ≥12.0 mg/dL	Serum creatinine ≥ 2.0 mg/dl or the use of RRT	Grade III or IV hepatic encephalopathy, according to the West Haven classification	INR ≥2.5 and/or a platelet count of 20 109/L or below	Use of dopamine, dobutamine, or terlipressin	PaO ₂ /FiO ₂ ratio < 200 mmHg or SpO ₂ /FiO ₂ ratio <200
Antunes et al 2017 (23)	EASL-CLIF criteria	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Piano et al 2017 (24)	EASL-CLIF criteria	1,2,3 (see Suppl table 1)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Blasi et al 2019 (25)	EASL-CLIF criteria	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Perdigoto et al 2019 (26)	EASL-CLIF criteria	1,2,3 (see Suppl table 1)	Serum bilirubin ≥ 12 mg/dL	Serum creatinine >2.0 mg/dL	Grade III or IV hepatic encephalopathy	NA	Use of vasopressors	NA
Ferreira et al 2019 (27)	EASL-CLIF criteria	1,2,3 (see Suppl table 1)	Serum bilirubin ≥12.0	Serum creatinine ≥ 2.0 mg/dL or	Grade III or IV hepatic encephalopathy	INR ≥2.5 and/or a platelet	Use of dopamine, dobutamine, or terlipressin	PaO ₂ /FiO ₂ ratio < 200 mmHg or SpO ₂ /FiO ₂ ratio

			mg/dL	the use of RRT	according to the West Haven classification	count of 20 109/L or below	terlipressin	<200
Mani et al 2019 (28)	EASL-CLIF criteria	1,2,3 (see Suppl table 1)	Serum bilirubin ≥ 12.0 mg/dL	Serum creatinine ≥ 2.0 mg/dL or the use of RRT	Grade III or IV hepatic encephalopathy, according to the West Haven classification	INR ≥ 2.5 and/or a platelet count of 20 109/L or below	Use of dopamine, dobutamine, or terlipressin	PaO ₂ /FiO ₂ ratio < 200 mmHg or SpO ₂ /FiO ₂ ratio <200
Zaccherini et al 2019 (29)	EASL-CLIF criteria	NR	Serum bilirubin ≥ 12.0 mg/dL	Serum creatinine ≥ 2.0 mg/dL or the use of RRT replacement therapy	Grade III or IV hepatic encephalopathy, according to the West Haven classification	INR ≥ 2.5 and/or a platelet count of 20 109/L or below	Use of dopamine, dobutamine, or terlipressin	PaO ₂ /FiO ₂ ratio < 200 mmHg or SpO ₂ /FiO ₂ ratio <200
Niewinski et al 2020 (30)	EASL-CLIF criteria	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
South America								
Silva et al 2015 (31)	EASL-CLIF criteria	1,2,3 (see Suppl table 1)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Dominguez et al 2016 (32)	EASL-CLIF criteria	1,2,3 (see Suppl table 1)	Serum bilirubin ≥ 12.0 mg/dL	Serum creatinine ≥ 2.0 mg/dL or the use of RRT replacement	Grade III or IV hepatic encephalopathy, according to the West Haven classification	INR ≥ 2.5 and/or a platelet count of 20 109/L or below	Use of dopamine, dobutamine, or terlipressin	PaO ₂ /FiO ₂ ratio < 200 mmHg or SpO ₂ /FiO ₂ ratio <200

East Asia										
Shi et al 2015 (14)	EASL-CLIF criteria	1,2,3 (see Suppl table 1)	Serum bilirubin >12 mg/dL or 204 µmol/L	Serum creatinine > 2.0 mg/dL or 176 µmol/L	Grade III and IV hepatic encephalopathy according to West Haven criteria	INR > 2.5 or platelet count < 20.000	MAP < 70mmHg or need for vasopressors	PaO ₂ /FiO ₂ < 200 or SpO ₂ /FiO ₂ < 214 or need for mechanical ventilation		
Kim et al 2016 (38)	EASL-CLIF criteria	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR		
Shi et al 2017 (39)	EASL-CLIF criteria	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR		
Song et al 2018 (40)	EASL-CLIF criteria	1,2,3 (see Suppl table 1)	NR	NR	NR	NR	NR	NR		
South Asia										
Dhiman et al 2014 (41)	EASL-CLIF criteria	1,2,3 (see Suppl table 1)	Serum bilirubin > 12mg /dl	Serum creatinine > 2mg/dl or need of RRT	Grade III and IV hepatic encephalopathy according to West Haven criteria	INR > 2.5 or platelet count < 20.000	Use of vasopressors like dopamine, dobutamine, or terlipressin at any dose	PaO ₂ /FiO ₂ < 200 or SpO ₂ /FiO ₂ < 214		
Amarapurkar et al 2015 (42)	EASL-CLIF criteria	1,2,3 (see Suppl table 1)	Serum bilirubin > 12mg /dl	Serum creatinine > 2mg/dl or need for RRT	Grade III and IV hepatic encephalopathy according to West Haven criteria	INR > 2.5 or platelet count < 20.000	Use of vasopressors	PaO ₂ /FiO ₂ < 200 or SpO ₂ /FiO ₂ < 214		

Gupta et al 2017 (43)	EASL-CLIF criteria	1,2,3 (see Suppl table 1)	Serum bilirubin > 12mg/dl	Serum creatinine > 2mg/dl or need for RRT	Grade III and IV hepatic encephalopathy according to West Haven criteria	INR > 2.5 or platelet count < 20.000	MAP < 70mmHg or need for vasopressors	PaO ₂ /FIO ₂ < 200 or SpO ₂ /FIO ₂ < 214
Selva Rajoo et al 2017 (44)	EASL-CLIF criteria	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Maipang et al 2019 (45)	EASL-CLIF criteria	1,2,3 (see Suppl table 1)	Serum bilirubin > 12mg/dl	Serum creatinine > 2mg/dl or need for RRT	Grade III and IV hepatic encephalopathy according to West Haven criteria	INR > 2.5 or platelet count < 20.000	MAP < 70mmHg or need for vasopressors	PaO ₂ /FIO ₂ < 200 or SpO ₂ /FIO ₂ < 214 or need for mechanical ventilation
Sirimongkolkasem et al 2019 (46)	EASL-CLIF criteria	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR

Supplementary Table 5. Loss of follow up

Author	Loss of follow up
Europe	
Moreau et al 2013 (11)	All at inception / less than 15%
McPhail et al 2016 (19)	All at inception / less than 15%
Barosa et al 2017 (20)	All at inception / less than 15%
Alexopoulou et al 2017 (21)	All at inception / less than 15%
Huelin et al 2017 (22)	All at inception / less than 15%
Antunes et al 2017 (23)	NA (not available)
Piano et al 2017 (24)	All at inception / less than 15%
Blasi et al 2019 (25)	All at inception / less than 15%
Perdigoto et al 2019 (26)	NA
Ferreira et al 2019 (27)	NA
Mani et al 2019 (28)	NA
Zaccherini et al 2019 (29)	NA
Niewinski et al 2020 (30)	NA
South America	
Silva et al 2015 (31)	NA
Dominguez et al 2016 (32)	NA
Picon et al 2017 (33)	All at inception / less than 15%
Rosado et al 2019 (34)	All at inception / less than 15%
Leao et al 2019 (35)	All at inception / less than 15%
North America	
Hernaez et al 2019 (36)	NA
Sundaram et al 2019 (37)	NA
East Asia	
Shi et al 2015 (14)	All at inception / less than 15%
Kim et al 2016 (38)	All at inception / less than 15%
Shi et al 2017 (39)	All at inception / less than 15%
Song et al 2018 (40)	All at inception / less than 15%
South Asia	

Dhiman et al 2014 (41)	All at inception / less than 15%
Amarapurkar et al 2015 (42)	All at inception / less than 15%
Gupta et al 2017 (43)	All at inception / less than 15%
Selva Rajoo et al 2017 (44)	NA
Maipang et al 2019 (45)	NA
Sirimongkolkasem et al 2019 (46)	NA

Supplementary table 6. Sensitivity analysis of prevalence (95%CI) data to address statistical heterogeneity

	ACLF	ACLF-1	ACLF-2	ACLF-3
Main findings	35 (33 – 38)	44 (41 – 47)	32 (28 – 35)	21 (17 – 24)
Prospective	40 (33 – 47)	45 (37 – 53)	33 (26 – 39)	20 (14 – 24)
Retrospective	30 (26 – 33)	44 (39 – 48)	30 (25 – 35)	22 (15 – 29)
NOS\geq5	35 (33 – 38)	44 (41 – 47)	32 (28 – 35)	21 (17 – 24)
UHC < 10th percentile	64 (49 – 79)	17 (8 – 26)	37 (26 – 49)	41 (30 – 53)

NOS, Newcastle-Ottawa Scale; UHC, Universal Health Coverage Index.

Blue shadow highlights major differences

Supplementary table 6. Sensitivity analysis of prevalence (95%CI) data to address statistical heterogeneity

	ACLF	ACLF-1	ACLF-2	ACLF-3
Main findings	35 (33 – 38)	44 (41 – 47)	32 (28 – 35)	21 (17 – 24)
Prospective	40 (33 – 47)	45 (37 – 53)	33 (26 – 39)	20 (14 – 24)
Retrospective	30 (26 – 33)	44 (39 – 48)	30 (25 – 35)	22 (15 – 29)
NOS\geq5	35 (33 – 38)	44 (41 – 47)	32 (28 – 35)	21 (17 – 24)
UHC < 10th percentile	64 (49 – 79)	17 (8 – 26)	37 (26 – 49)	41 (30 – 53)

NOS, Newcastle-Ottawa Scale; UHC, Universal Health Coverage Index.

Blue shadow highlights major differences

Supplementary table 7. Sensitivity analysis of 90-day mortality data to address statistical heterogeneity.

	ACLF	ACLF-1	ACLF-2	ACLF-3
Main findings	58 (55 – 61)	32 (29 – 35)	55 (50 – 60)	80 (75 – 85)
Prospective	60 (54 – 66)	38 (32 – 43)	62 (52 – 72)	83 (79 – 88)
Retrospective	55 (50 – 59)	29 (26 – 32)	47 (42 – 52)	77 (71 – 83)
NOS\geq5	59 (55 – 62)	32 (29 – 35)	55 (50 – 60)	80 (75 – 85)
UHC < 10th percentile	73 (64 – 82)	27 (10 – 57)	79 (52 – 92)	--

NOS, Newcastle-Ottawa Scale; UHC, Universal Health Coverage Index.

Blue shadow highlights major differences

Supplementary Table 8. Differences in prevalence and mortality using meta-regression analysis and adjusting for different underlying etiologies and triggers. Summary of multiple-corrections corrected p-values highlighting significant vs. non statistically significant results (NO).

	Etiology Chronic Liver Disease		Triggers			
	Alcohol	Viral	Alcohol	Infection	GIB	Viral
Prevalence	Europe and South Asia (0.01)	Europe and South Asia (0.01)	Europe and South Asia (0.01)	Europe and South Asia (0.01)	Europe and South Asia (0.01)	South Asia (0.01)
Mortality	Europe and North America (0.01)	North-America(0.04)	NO	NO	NO	NO

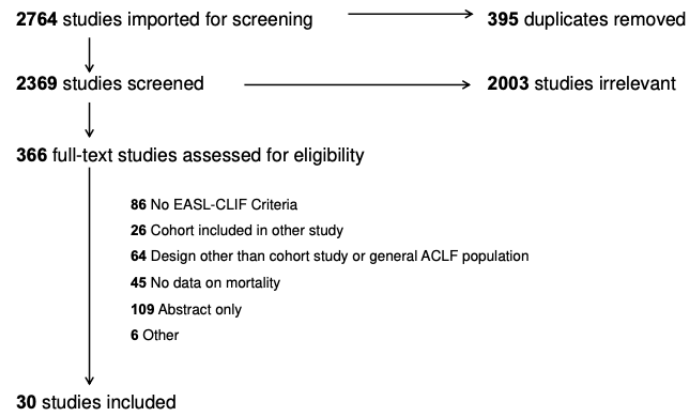
Supplementary Table 9. Egger's test p-values for small-study effects by Prevalence or 90-day Mortality analysis

	Prevalence	90-day mortality
ACLF	0.05	<0.01
Non ACLF	--	0.76
ACLF 1	0.46	0.22
ACLF-2	0.82	<0.01
ACLF-3	0.74	<0.017

Supplementary Figure legends

Supplementary figure 1. Flow chart of study selection.

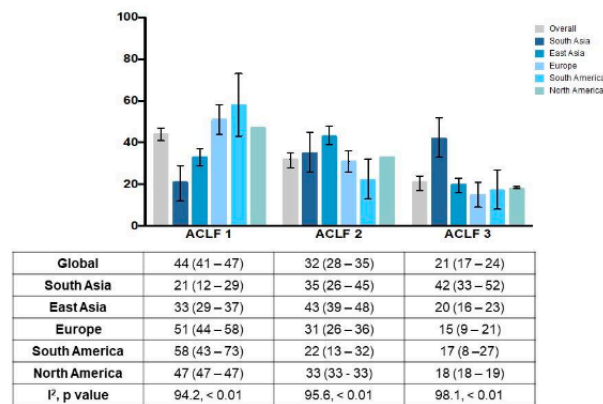
Supplementary Figure 1.– Flow Chart



Supplementary figure 2. Prevalence of ACLF by grade.

This figure shows the prevalence of ACLF categorized by grade according to the Canonic Study definition (ACLF-1, ACLF-2, ACLF-3). The figure includes data about the prevalence both worldwide and divided by regions (Europe, North and South America, East and South Asia). Numbers are percentages and 95% confidence interval (95%CI).

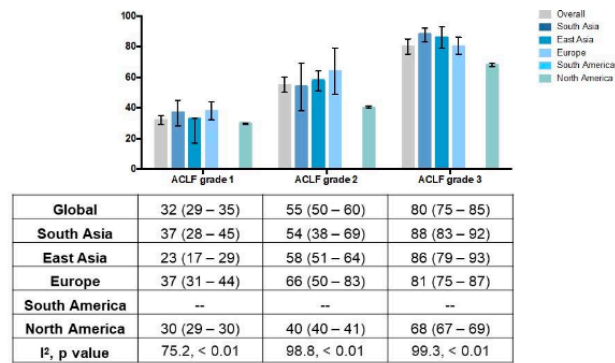
Supplementary Figure 2.- Prevalence of ACLF by regions and grade (% , 95% Confidence Interval)



Supplementary figure 3. 90-day mortality by grade.

This figure shows the 90-day mortality of patients with ACLF categorized by region (Europe, North and South America, East and South Asia) and grade according to the Canonic Study definition (ACLF-1, ACLF-2, ACLF-3). Numbers are percentages and 95% confidence interval (95%CI).

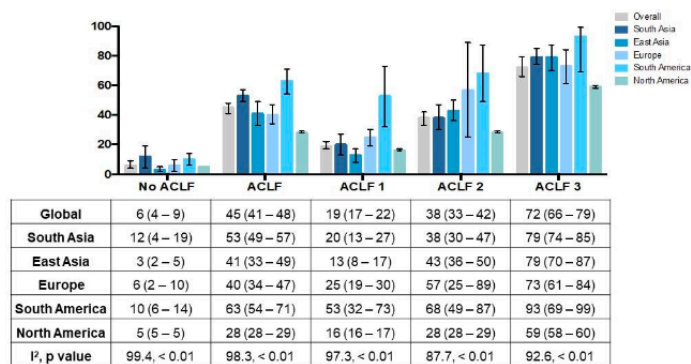
Supplementary Figure 3.- 90-day mortality by ACLF grade and regions (% , 95% Confidence Interval)



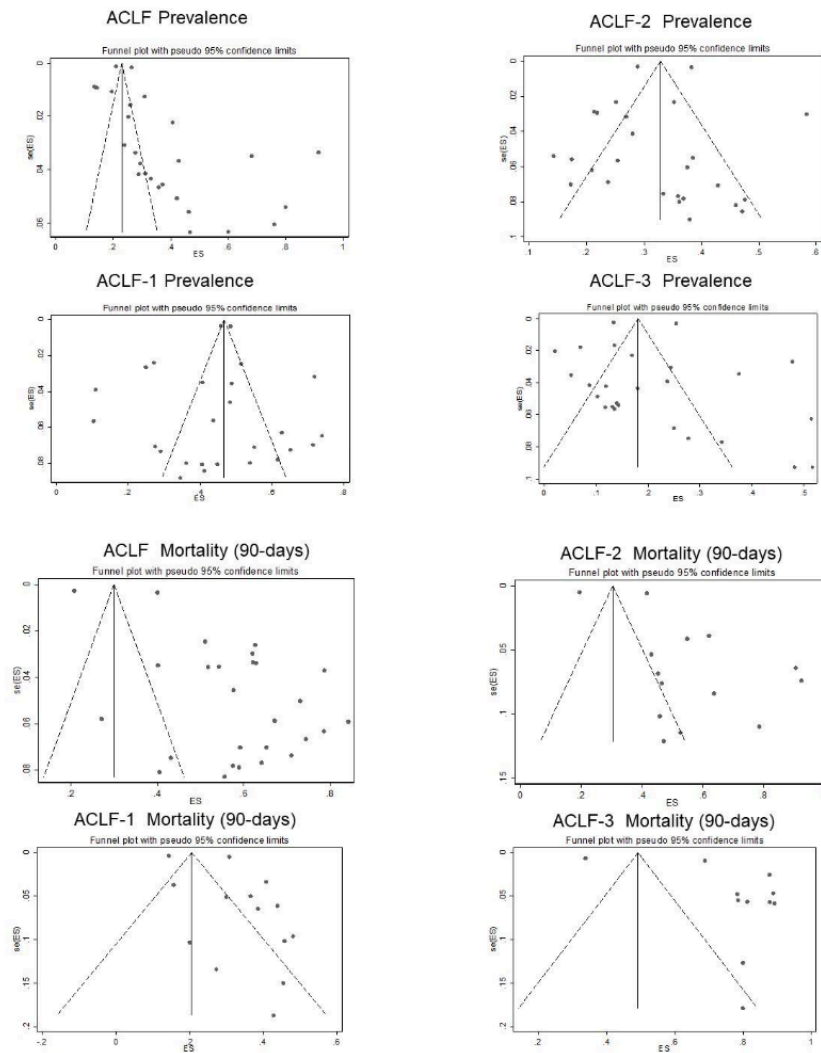
Supplementary figure 4. 28-day mortality.

This figure shows 28-day mortality of patients with ACLF worldwide and categorized by region (Europe, North and South America, East and South Asia) and grade according to the Canonic Study definition (ACLF-1, ACLF-2, ACLF-3). Numbers are percentages and 95% confidence interval (95%CI).

Supplementary Figure 4.- 28-day ACLF mortality by regions (% , 95% Confidence Interval)



Supplementary Figure 5. Funnel Plots in Prevalence and 90-Day mortality of ACLF presence and grades.



8.1.2 Estudi 2: Urinary L-FABP is a promising prognostic biomarker of ACLF and mortality in patients with decompensated cirrhosis

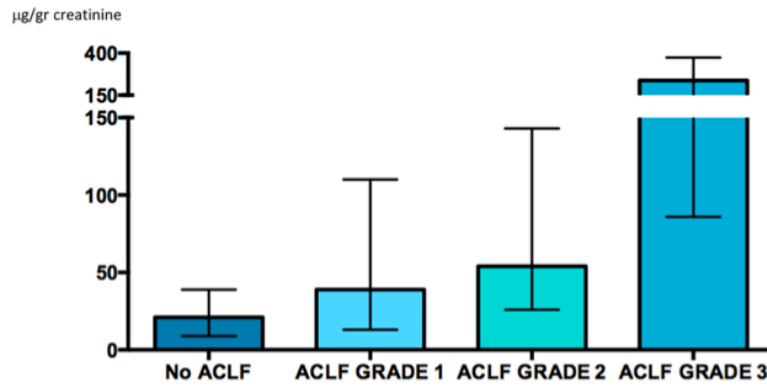
Urinary L-FABP is a promising prognostic biomarker of ACLF and mortality in patients with decompensated cirrhosis

Adrià Juanola, Isabel Graupera, Chiara Elia, Salvatore Piano, Cristina Solé, Marta Carol, Martina Pérez-Guasch, Octavi Bassegoda, Laia Escudé, Ana-Belén Rubio, Marta Cervera, Laura Napoleone, Emma Avitabile, Ann T. Ma, Núria Fabrellas, Elisa Pose, Manuel Morales-Ruiz, Wladimiro Jiménez, Ferran Torres, Gonzalo Crespo, Elsa Solà, Pere Ginès

Table of contents

Fig. S1.....	2
Table S1.....	3
Table S2.....	4

Fig. S1. uL-FABP levels according to presence and ACLF grade in the validation cohort.



uL-FABP (µg/gr creatinine)	21 (9 - 39)	39 (13 - 110)	54 (26 - 143)	237 (86 - 374)	p < 0.001
----------------------------	-------------	---------------	---------------	----------------	-----------

uL-FABP levels according to presence and ACLF grade in the validation cohort.
 Level of significance: p < 0.001 (Kruskal-Wallis test).

Table S1. Baseline characteristics of patients from validation cohort according to 3-month survival.

Variable	Alive # (n=103)	Dead (n=36)	HR (95% IC)	P value
Age (years)	59 (52 – 65)	61 (50 - 68)	1.001 (0.968 - 1.034)	0.932
Gender (Female)	32 (31)	12 (33)	1.117 (0.559 - 2.233)	0.801
Etiology			Ref	
Alcohol	64 (62)	22 (61)		
Alcohol + HCV	7 (7)	5 (14)	2.008 (0.760 - 5.310)	0.459
HCV	16 (15.5)	3 (8)	0.564 (0.169 - 1.885)	
Other	16 (15.5)	6 (17)	1.058 (0.429 - 2.609)	
Presence of ascites	61 (59)	30 (83)	2.994 (1.246 - 7.198)	0.009
Presence of hepatic encephalopathy	27 (26)	24 (67)	4.532 (2.263 - 9.077)	<0.001
Albumin (g/L)	30 (26 – 35)	27 (24 – 31)	0.937 (0.881 - 0.997)	0.031
Bilirubin (mg/dL)	1.9 (1.0 – 4.4)	8.1 (2.8 – 15.6)	1.061 (1.034 - 1.089)	<0.001
INR	1.43 (1.26 – 1.74)	2.00 (1.66 – 2.20)	1.427 (1.226 - 1.662)	<0.001
Serum Creatinine (mg/dL)	1.0 (0.57 – 1.6)	1.8 (1.0 – 2.3)	1.423 (1.126 - 1.797)	<0.001
Serum Sodium (mEq/L)	136 (134 – 139)	134 (130 – 138)	0.920 (0.862 - 0.982)	0.003
Leucocyte Count (x10 ⁹ /mm ³)	5.9 (3.9 – 8.3)	8.9 (4.9 – 15.5)	1.126 (1.081- 1.173)	0.041
C-reactive protein (mg/dL)	2.1 (0.8 – 5.1)	3.2 (1.3 – 6.0)	1.060 (0.992 - 1.133)	0.086
MELD Sodium score	18 (15 – 24)	29 (21 – 33)	1.144 (1.102 - 1.187)	<0.001
AKI	44 (43)	30 (83)	5.816 (2.416 - 14.000)	<0.001
Bacterial infections	52 (51)	26 (72)	2.335 (1.125 - 4.846)	0.024
ACLF	30 (29)	28 (78)	8.130 (3.552 - 18.607)	
Grade 1	19 (18)	12 (33)	5.231 (2.136 - 12.812)	
Grade 2	11 (11)	6 (17)	4.749 (1.646 - 13.701)	<0.001
Grade 3	0 (0)	10 (28)	57.070 (19.673-165.553)	
uL-FABP (μg/gr creatinine)	26 (12 – 48)	69 (23 – 190)	1.005 (1.003 - 1.007) ^{##}	<0.001

Values are numbers or medians and percentages or interquartile ranges (in brackets).

HCV, hepatitis C virus; INR, international normalized ratio; MELD, model for end-stage liver disease; ACLF, acute-on-chronic liver failure; AKI, acute kidney injury; uL-FABP, urinary Liver fatty acid-binding protein.

Transplanted patients were censored at the time of intervention

HR per 10 units increase

Table S2. Baseline characteristics of patients according to the development of ACLF during follow-up.

Variable	No ACLF during Follow-up (n=176)	ACLF during Follow-up (n=18)	p value
Age (years)	60 (52 – 71)	65 (56 – 70)	0.192
Female gender	72 (41)	7 (39)	0.813
Etiology			
Alcohol	65 (37)	6 (33)	0.439
Alcohol + HCV	23 (13)	0 (0)	
HCV	59 (34)	10 (56)	
Other	29 (16)	2 (11)	
Albumin (g/L)	28 (25 – 33)	26 (23 – 32)	0.501
Bilirubin (mg/dL)	2.0 (1.1 – 3.0)	3.4 (1.7 – 6.0)	0.045
INR	1.4 (1.3 – 1.7)	1.8 (1.4 – 2.0)	0.001
Serum Creatinine (mg/dL)	0.9 (0.7 – 1.2)	1.3 (0.9 – 1.7)	< 0.001
Serum Sodium (mEq/L)	136 (133 – 138)	132 (124 - 135)	< 0.001
Leucocyte count (x10 ⁹ /mm ³)	5.2 (3.7 – 7.7)	5.6 (5.1 – 11.0)	0.073
C-reactive protein (mg/dL)	3.2 (1.2 – 6.0)	3.7 (1.6 – 6.1)	0.949
MELD score	14 (11 - 17)	21 (16 - 23)	< 0.001
MELD Sodium score	17 (13 – 21)	26 (22 – 30)	< 0.001
Ascites	95 (54)	14 (78)	0.044
Hepatic Encephalopathy	36 (20)	7 (39)	0.112
AKI	32 (18)	9 (50)	0.001
Bacterial infections	58 (33)	5 (28)	0.548
uL-FABP (µg/gr creatinine)	22 (12 - 53)	58 (35 - 106)	0.048

Values are numbers or medians and percentages or interquartile ranges (in brackets).

HCV, hepatitis C virus; INR, international normalized ratio; MELD, model for end-stage liver disease; ACLF, acute-on-chronic liver failure; AKI, acute kidney injury; uL-FABP, urinary Liver fatty acid-binding protein; uNGAL, urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin.

8.2 Publicacions relacionades

8.2.1 Articles

- Sequential changes in urinary biomarker levels in patients with cirrhosis and severe hepatorenal syndrome. Solé C, Ma AT, Solà E, Carol M, Fabrellas N, **Juanola A**, Napoleone L, Gratacós-Ginès J, Bassegoda O, Cervera M, Pérez-Guasch M, Rubio AB, Avitabile E, Morales Ruiz M, Graupera I, Pose E, Kamath PS, Ginès P. *Liver Int.* 2021;41:2729-2732. doi: 10.1111/liv.15069.
- Monitoring renal function and therapy of hepatorenal syndrome patients with cirrhosis. **Juanola A**, Solé C, Toapanta D, Solà E, Ginès P. *Clin Liver Dis.* 2021 May;25(2):441-460. doi: 10.1016/j.cld.2021.01.011.
- Hyperkalemia influences the outcome of patients with cirrhosis with acute decompensation (AD) and acute-on-chronic liver failure (ACLF). Mezzano G, Cárdenas A, Aguilar F, Pavesi M, Solé C, Napoleone L, Graupera I, **Juanola A**, Carol M, Pose E, Fabrellas N, Hernández R, Martínez J, Saliba F, Arroyo V, Solà E, Ginès P. *Dig Liver Dis.* 2021 Jan 11;S1590-8658(20)31091-4. doi: 10.1016/j.dld.2020.12.009.
- Treatment With Simvastatin and Rifaximin Restores the Plasma Metabolomic Profile in Patients With Decompensated Cirrhosis. Pose E, Solà E, Lozano JJ, **Juanola A**, Sidorova J, Zaccherini G, de Wit K, Uschner F, Tonon M, Kazankov K, Jiménez C, Champion D, Napoleone L, Ma AT, Carol M, Morales-Ruiz M, Alessandria C, Beuers U, Caraceni P, Francoz C, Durand F, Mookerjee RP, Trebicka J, Vargas V, Piano S, Watson H, Abraldes JG, Kamath PS, Davis MM, Ginès P; investigators of the LIVERHOPE Consortium. *Hepatol Commun.* 2021 Dec 28. doi: 10.1002/hep4.1881.
- Reply to: "Acute-on-chronic liver failure in East-Asia: an underestimated issue with limited data". **Juanola A**, Mezzano G, Hamilton JP, Ginès P, Solà E, Hernaez R. *Gut.* 2021 May 12;gutjnl-2021-324926. doi: 10.1136/gutjnl-2021-324926.
- Alterations in Gut Microbiome in Cirrhosis as Assessed by Quantitative Metagenomics: Relationship With Acute-on-Chronic Liver Failure and Prognosis. Solé C, Guilly S, Da Silva K, Llopis M, Le-Chatelier E, Huelin P, Carol M, Moreira R, Fabrellas N, De Prada G, Napoleone L, Graupera I, Pose E, **Juanola A**, Borrueal N, Berland M, Toapanta D, Casellas F, Guarner F, Doré J, Solà E, Ehrlich SD, Ginès P. *Gastroenterology.* 2021 Jan;160(1):206-218.e13. doi: 10.1053/j.gastro.2020.08.054.

- Clinical features and evolution of bacterial infection-related acute-on-chronic liver failure. Wong F, Piano S, Singh V, Bartoletti M, Maiwall R, Alessandria C, Fernandez J, Soares EC, Kim DJ, Kim SE, Marino M, Vorobioff J, Barea RCR, Merli M, Elkrief L, Vargas V, Krag A, Singh SP, Lesmana LA, Toledo C, Marciano S, Verhelst X, Intagliata N, Rabinowich L, Colombato L, Kim SG, Gerbes A, Durand F, Roblero JP, Bruns T, Yoon EL, Giralá M, Pyrsopoulos NT, Kim TH, Yim SY, **Juanola A**, Gadano A, Angeli P; International Club of Ascites Global Study Group. *J Hepatol.* 2021 Feb;74(2):330-339. doi: 10.1016/j.jhep.2020.07.046.

8.2.2 Capítols de llibres

- **Juanola A**, Cardenas A and Ginès P. (2019). Hepatorenal Syndrome. In: Evidence Based Nephrology, 2nd ed. Paul M Palevsky, Giovanni Strippoli, Donald A. Molony, Jonathan C. Craig.
- **Juanola A** and Solà E (2019). Management of Hepatorenal Syndrome. In: EASL Postgraduate Course – End Stage Liver Disease (pp. 137 – 146). Annalisa Berzigotti, Pere Ginès François Durand. Recuperat de: <https://ilc-congress.eu/wp-content/uploads/2019/03/EASL-ILC-2019-PGC-Book.pdf>
- **Juanola A**, Solè C, Napoleone L and Solà E. (2019). Prevention of Acute-on-Chronic Liver Failure. In: Therapy in Liver Diseases 2019. (pp. 249 – 256). Elsevier.
- **Juanola A**, Solà E, Mendive JM. Descompensaciones en el enfermo con cirrosis hepática. Programa de formación AEGASTRUM-SEMFYC. 2021. Asociación Española de Gastroenterología y Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria.

8.2.3 Comunicacions a congressos

- Liver fatty-acid-binding protein (L-FABP) mejora la capacidad del MELD-Na para predecir el pronóstico de los pacientes con cirrosis hepática descompensada. **A. Juanola**, I Graupera, S Piano, C Elia, P Huelin, C Solé, O Bassegoda, M Carol, G de Prada, N Fabrellas, M Cervera, M Perez, L Napoleone, E Pose, E Solà, P Ginès. 45º Congreso anual AEEH. Madrid, febrer 2020.

- Perspectiva internacional de la prevalencia y la mortalidad de la insuficiencia hepática aguda sobre crónica (ACLF): revisión sistemática y metaanálisis. **A Juanola**, G Mezzano, C Solé, E Pose, I Graupera, O Bassegoda, A Cárdenas, P Ginès, E Solà, R Hernaez. 45º Congreso anual AEEH. Madrid, febrer 2020.
- Liver fatty-acid-binding protein (L-FABP) millora la capacitat del MELD-Na per predir el pronòstic dels pacients amb cirrosi descompensada. **A. Juanola**, I Graupera, S Piano, C Elia, P Huelin, C Solé, O Bassegoda, M Carol, G de Prada, N Fabrellas, M Cervera, M Perez, L Napoleone, E Pose, E Solà, P Ginès. XXIX Congrès de la Societat Catalana de Digestologia. Lleida, gener 2020. Premi al millor pòster.
- Perspectiva internacional de la prevalença i la mortalitat de la insuficiència hepàtica aguda sobre crònica (ACLF): revisió sistemàtica i metaanàlisi. **A Juanola**, G Mezzano, C Solé, E Pose, I Graupera, O Bassegoda, A Cárdenas, P Ginès, E Solà, R Hernaez. XXIX Congrès de la Societat Catalana de Digestologia. Lleida, gener 2020.
- Urinary Liver Fatty-Acid-Binding Protein (uL-FABP) improves accuracy of MELD score to predict short-term mortality in patients with decompensated cirrhosis. **A Juanola**, I Graupera, S Piano, C Elia, P Huelin, C Solé, O Bassegoda, M Carol, G de Prada, N Fabrellas, M Cervera, M Perez, L Napoleone, M Bonacci, E Pose, E Solà, P Ginès. EASL-International Liver Congress. Viena, abril 2019.
- Urinary liver fatty-acid binding protein (ul-fabp) predicts acute-on-chronic liver failure (ACLF) and mortality in patients with decompensated cirrhosis. **A Juanola**, I Graupera, S Piano, C Elia, P Huelin, C Solé, O Bassegoda, M Carol, G de Prada, N.Fabrellas, M Cervera, M Perez, L Napoleone, E Pose, E Solà, P Ginès. EASL-International Liver Congress. Londres, abril 2020.
- International perspective of prevalence and mortality of Acute-on-Chronic Liver Failure: a Systematic Review and Meta-analysis. G Mezzano, **A Juanola**, A Cárdenas, P Ginès, E Solà and R Hernaez. AASLD – The Liver Meeting. Boston, novembre 2019. Poster of Distinction.

