



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

TITULO:

**FACTORES PREDICTORES PARA MORTALIDAD EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA
HEPÁTICA AGUDA SOBRE CRÓNICA DESENCADENADO POR INFECCIONES
BACTERIANAS**

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:

GASTROENTEROLOGIA

PRESENTA:

DR. DANIEL ALEJANDRO CALLE RODAS

TUTOR:

DR. ALDO TORRE DELGADILLO
ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGIA
MEDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE GASTROENTEROLOGIA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION SALVADOR ZUBIRAN

CIUDAD DE MEXICO, JULIO 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



**FACTORES PREDICTORES PARA MORTALIDAD EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA
HEPÁTICA AGUDA SOBRE CRÓNICA DESENCADENADO POR INFECCIONES
BACTERIANAS**

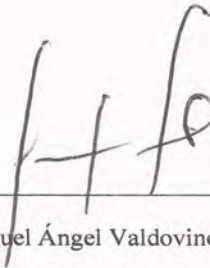


Dr. Sergio Ponce De León Rosales

Director de Enseñanza

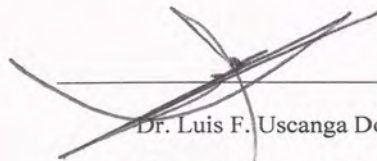


INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRAN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.



Dr. Miguel Ángel Valdovinos Díaz

Profesor Titular del Curso de Gastroenterología



Dr. Luis F. Uscanga Domínguez

Jefe del Departamento de Gastroenterología



Dr. Aldo Torre Delgado

Tutor de Tesis

El presente trabajo de investigación fue realizado en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán y en la División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México bajo la Dirección del Dr. Aldo Torre Delgadillo.

INDICE:

	Página
Relación de tablas y figuras	6
Abreviaturas	7
Resumen	8
Abstract	9
1. Antecedentes y marco de referencia	10
2. Planteamiento del problema	14
3. Justificación	15
4. Objetivos	15
5. Hipótesis	15
6. Diseño	15
7. Material y métodos	16
7.1 Universo de estudio	
7.2 Tamaño de la muestra	
7.3 Criterios de selección	
7.3.1 Criterios de inclusión	
7.3.2 Criterios de exclusión	
7.3.3 Criterios de eliminación	
7.4 Definición de las variables	17
7.5 Descripción de procedimientos	18
7.6 Recursos	19
8. Validación de datos	20
8.1 Presentación de resultados	
9. Consideraciones éticas	21
10. Resultados	21
11. Discusión	28
12. Conclusiones	29
13. Perspectivas	30
14. Referencias	31

GRAFICOS Y TABLAS:

	Página
Gráfico 1. ACLF y la diferencia de la cirrosis descompensada	9
Gráfico 2. Flujograma de selección de pacientes	18
Tabla 1. Ejemplos de definiciones disponibles para ACLF	10
Tabla 2. Puntuación CLIF-SOFA	10
Tabla 3. Definición de ACLF	11
Tabla 4. Características Demográficas y clínicas al ingreso	19
Tabla 5. Tipo de infección y esquema antibiótico al ingreso	20
Tabla 6. Evolución intrahospitalaria y falla orgánica	21
Tabla 7. Mortalidad Global	21

ABREVIATURAS

CH: cirrosis hepática

IHAC: Insuficiencia Hepática Aguda sobre Crónica

ACLF: Acute on Chronic Liver Failure

DA: Descompensación aguda

ALT: Alanino aminotransferasa

AST: Aspartato aminotransferasa

MELD: modelo para la enfermedad hepática terminal

CLIF-SOFA: Chronic liver failure - sequential organ failure assessment score

CLIF-C OF: Chronic liver failure - Organ failure

SOFA: Sequential organ failure assessment

VHB: virus de hepatitis B

VHC: virus de hepatitis C

INCMNSZ: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

FACTORES PREDICTORES PARA MORTALIDAD EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA SOBRE CRÓNICA DESENCADENADO POR INFECCIONES BACTERIANAS

RESUMEN

Antecedentes: La insuficiencia hepática aguda sobre crónica (ACLF, acute-on-chronic liver failure), se define como una entidad caracterizada por una descompensación aguda de una hepatopatía crónica asociado al fallo de diferentes órganos y elevada mortalidad. En la actualidad ACLF, afecta al 30% de los pacientes ingresados por complicaciones de la cirrosis. Las infecciones bacterianas, alcoholismo y reactivación de las hepatitis virales representan los factores precipitantes más frecuentes, aunque se conoce que hasta el 40% de estos pacientes no se identifica el factor precipitante.

Objetivos: Identificar factores predictivos para mortalidad en pacientes con insuficiencia hepática aguda sobre crónica secundario a infecciones bacterianas y comparar el rendimiento diagnóstico y predictivo de las escalas CLIF-SOFA, CLIF-C AD, CLIF-C ACLF para mortalidad en pacientes con insuficiencia hepática aguda sobre crónica.

Material y Métodos: Estudio unicéntrico, retrospectivo, descriptivo y observacional. Se incluyeron pacientes entre 18 a 75 años con cirrosis hepática de cualquier etiología corroborada mediante biopsia hepática, endoscopia o radiología entre los períodos de enero 2012 a diciembre 2017 quienes hayan presentado un episodio de ACLF de acuerdo a CLIF-C ACLF Score y secundario a proceso infeccioso adquirido en la comunidad o nosocomial. Descompensación de la cirrosis se definió por la aparición de una o más complicaciones, incluyendo ascitis, encefalopatía, sangrado de tubo digestivo e infecciones. La existencia de falla multiorgánica se evaluó utilizando la versión modificada del índice Sequential Organ Failure Assessment score (SOFA) aplicado a pacientes con cirrosis denominado CLIF-SOFA y su versión simplificada, CLIF-C Organ Failure score (CLIF-C OF). De acuerdo al número y a la cantidad de fallas orgánicas según estos índices, se definió la presencia de ACLF y se clasificó su gravedad en 3 estadios: A) pacientes con hepatopatía crónica sin cirrosis, B) pacientes con cirrosis compensada y C) pacientes con cirrosis descompensada. Pacientes con datos incompletos, embarazo, coinfección con VIH, comorbilidades severas como falla cardíaca, síndrome coronario, infarto cerebral y antecedente de trasplante hepático no fueron considerados para nuestro estudio.

Resultados: Se incluyeron datos de 91 pacientes, de 52 (DE \pm 15) años, el 59.3% mujeres con un total de 80 (87%) con ACLF secundario a infecciones de las cuales el 35% con infecciones nosocomiales y el 63.8% con infecciones adquiridas en la comunidad, además de 11(12.1%) pacientes con ACLF secundario a sangrado de origen variceal. El 52% con CHILD-PUGH clase C y un MELD y MELD Na > 15 puntos en el 49.5 y 52.7%, respectivamente. La causa más frecuente de cirrosis fue de etiología viral con el 36.3% por Hepatitis C (VHC). El resto de las características demográficas y de laboratorio. Tiempo total de exposición 1824 días - persona con una incidencia de acumulada a los 7, 28 y 90 días de 41, 82 y 90.11%. El análisis multivariado que incluyó a las variables clínicas y demográficas al ingreso, además del tipo de disfunción orgánica reveló que la disfunción renal [HR = 2.5 (IC95% 1.51 - 4.36), $p < 0.01$] y la ventilación mecánica 12 horas [HR = 2.11(1.2 - 3.5), $p = 0.004$] fueron factores predictivos independientes para mortalidad. Adicionalmente la presencia de 3 o más disfunciones orgánicas con valor predictivo [HR = 3.26 (IC95% 1.8 - 5.8), $p < 0.01$]. En cuanto al rendimiento y capacidad predictiva de las escalas de mortalidad, la escala CLIF – SOFA con una mayor AUC comparada con CLIF - C AD y CLIF - C ACLF, con 0.83 (IC95% 0.67 – 0.96), vs. 0.68 (IC 5% 0.52 – 0.83) y 0.78 (IC95% 0.65 – 0.91), $p = 0.04$. La capacidad predictiva de las variables utilizadas con puntos de corte seleccionados fue para CLIF – SOFA \geq 68 puntos [HR 2.17 (IC95% 1.38 - 3.4), $p = 0.001$]; CLIF C AD > 58 puntos [HR 1.9 (IC95% 1.1 - 3.11), $p = 0.008$], CLIF – SOFA \geq 14 puntos [HR = 1.72 (IC 95% 1.11 - 2.68), $p < 0.014$], se identificó como factor protector para menor sobrevida un puntaje de MELD \leq 15 puntos [HR 0.43 (IC95% 0.27 - 0.68), $p < 0.001$]. El análisis multivariado no reveló características clínicas demográficas, antecedentes de complicaciones relacionados con la cirrosis, aislamientos o tratamiento con los diversos esquemas antibióticos como factores independientes de mortalidad. Los pacientes con diagnóstico de choque séptico con una mortalidad del 100% a 7 días, sin embargo, la comparación sin ser estadísticamente significativa.

Conclusiones: Tanto las infecciones adquiridas en la comunidad como nosocomiales fueron asociados con mayor mortalidad a corto y largo plazo en pacientes con ACLF. La escala CLIF-SOFA es la de mayor utilidad para predecir mortalidad al identificar a un paciente con ACLF, relacionado así, que a mayor falla multiorgánica se incrementa el riesgo de mortalidad.

PREDICTIVE FACTORS FOR MORTALITY IN PATIENTS WITH ACUTE-ON-CHRONIC LIVER FAILURE TRIGGERED BY BACTERIAL INFECTIONS

ABSTRACT

Background: Acute chronic liver failure (ACLF) is defined as an entity characterized by an acute decompensation of a chronic liver disease associated with the failure of different organs and high mortality. Currently ACLF, affects 30% of patients admitted for complications of cirrhosis. Bacterial infections, alcoholism and reactivation of viral hepatitis represent the most frequent precipitating factors, although it is known that up to 40% of these patients do not identify the precipitating factor.

Aims: Identify predictive factors for mortality in patients with acute on chronic liver failure secondary to bacterial infections and compare the diagnostic and predictive performance of the CLIF-SOFA, CLIF-C AD, CLIF-C ACLF scales for mortality in patients with ACLF.

Material and Methods: Unicentric, retrospective, descriptive and observational study. Patients aged 18 to 75 years with liver cirrhosis of any etiology corroborated by liver biopsy, endoscopy or radiology were included between the periods January 2012 to December 2017 who had presented an episode of ACLF according to CLIF-C ACLF Score and secondary to an infection acquired in the community or nosocomial. Decompensation of cirrhosis was defined by the appearance of one or more complications, including ascites, encephalopathy, gastrointestinal bleeding and infections. The existence of multiorgan failure was evaluated using the modified version of the Sequential Organ Failure Assessment score (SOFA) applied to patients with cirrhosis called CLIF-SOFA and its simplified version, CLIF-C Organ Failure score (CLIF-C OF). According to the number and number of organic failures according to these indexes, the presence of ACLF was defined and its severity was classified in 3 stages: A) patients with chronic liver disease without cirrhosis, B) patients with compensated cirrhosis and C) patients with cirrhosis decompensated. Patients with incomplete data, pregnancy, coinfection with HIV, severe comorbidities such as heart failure, coronary syndrome, cerebral infarction and history of liver transplantation were not considered for our study.

Results: We included data from 91 patients, of 52 (SD \pm 15) years, 59.3% women with a total of 80 (87%) with ACLF secondary to infections of which 35% with nosocomial infections and 63.8% with acquired infections in the community, in addition to 11 (12.1%) patients with ACLF secondary to variceal bleeding. 52% with CHILD-PUGH class C and one MELD and MELD Na > 15 points in 49.5 and 52.7%, respectively. The most frequent cause of cirrhosis was viral etiology with 36.3% due to Hepatitis C (HCV). The rest of the demographic and laboratory characteristics. Total exposure time 1824 days - person with an accumulated incidence at 7, 28 and 90 days of 41, 82 and 90.11%. The multivariate analysis that included the clinical and demographic variables at admission, in addition to the type of organic dysfunction revealed that renal dysfunction [HR = 2.5 (IC95% 1.51 - 4.36), $p < 0.01$] and mechanical ventilation 12 hours [HR = 2.11 (1.2 - 3.5), $p = 0.004$] were independent predictive factors for mortality. Additionally, the presence of 3 or more organic dysfunctions with predictive value [HR = 3.26 (IC95% 1.8 - 5.8), $p < 0.01$]. Regarding the performance and predictive capacity of the mortality scales, the CLIF - SOFA scale with a higher AUC compared with CLIF - C AD and CLIF - C ACLF, with 0.83 (95% CI 0.67-0.96), vs. 0.68 (CI 5% 0.52 - 0.83) and 0.78 (IC95% 0.65-0.91), $p = 0.04$. The predictive capacity of the variables used with selected cut points was for CLIF - SOFA \geq 68 points [HR 2.17 (IC95% 1.38 - 3.4), $p = 0.001$]; CLIF C AD $>$ 58 points [HR 1.9 (IC95% 1.1 - 3.11), $p = 0.008$], CLIF - SOFA \geq 14 points [HR = 1.72 (95% CI 1.11 - 2.68), $p < 0.014$], was identified as protective factor for lower survival a score of MELD \leq 15 points [HR 0.43 (IC95% 0.27 - 0.68), $p < 0.001$]. The multivariate analysis did not reveal demographic clinical characteristics, a history of complications related to cirrhosis, isolations or treatment with the different antibiotic schemes as independent mortality factors. Patients diagnosed with septic shock with 100% mortality at 7 days, however, the comparison without being statistically significant.

Conclusions: Both community-acquired and nosocomial infections were associated with higher short-term and long-term mortality in patients with ACLF. The CLIF-SOFA scale is the most useful to predict mortality when identifying a patient with ACLF, related in this way, that the higher the multiorgan failure the risk of mortality increases.

1. ANTECEDENTES Y MARCO DE REFERENCIA

La cirrosis es un diagnóstico patológico caracterizado por fibrosis difusa, disrupción severa del flujo intrahepático arterial y venoso, hipertensión portal y finalmente en insuficiencia hepática. Tradicionalmente, la cirrosis se ha catalogado como enfermedad compensada y descompensada, la transición a cirrosis descompensada ocurre cuando se presenta ascitis, encefalopatía hepática (EH) o sangrado digestivo de origen variceal.¹ Una vez que la cirrosis pasa de la etapa compensada a la descompensada, se asocia con una supervivencia a corto plazo de 3 - 5 aproximadamente y se recomienda que estos pacientes sean evaluados para un trasplante hepático. Si la cirrosis es secundaria a una causa tratable (Ej. Hepatitis viral crónica, consumo de alcohol, hígado graso), los pacientes pueden tener una transición de una fase descompensada a compensada.² Las infecciones bacterianas son comunes en pacientes con cirrosis. Se ha informado que la incidencia global de infecciones bacterianas en pacientes cirróticos durante la estancia hospitalaria es aproximadamente 25 - 35% y puede aumentar de acuerdo a la gravedad de la cirrosis.³ El tipo más común de infecciones bacterianas es la peritonitis bacteriana espontánea (PBE), seguido de infecciones del tracto urinario y neumonías.

Estas infecciones aumentan el riesgo de muerte en pacientes con cirrosis descompensada. Se ha estimado que estos pacientes tienen un riesgo de fallecer 4 veces más que pacientes con cirrosis descompensada sin proceso infeccioso, incluso en pacientes con cirrosis compensada, la primera infección bacteriana predice una supervivencia alterada a largo plazo.⁴ Se considera que a diferencia de los pacientes con estancia hospitalaria, los pacientes con cirrosis e infecciones adquiridas en la comunidad, de casas de asistencia sanitaria o centros de salud pueden tener un impacto diferente en el pronóstico de la enfermedad, sin embargo estos datos publicados solo se describieron en pacientes cirróticos de etiología viral.⁵ Por otro lado, un estudio publicado por Shi Y y cols, reportó que las infecciones de origen bacteriano nosocomiales a diferencia de las adquiridas en la comunidad, están relacionadas con tasas más altas de mortalidad a 28 días en pacientes con insuficiencia hepática aguda sobre crónica (IHAC).⁶

1.1 Definición de insuficiencia hepática aguda sobre crónica: La insuficiencia hepática aguda sobre crónica (ACLF, acute-on-chronic liver failure), se define como una entidad caracterizada por una descompensación aguda de una hepatopatía crónica asociado al fallo de diferentes órganos y elevada mortalidad. En la actualidad ACLF, afecta al 30% de los pacientes ingresados por complicaciones de la cirrosis. Las infecciones bacterianas, alcoholismo y reactivación de las hepatitis virales representan los factores precipitantes más frecuentes, aunque se conoce que hasta el 40% de estos pacientes no se identifica el factor precipitante. El cambio en los patrones de la dieta y el estilo de vida probablemente provocará un cambio en la enfermedad que predispone al ACLF y, como en otras áreas de la hepatología, no sería sorprendente que la esteatohepatitis no alcohólica asumiera el liderazgo en los próximos años.

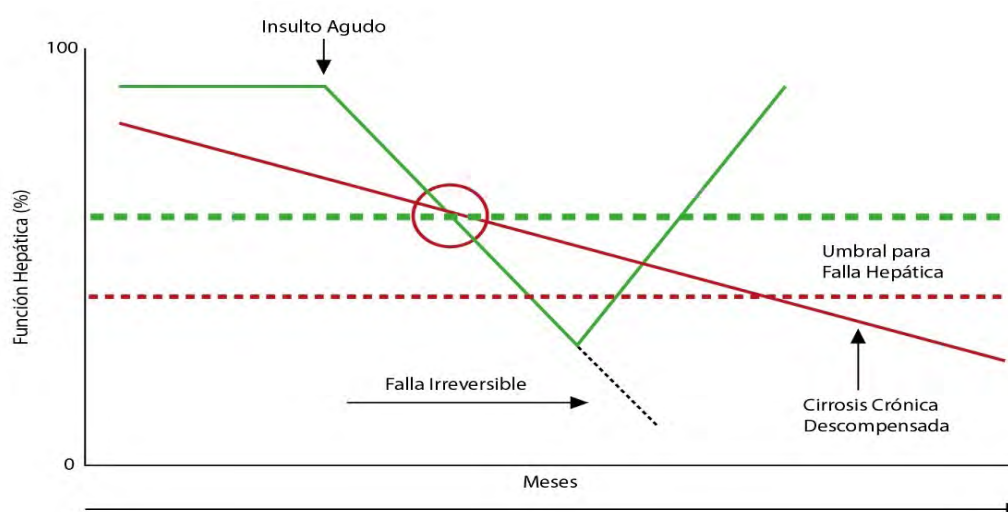


Figura 1: Representa la falla hepática aguda sobre crónica y la diferencia de la cirrosis descompensada. La línea roja muestra la progresión de la cirrosis descompensada a la insuficiencia orgánica, momento en el cual, debido a la etapa avanzada de la enfermedad hepática, las oportunidades para revertir la enfermedad hepática son escasas, y la única opción de tratamiento es el trasplante de hígado. La línea verde muestra el desarrollo de ACLF en el que a veces el buen funcionamiento del hígado se deteriora bruscamente debido a un evento precipitante que puede conducir a una falla orgánica y un alto riesgo de muerte. Modificado de Jalan R, Gines P, JC Olson, RP Mookerjee, Moreau R, García-Tsao G, y col. Insuficiencia hepática aguda en crónica. *J Hepatol.* 2012; 57 (6): 1336 - 1348.

En 2009 la Asian Pacific Association for the study of the liver (APASL) estableció la primera definición de consenso, con la que se definió ACLF como un insulto agudo que se caracteriza por la manifestación de ictericia y coagulopatía, complicada en el lapso de cuatro semanas por ascitis y encefalopatía. La definición del 2014 se amplió aún más para incluir alta mortalidad a 28 días.⁷ A diferencia de la cirrosis descompensada, tiene una alta mortalidad a corto plazo, que simula a paciente con falla hepática aguda. Existe amplia variedad en sus definiciones, a pesar de esta heterogeneidad y la importancia de identificar a los pacientes con ACLF en el área de urgencias u hospitalización, cuatro sociedades han proporcionado definiciones de trabajo que, aunque no son consistentes entre si, son de utilidad para investigaciones y la práctica clínica.⁸⁻⁹⁻¹⁰ La diferencia principal entre la definición de la APASL y las otras definiciones es que el insulto hepático se toma en consideración tan solo si conduce a la insuficiencia hepática (ictericia y HE). El consorcio norteamericano para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas en Etapa Terminal (NACSELD- por sus siglas en inglés) evaluó los factores asociados con la mortalidad en pacientes hospitalizados infectados con cirrosis.⁹ En consecuencia, no se consideraron los demás desencadenantes y los resultados obtenidos por esta organización no se conoce su aplicabilidad en pacientes con ACLF no infectados. El consorcio de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado y la Falla Hepática Aguda sobre Crónico (EASL-CLIF) y el estudio CANONIC es en la actualidad el estudio más completo para comprender los resultados en pacientes hospitalizados con cirrosis.¹⁰

Tabla 1. Ejemplos de definiciones disponibles para ACLF

FALLA ORGANICA	APASL	EASL-CLIF	NACSELD
Hígado	Bilirrubina Total > 5 mg/dl INR > 1.5	Bilirrubina Total > 12 mg/dl	-
Riñón	LRA por criterios AKIN	Creatinina > 2 mg/dl o HD	Necesidad de terapia de reemplazo renal
Cerebro	EH por West-Haven III - IV	EH por West-Haven III - IV	EH por West-Haven III - IV
Coagulación	INR > 1.5	INR > 2.5	-
Circulación	-	Uso de vasopresores	Presencia de estado de choque
Respiración	-	PaO ₂ / FiO ₂ < 200 o VM	Ventilación Mecánica

Los investigadores del CANOCIC adaptaron la evaluación secuencial de fallas orgánicas (SOFA) a la cohorte de pacientes para predecir la mortalidad a corto plazo (CLIF-C ACLF), disponible en su página web (<https://www.clifresearch.com/ToolsCalculators.aspx>). Finalmente, la organización mundial de gastroenterología (WGO, por sus siglas en inglés), proporcionó algunas sugerencias para mejorar las definiciones operativas de FHAC y tratar de estandarizar los criterios diagnósticos de oriente y occidente, sin embargo, su validez aún no se ha determinado mediante estudios prospectivos.

El estudio CANONIC fue la primera publicación prospectiva diseñado para describir el concepto, criterios diagnósticos, eventos precipitantes, evolución natural y pronóstico de ACLF en series grandes de pacientes con admisión hospitalaria y descompensación aguda en cirrosis. De acuerdo con este estudio ACLF es definido como un síndrome caracterizado por deterioro agudo de la función hepática en un paciente con cirrosis asociado con falla orgánica y alta mortalidad a corto plazo (mortalidad a 28 días > 15%).¹¹ Teniendo en cuenta que los componentes del puntaje SOFA (hígado, riñón, cerebro, coagulación, circulación y pulmones) no tienen en cuenta las características específicas de los pacientes con cirrosis, el método utilizado para el diagnóstico de ACLF fue una versión modificada del puntaje SOFA, llamado CLIF-SOFA.

Tabla 2. Puntuación CLIF-SOFA

Órgano / Sistema	0	1	2	3	4
Hígado (Bilirrubina, mg/dl)	< 1.2	> 1.2 - < 2.0	> 2.0 - < 6.0	> 6.0 - < 12.0	> 12.0
Riñón (Creatinina, mg/dl)	< 1.2	> 1.2 - < 2.0	> 2.0 - < 3.5	> 3.5 - < 5.0	> 5.0
Cerebro (Grado de EH)	-	I	II	III	IV
Coagulación (INR)	< 1.1	> 1.1 - < 1.25	> 1.25 - < 1.5	> 1.5 - < 2.5	> 2.5
Pulmón (PaO₂/FiO₂)	< 400	> 300 - < 400	> 200 - < 300	> 100 - < 200	< 100
Circulación (PAM, mmHg)	> 70	< 70	Dopamina < 5	NE < 0.1	NE > 0.1

La presencia y el número de fallas orgánicas evaluados de acuerdo a CLIF-SOFA o CLIF-C OF se asociaron con mortalidad a 28 y 90 días. Además, algunas disfunciones orgánicas específicas, como la falla renal y la encefalopatía hepática WH II - III, cuando se asocian con una falla orgánica única, también se asociaron con el pronóstico a corto plazo. En este contexto, los criterios de diagnóstico de ACLF se establecieron de acuerdo con la presencia, el tipo y el número de fallas orgánicas. De acuerdo al número y tipo de falla orgánica, ACLF es clasificada en tres grados, cada uno con diferente pronóstico.¹¹

ACLF es un proceso dinámico que se puede predecir a 7 días. Al evaluar el pronóstico en pacientes con ACLF, debe tenerse en cuenta que se trata de un síndrome que puede mejorar o empeorar durante la hospitalización. ACLF tipo A (pacientes con hepatopatía crónica no cirrótica subyacente), ACLF tipo B (pacientes con cirrosis compensada previa) y tipo C ACLF (pacientes con cirrosis descompensada previa). El ACLF de tipo A es el que se produce en pacientes con enfermedad hepática crónica no cirrótica y puede tener una presentación clínica similar a la insuficiencia hepática aguda o subaguda. Datos interesantes del estudio CANONIC demostraron que los pacientes con descompensación previa (ACLF tipo C) tuvieron una mortalidad significativamente menor en comparación con aquellos pacientes sin descompensación previa (ACLF-B). La razón de esta diferencia necesita más investigación, pero podría estar relacionada con una disminución en la capacidad de tolerancia de los órganos a la respuesta inflamatoria en pacientes sin descompensaciones previas.

Tabla 3. Definición de Falla Hepática Aguda sobre Crónica

EASL - CLIF

Definición de puntaje CLIF / SOFA para falla orgánica:

- Insuficiencia hepática definida por bilirrubina total > 12 mg/dl o superior
- Insuficiencia renal definida por creatinina sérica > 2 mg/dl o terapia de reemplazo renal
- Daño cerebral definido por encefalopatía de acuerdo a criterios de West-Haven
- Coagulopatía definida por INR > 2 o plaquetas < 20.000
- Disfunción circulatoria definido por necesidad de drogas vasoactivas o inotrópicas
- Disfunción pulmonar definido por PaO₂/FiO₂ < 200

DEFINICION DE ACLF

SIN ACLF:

1. Pacientes sin falla orgánica
2. Pacientes con una falla orgánica incluida creatinina sérica < 1.5 mg/dl y sin encefalopatía
3. Pacientes que solo tienen encefalopatía y creatinina sérica < 1.5 mg/dl
 - La tasa de mortalidad a 28 días es de 4.7% y a 90 días de 14%

ACLF TIPO 1:

1. Pacientes con insuficiencia renal sola
2. Pacientes con una falla orgánica, pero sin insuficiencia renal con creatinina sérica < 1.5 mg/dl y sin EH
3. Pacientes con EH cuyos niveles de creatinina sérica están entre 1.5 - 1.9 mg/dl
 - La tasa de mortalidad a 28 días es de 22.1 % y a 90 días de 40.7 %

ACLF TIPO 2:

1. Pacientes con dos fallas orgánicas
 - La tasa de mortalidad a 28 días es de 32% y a 90 días de 52.3 %

ACLF TIPO 3:

1. Falla orgánica con tres o más órganos
 - La tasa de mortalidad a 28 días es de 76.7 % y a 90 días de 79.1 %

En el estudio CANONIC, los riñones fueron los órganos más afectados (55.8% de los pacientes), seguidos por el hígado (43.6% de los pacientes), la coagulación (27.7% de los pacientes), el cerebro (24.1% de los pacientes), circulación (16.8% de los pacientes) y los pulmones (9.2% de los pacientes).¹¹ En el estudio NACSELD, el 55.7% tenía HE de grado III-IV, el 17.6% desarrolló estado de choque, el 15.1% requirió terapia de reemplazo renal y el 15.8% requirió ventilación mecánica.⁹

El puntaje CLIF-C AD publicada en 2015 es más preciso que otras puntuaciones hepáticas para predecir el pronóstico en pacientes cirróticos hospitalizados sin ACLF. Por lo tanto, CLIF-C se pueden usar para identificar una cohorte de alto riesgo para manejo intensivo y un grupo de bajo riesgo que puede ser egresado de manera temprana.¹²

- $CLIF-C AD = 10 * 0.03 * \text{Edad}(\text{años}) + 0.66 * \ln(\text{Creatinina}(\text{mg/dl})) + 1.71 * \ln(\text{INR}) + 0.88 * \ln(\text{Leucocitos} \times 10^9) - 0.05 * \text{Sodio}(\text{mmol/L}) + 8.$

El rendimiento del puntaje CLIF-C ACLF en la predicción de la mortalidad a corto plazo fue similar a la puntuación CLIF-SOFA, pero significativamente superior a los puntajes MELD, MELD Na y Child-Pugh a 28, 60 y 90 días. En comparación con los puntajes MELD, MELD-Na y Child-Pugh, el área bajo la curva operativa del receptor estimada para el puntaje CLIF-C ACLF para predecir la mortalidad a 28 días y 90 días fue significativamente mayor e indicó un 7 -11 % de mejora en la capacidad de discriminación.¹⁰ En este contexto, un estudio reciente realizado en la cohorte de pacientes del estudio CANONIC investigó el curso clínico de ACLF y los predictores de la gravedad y mortalidad del curso, mostrando resultados interesantes. En general, el ACLF se resolvió o mejoró en el 49% de los pacientes, tuvo un curso constante o fluctuante en el 30% y empeoró en el 20% restante. Sin embargo, la tasa de resolución dependía del grado inicial de ACLF. Mientras que el ACLF se resolvió en el 55% de los pacientes con ACLF grado 1, solo se resolvió en el 15% de los pacientes con ACLF grado 3.

- $CLIF-C ACLF = 10 * (0.33 * CLIF-OF + 0.04 * \text{Edad} + 0.63 * \ln(\text{Leucocitos}) - 2)$

- 1.2 **Definición de infecciones adquiridas en la comunidad:** Las infecciones bacterianas adquiridas en la comunidad son comunes en pacientes con cirrosis y pueden tener un impacto diferente en el pronóstico de estos pacientes. La infección más común es la peritonitis bacteriana espontánea (PBE), seguida de las infecciones del tracto urinario (UTI) y neumonías. Pruebas suficientes han confirmado que las infecciones bacterianas aumentan el riesgo de muerte a corto y largo plazo en pacientes con cirrosis descompensada, se ha estimado que pacientes con infecciones bacterianas tienen un riesgo de muerte de 3.75 veces mayor que pacientes con infecciones bacterianas.^{10,11,12}

Infecciones adquiridas en la comunidad se definieron de acuerdo a criterios de la Infectious Diseases Society of America (IDSA), documentado al momento del ingreso del paciente a la unidad hospitalaria. En el caso de neumonía se definió por infiltración pulmonar evidenciada en radiografía asociado a síntomas como fiebre, síntomas respiratorios, hallazgos en la auscultación o leucocitos $> 10,000/\text{mm}^3$ o $< 4000/\text{mm}^3$; PBE: $> 250/\text{ul}$ células polimorfonucleares en líquido de ascitis; bacteriemia: hemocultivos positivos sin una fuente de infección; infección del tracto urinario: > 10 leucocitos por campo de alta potencia con cultivos positivos en una muestra de orina aislada, incluyendo síntomas como disuria; y las infecciones de piel y tejidos blandos se definieron según lo publicado por las guías de la IDSA.

- 1.3 **Definición de infecciones nosocomiales:** Se ha informado que la incidencia global de infecciones bacterianas en pacientes cirróticos durante la estancia hospitalaria puede llegar al 25 - 35% de casos y pueden incrementar de acuerdo a la gravedad de la cirrosis. Se conoce que los pacientes con infecciones nosocomiales tienen tasas de mortalidad hospitalaria significativamente mayor que pacientes cirróticos con infecciones adquiridas en la comunidad. Estudios recientes han reportado que pacientes con infecciones nosocomiales comparado a pacientes con cirrosis e infecciones bacterianas adquiridas en la comunidad tienen mayores tasas de IHAC y mortalidad a 28 días.^{13,14}

Se consideró infección nosocomial de acuerdo a criterios de la Infectious Diseases Society of América (IDSA). La infección adquirida en la comunidad se definió como una infección contraída fuera del entorno sanitario o una infección presente dentro de las 48 h posteriores a la hospitalización. La infección asociada a la atención médica se definió como una infección dentro de las 48 horas de ingreso en pacientes con un entorno de salud (por ejemplo, hospitalización o clínica de hemodiálisis, quimioterapia intravenosa durante el último mes o admisión durante al menos 2 días o cirugía en el pasado 6 meses, o la residencia en un hogar de ancianos o un centro de cuidado a largo plazo). La infección hospitalaria o nosocomial se definió como una infección diagnosticada 2 días después del ingreso en un centro de salud u hospital. Los procedimientos mínimamente invasivos a lo largo de la estancia hospitalaria en el estudio incluyeron toracocentesis, paracentesis, cateterismo urinario y cateterización venosa central.

1.4 **Epidemiología de Insuficiencia hepática aguda sobre crónica en México y el mundo:** En las últimas dos décadas, el concepto de ACLF se ha propuesto como una vía alternativa en la evolución natural del pacientes con cirrosis descompensada, ya lo hemos descrito que para la presencia de ACLF es necesario un evento desencadenante (identificado o no) en pacientes con enfermedad hepática crónica subyacente que conduce a una progresión rápida de la lesión hepática y termina con una disfunción multiorgánica y elevada mortalidad a corto plazo. La incidencia de ACLF, aunque es difícil establecer cifras exactas por la dificultad de establecer criterios diagnósticos y factores precipitantes, parece ser del 40% a 5 años en pacientes con cirrosis descompensada, lo que implica más de 40.000 casos en Europa. Estos reportes de bibliografía anglosajona reportan una prevalencia de ACLF entre 24 a 40 % tan solo en pacientes hospitalizados y la mortalidad en pacientes con ACLF Tipo 2 y 3 puede llegar a ser del 80% lo que confiere gran importancia, la identificación de la descompensación, el manejo de dichas fallas, con el objetivo de revertir estos porcentajes. Dentro de este grupo, se observó que la mortalidad es especialmente mayor (78%) en pacientes que habían requerido ingreso hospitalario durante los últimos seis meses, frente al 34% en aquellos que no lo habían requerido.¹⁵ Los pacientes con ACLF son generalmente jóvenes, la etiología de la cirrosis es secundario a consumo crónico de alcohol o infección crónica por el VHC, la información en relación a VHB es muy limitada en Europa, Estados Unidos y no existe información en América Latina. Con respecto a los eventos precipitantes, las infecciones bacterianas son más comunes en pacientes con ACLF que en aquellos que no. Es de destacar que la infección bacteriana está presente como un evento precipitante en solo el 33% de los pacientes con ACLF, lo que indica que una gran cantidad de casos de ACLF no se desarrollan en el contexto de la sepsis bacteriana grave.¹⁶

1.5 **Mecanismos fisiopatológicos y respuesta inflamatoria sistémica en ACLF:** Actualmente, no está bien descrita, el estudio CANONIC proporcionó datos indirectos que sugiere la existencia de una respuesta inflamatoria excesiva independiente de infecciones bacterianas asociadas en estos pacientes, como lo describimos previamente en comparación a pacientes sin ACLF, expresan mayor respuesta leucocitaria y proteína C reactiva (PCR) y la intensidad de esta respuesta inflamatoria se correlacionó con mortalidad⁴. Estudios recientes han descrito que pueden existir características de inmunodeficiencia y aunque la información es limitada, implica una respuesta inmune compleja con elevación de citosinas circulantes.⁶⁻⁷ Como se ha descrito anteriormente, el

factor precipitante más común de ACLF son infecciones bacterianas que expresan diferentes patrones moleculares asociado a patógenos (PAMPS) que son reconocidos por distintos receptores como los tipos Toll y NOD. Se expresan en células inmunes innatas e induce codificación de citosinas proinflamatorias. En pacientes con ACLF existe un estado de “tormenta de citosinas” que conduce a un estado pro-inflamatorio excesivo.⁶ Aunque la respuesta inflamatoria es benéfica como resistencia del huésped a infecciones, una respuesta crónica y excesiva puede causar daño tisular y subsecuente daño multiorgánico.⁷ Los pacientes con ACLF sin infecciones también pueden demostrar signos de respuesta inflamatoria excesiva, en estos pacientes, la inflamación sistémica puede ser iniciada por PAMPS liberados a partir de productos resultantes de la translocación bacteriana o por patrón molecular asociado a daño (PMAD) liberado de la lesión en el tejido⁶⁻⁷. Estudios recientes sugieren que en pacientes con ACLF también hay un estado de inmunoparálisis similar al que ocurre en pacientes con sepsis severa o choque séptico, caracterizado por disfunción de monocitos con expresión reducida de HLA-DR, aumento del número de receptores MERTK y disminución en la producción de citosinas⁸. La existencia de inmunodeficiencia podría explicar, al menos en parte, la alta susceptibilidad de estos pacientes a desarrollar infecciones secundarias que es un predictor independiente de mortalidad en pacientes con ACLF.

La respuesta inflamatoria de manera general incluye estímulo (inductores, que pueden ser exógenos o endógenos), sensores que son moléculas del huésped que detectan el estímulo y los efectores relacionados a los sensores. En los pacientes con ACLF los mecanismos de la respuesta inflamatoria sistémica difieren de acuerdo al contexto en que se desarrolla: sepsis bacteriana, hepatitis alcohólica severa o desencadenante no identificado. ACLF inducida por sepsis generalmente es secundario a peritonitis bacteriana espontánea (PBE) ocasionada por bacterias gram negativas de origen intestinal es la causa más frecuente de infección en pacientes con cirrosis¹¹. La PBE es más frecuente en pacientes con ACLF que aquellos que no la tienen, sin embargo, no todos los pacientes con PBE desarrollan ACLF y las razones para esto no son claras.

La inmunopatología puede ser el mayor mecanismo que explique el desarrollo de ACLF en pacientes con PBE. Los pacientes con ACLF son más jóvenes que aquellos que no lo tienen y esta diferencia en edad puede contribuir con las diferencias en las respuestas inmunes entre los dos grupos¹². De igual manera, la edad joven es conocida ser un factor para una respuesta inmune más vigorosa a la infección. Además, los factores genéticos pueden jugar un rol en la excesiva respuesta inmune medida en algunos pacientes con PBE. Polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) que codifican genes de receptores de reconocimiento de patrones (PRRs) (Ejemplo: NOD2, TLR4, TLR2) o receptores nucleares (NR1H4 que codifica FXR) están asociados con un incremento de riesgo de infección bacteriana severa en pacientes con cirrosis¹³.

2. **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:** Aunque se ha reconocido la descompensación aguda y la insuficiencia hepática aguda crónica como entidades clínicas distintas, durante muchos años no se disponía de criterios de diagnóstico universalmente aceptados. Distintas diferencias clínicas y fisiopatológicas han surgido en los estudios, y dos definiciones han sido propuestas por la APASL y las asociaciones europeas y estadounidenses para el estudio de la enfermedad hepática. La definición incluye pacientes con cirrosis compensada y descompensada e incluye el hecho de que la enfermedad puede ocurrir en pacientes con enfermedad hepática crónica pero no cirrótica, lo que hace posible, por ejemplo, la inclusión de pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis B en quienes la insuficiencia hepática crónica puede desencadenarse por la reactivación de la replicación viral o infección de novo e superpuesta con otros virus hepatótrofos (típicamente virus de la hepatitis A o E). El estudio CANONIC fue diseñado para desarrollar criterios diagnósticos para ACLF que identificaría a los pacientes con una mortalidad a 28 días de más del 15%. En este estudio multicéntrico, se evaluaron 1343 pacientes con cirrosis, que ingresaron en el hospital con descompensación aguda complicada por aparición rápida de ascitis, encefalopatía hepática, hemorragia gastrointestinal o infección bacteriana. Una modificación predefinida de la escala SOFA, CLIF-SOFA, que más tarde fue simplificada por el CLIF Consortium a (CLIF-C), se puede utilizar para definir la presencia de una falla de un órgano específico, permitieron clasificar a los pacientes con ACLF en tres grados y diferenciarlos de los pacientes con descompensación aguda. Los pacientes con descompensación aguda tenían una mortalidad a 28 días de menos del 5%, mientras que los pacientes con ACLF con falla multiorgánica podían llegar a tener una mortalidad del 70%. Es ampliamente descrito que las infecciones bacterianas tanto las adquiridas en la comunidad como las nosocomiales tienen un impacto en la morbi-mortalidad en pacientes con ACLF y a pesar de tratamiento agresivo, la mortalidad a corto plazo asociado a infecciones bacterianas es alto (frecuentemente mayor al 52%). En el estudio CANONIC, aproximadamente el 50% de los pacientes que presentaron ACLF mejoraron; alrededor del 20% se deterioró, y en estos pacientes la mortalidad fue mayor al 50%. La mejoría fue más común (55%) en aquellos que tenían solo un órgano extra-hepático afectado, y se volvió menos probable con el aumento de la falla orgánica.
3. **JUSTIFICACION:** Se han realizado varios estudios que han descrito el riesgo incrementado de infecciones bacterianas severas en pacientes con cirrosis, la mortalidad a corto y largo plazo es casi el doble de aquellos pacientes con cirrosis y sin infecciones. Hasta un 30% de estos pacientes fallecen a 30 días de su admisión y otro 30% fallece a un año del evento desencadenante. La mortalidad a nivel mundial por esta entidad de acuerdo al consorcio EASL-CLIF es del 30 al 50% y se correlaciona estrechamente con el número de fallas. Existe estudios prospectivos realizados en Asia y Europa que han descrito una incidencia de 30% de infecciones bacterianas en pacientes con ACLF siendo la PBE y neumonías las infecciones más frecuentes. Al no tener estadísticas ciertas en nuestro medio, hemos diseñado este estudio para conocer cual es la incidencia de infecciones bacterianas en pacientes con ACLF en un centro de tercer nivel y su impacto en la mortalidad a 7, 28 y 90 días en relación al grado de descompensación. Nuestro estudio además está encaminado en conocer si las infecciones adquiridas en la comunidad o nosocomiales confieren un mayor riesgo de muerte a corto y largo plazo. Escalas como CLIF-SOFA, CLIF-C ACLF son útiles al momento del diagnóstico de un paciente con ACLF para predecir el grado de falla hepática y su mortalidad, buscamos correlacionar estas escalas con el riesgo de mortalidad en pacientes con infecciones bacterianas y asociarlas como factor de riesgo dependiente o independiente.

4. OBJETIVOS:

Objetivo Primario:

- Identificar factores predictivos para mortalidad en pacientes con insuficiencia hepática aguda sobre crónica secundario a infecciones bacterianas

Objetivo Secundario:

- Comparar el rendimiento diagnóstico y predictivo de las escalas CLIF-SOFA, CLIF-C AD, CLIF-C ACLF para mortalidad en pacientes con insuficiencia hepática aguda sobre crónica.

5. **HIPOTESIS:** No aplica por diseño del estudio observacional y longitudinal

6. DISEÑO:

- **Número de muestra a estudiar:** Descriptivo, cohorte retrospectiva
- **Conocimiento de los investigadores de los factores de estudio:** Abierto y observacional
- **Tiempo en que suceden los eventos:** Enero de 2012 a Diciembre 2017
- **Relación que guardan entre si los datos:** Longitudinal

7. MATERIAL Y METODO:

7.1 **Población:** Pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, durante el período enero 2012 - diciembre 2017, diagnosticados mediante biopsia, endoscopia o radiología.

7.2 **Criterios de inclusión:**

- Pacientes de ambos sexos
- Pacientes entre 18 - 75 años
- Pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática de cualquier etiología
- Insuficiencia hepática aguda sobre crónica de cualquier etiología, en quienes se documente infección adquirida en la comunidad o asociado a cuidados de la salud.
- Pacientes con expedientes completos:
 - Pruebas de funcionamiento hepático
 - Función renal
 - Función hematológica
 - Pruebas de coagulación
 - Gasometría arterial.

7.3 **Criterios de exclusión:**

- Pacientes con datos incompletos
- Embarazo
- Coinfección con VIH
- Comorbilidades severas
 - Falla cardíaca
 - Síndrome coronario agudo
 - Infarto cerebral
 - Antecedente de trasplante hepático o renal.

7.4 **Criterios de eliminación:**

- Juicio del investigador

7.5 Definición de las variables:

VARIABLE	TIPO	UNIDAD	DEFINICION OPERACIONAL
EDAD	Cualitativa		
SEXO	Cualitativa		
CIRROSIS ETIOLOGIA	Cualitativa		
CHILD-PUGH	Cualitativa		
MELD	Cualitativa		
MELD-NA	Cualitativa		
INFECCION COMUNIDAD	Cualitativa		
INFECCION NOSOCOMIAL	Cualitativa		
MUERTE / MORTALIDAD	Cualitativa		
LEUCOCITOS	Cuantitativa Continua	10/mm ³	Concentración sérica en sangre
PLAQUETAS	Cuantitativa Continua	10 ³ /mcl	Concentración sérica en sangre
BILIRRUBINA TOTAL	Cuantitativa Continua	mg/dl	Concentración sérica en sangre
ALT	Cuantitativa Continua	UI/L	Concentración sérica en sangre
AST	Cuantitativa Continua	UI/L	Concentración sérica en sangre
FOSFATASA ALCALINA	Cuantitativa Continua	UI/L	Concentración sérica en sangre
ALBUMINA	Cuantitativa Continua	gr/L	Concentración sérica en sangre
CREATININA SERICA	Cuantitativa Continua	mg/dl	Concentración sérica en sangre
SODIO SERICO	Cuantitativa Continua	mEq/L	Concentración sérica en sangre
INR	Cuantitativa Continua		Concentración sérica en sangre
ENCEFALOPATIA HEPATICA	Cualitativa		
CLIF - SOFA	Cualitativa		
CLIF - C ACLF	Cualitativa		
ACFL GRADO	Cualitativa		
CLIF - C AD	Cualitativa		

7.6 Descripción de procedimientos: La información obtenida para la realización de este estudio fue en un período de 12 meses, la información obtenida a partir del expediente físico y electrónico dentro del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, se obtuvieron los siguientes datos:

- Datos demográficos: Sexo, edad, comorbilidades, pruebas bioquímicas
- Etiología de la cirrosis
- Child-Pugh previo al diagnóstico de FHAC
- MELD y MELD Na previo al diagnóstico de FHAC
- Condición clínica al diagnóstico, clasificada como cirrosis compensada o descompensada
- Identificación de complicaciones asociadas a la cirrosis:
 - Várices esofágicas
 - Ascitis
 - Encefalopatía hepática
 - Síndrome hepatorenal tipo 1 y tipo 2
 - Síndrome hepatopulmonar
 - Hepatocarcinoma
- Tipo de infección:
 - Adquirida en la comunidad
 - Nosocomial
- Cultivos aislados al momento del diagnóstico
- Antibióticos prescritos al momento del diagnóstico
- Desenlace de los pacientes a 7, 28 y 90 días
- Situación del paciente ante trasplante hepático,
 - Pacientes en protocolo de trasplante al momento de la identificación de la FHAC
 - Pacientes en lista de espera para THO
 - Pacientes no protocolizados

Se analizaron los datos clínicos y serológicos obtenidos al momento del diagnóstico de FHAC, se utilizaron calculadoras electrónicas disponibles en la web para predecir el riesgo de mortalidad y las fallas orgánicas. Para el cálculo de CLIF-SOFA, CLIF C-ACLF y número de falla orgánicas utilizamos la calculadora del European Foundation For the Study of Chronic Liver Failure EF CLIF disponible en la siguiente dirección (<http://www.efclif.com/scientific-activity/score-calculators/clif-c-aclf>) y para el cálculo de la descompensación aguda CLIF-C AD, obtenida de la plataforma Clif Research del Chronic Liver Failure Consortium, disponible en la siguiente

dirección (<https://www.clifresearch.com/ToolsCalculators.aspx>). La elaboración de la base de datos fue mediante Excel y el análisis estadístico en SPSS versión 21.

Calendario:

- **Inicio de protocolo:** Junio 2017
- **Finalización de Protocolo:** Julio 2018

ACTIVIDAD	JUNIO	AGOSTO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO
ELABORACION DE PROTOCOLO	XX					
RECOLECCION DE DATOS		XX				
ELABORACION DE LA INFORMACION			XX			
ANALISIS DE LOS RESULTADOS				XX		
ESTRUCTURACION DE TESIS E INFORMA					XX	
DIFUSION Y PUBLICACION						XX

Recursos Disponibles:

- Recursos Humanos: Grupo de investigadores
- Recursos Materiales: Sistema de computo, expedientes clínicos y electrónico
- Recursos Financieros: No fueron necesarios para este estudio
- Recursos a solicitar: Ninguno

8. VALIDACION DE DATOS:

- **Análisis de datos:**

Estadística descriptiva: Incluye medidas de tendencia central y de dispersión, las variables categóricas expresadas como medidas de frecuencia absoluta y relativa y las variables lineales como media y desviación estándar (DE) o medianas y rangos intercuantiles (RIQ).

Estadística inferencial: La fuerza de asociación para estudios longitudinales con Hazard Ratios (HR) con intervalos de confianza del 95%. El análisis multivariado incluyó la construcción de modelos de regresión de riesgos proporcionales Cox con mortalidad como variable dependiente y las variables clínicas y escalas predictivas como variables predictivas. El análisis de sensibilidad y especificidad incluye la construcción de curvas de Característica Operativa del Receptor (ROC) para identificación del mejor punto de corte y la comparación de las áreas bajo la curva (AUC) ROC para discriminar casos de mortalidad durante el seguimiento intrahospitalario. El error alfa ajustado menor de 5% a dos colas fue considerado significativo. La paquetería estadística STATA SE v 11.0.

9. CONSIDERACIONES ETICAS:

- De acuerdo a lo asentado en la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en su título segundo De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, capítulo I, artículo 17, se consideró como investigación categoría I sin riesgo, ya que son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se les identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

- De acuerdo al artículo 23 de la misma Ley, dado que no existe riesgo alguno para el paciente, el estudio puede realizarse sin necesidad de consentimiento informado o, si acaso, consentimiento informado verbal.
- Además, también se apega a las consideraciones éticas para las investigaciones médicas en seres humanos de la declaración de Helsinki emitidas por la Asociación Médica Mundial.

10. RESULTADOS:

- **Características generales al ingreso:** Se incluyeron datos de 91 pacientes, de 52 (DE \pm 15) años, el 59.3% mujeres con un total de 80 (87%) con ACLF secundario a infecciones de las cuales el 35% con infecciones nosocomiales y el 63.8% con infecciones adquiridas en la comunidad, además de 11(12.1%) pacientes con ACLF secundario a sangrado. El 52% con CHILD-PUGH clase C y un MELD y MELD Na > 15 puntos en el 49.5 y 52.7%, respectivamente. La causa más frecuente de cirrosis fue viral con el 36.3% por Hepatitis C (VHC). El resto de las características demográficas y de laboratorio se detallan en las tablas.

Gráfico 2. Flujograma de selección de pacientes

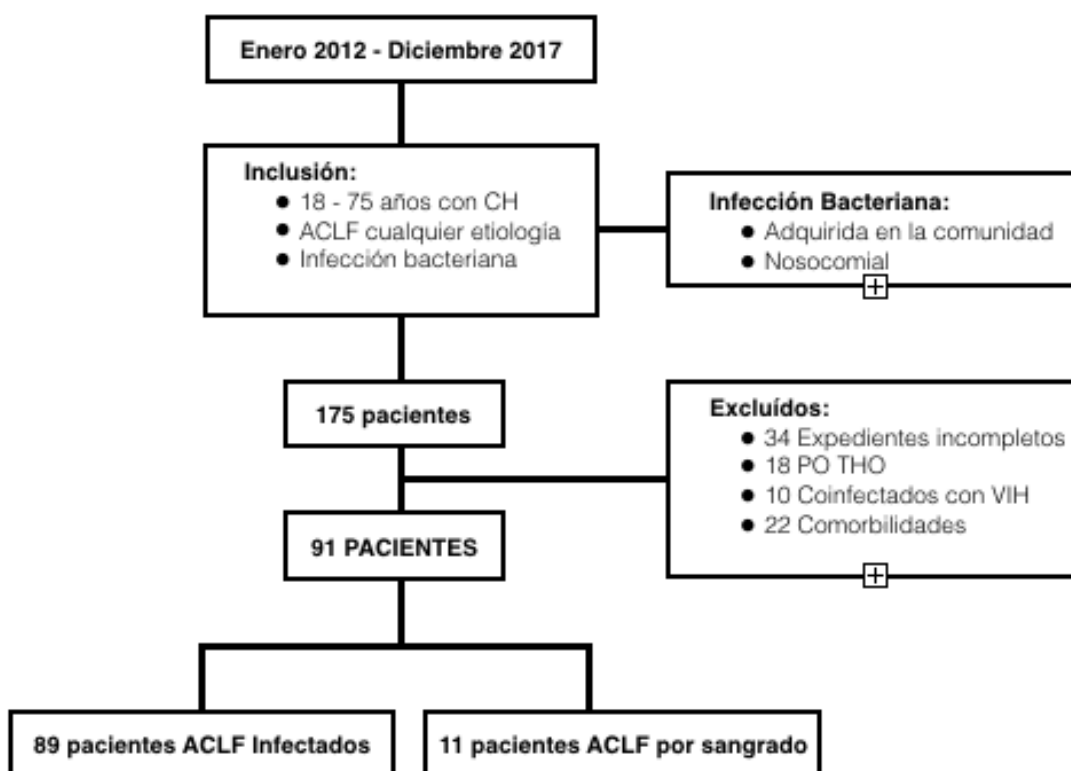


Tabla 4. Características Demográficas y Clínicas al ingreso

VARIABLES	N	%
EDAD MEDIA (DE)	52	15
MUJER	54	5
HOMBRE	37	40.7
ETIOLOGIA DE LA CIRROSIS		
• Virus de Hepatitis C	33	36.3
• Virus de Hepatitis B	2	2.2
• Criptogénica	16	17.6
• Hepatitis autoinmune	12	13.2
• Alcohol	9	9.9
• Síndrome de Budd-Chiari	2	2.2
• Colangitis esclerosante primaria	3	3.3
• Colangitis biliar primaria	2	2.2
• Síndrome de Sobreposición	4	4.4
• Esteatohepatitis no alcohólica	4	4.4
• Cirrosis biliar secundaria	4	4.4
ESCALAS CIRROSIS		
• CH CHILD A	6	6.6
• CH CHILD B	37	40.7
• CH CHILD C	48	52.7
• MELD AL INGRESO (> 15 PUNTOS)	45	49.5
• MELD AL INGRESO (< 15 PUNTOS)	46	50.5
• MELD Na AL INGRESO (> 15 PUNTOS)	48	52.7
• MELD Na AL INGRESO (< 15 PUNTOS)	43	47.3
CIRROSIS COMPENSADA	14	15.4
CIRROSIS DESCOMPENSADA	77	84.6
• Varices Esofágicas	83	91.2
• Ascitis	63	69.2
• Encefalopatía Hepática	57	62.6
• Síndrome Hepato-Renal	19	20.9
• Síndrome Hepato-Pulmonar	5	5.5
• Hepatocarcinoma	7	7.7

* Los datos se presentan como n (%), a menos que se especifique lo contrario.

ESTUDIOS DE LABORATORIO AL INGRESO		
Leucocitos cel/mm ³	14.0	6.8
Neutrófilos (%) cel/mm ³	81	15
Hemoglobina g/L	9.2	2.2
Hematocrito, %	27.6	6.2
Plaquetas cel/mm ³	116	97
Bilirrubina Total, mg/dl	17.33	15.06
Bilirrubina Directa, mg/dl	10.39	9.38
Bilirrubina Indirecta	6.91	6.32
ALT, UI/L	141	242
AST, UI/L	211	331
FA, UI/L	244	208
GGT, UI/L	404	376
Albúmina, g/L	2.7	0.7
Creatinina, mg/dl	2.51	1.64
Urea, mg/dl	107.93	3.25
Glucosa, mg/dl	116	43
Sodio, mEq/L	134	6
Potasio, mEq/L	4.25	0.98
Cloro, mEq/L	105	7
TP, segundos	25.2	11.3
TTP, segundos	58	30
INR	2.7	4.6

* Los datos se presentan como media (DE)

Tabla 5. Tipo de infección y esquema antibiótico al ingreso

TIPO DE INFECCION	N	%
NEUMONIA	38	41.8
INFECCION DE VIAS URINARIAS	5	5.5
PERITONITIS BACTERIANA ESPONTANEA (PBE)	19	20.9
CHOQUE SEPTICO ETIOLOGIA NO DETERMINADA	3	3.3
COLANGITIS	9	9.9
OTRAS INFECCIONES	5	5.5
INFECCION		
• ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD	51	63.8
• NOSOCOMIAL	23	35
AGENTE BACTERIANO AISLADO:		
• Escherichia coli	23	25.3
• Streptococcus pneumoniae	6	6.6
• Enterobacter	2	2.2
• Staphylococcus aureus	4	4.4
• Klebsiella pneumoniae	9	9.9
• Acinetobacter baumannii	4	4.4
• Enterococos	1	1.1
• Pseudomonas aeruginosa	3	3.3
• Bacilos Gram Positivos	3	3.3
• Sin aislamiento	25	27.5
ESQUEMA ANTIBIOTICO		
• Monoterapia	36	45
• Terapia doble	32	40
• Terapia triple	12	15

* Los datos se presentan como n (%), a menos que se especifique lo contrario

Tabla 6. Evolución intrahospitalaria y falla orgánica

Evolución intrahospitalaria y falla orgánica		
Mortalidad global, n (%)	82	90
Días de estancia intrahospitalaria, mediana (RIQ)	10	(4 - 21)
Encefalopatía Hepática		
• West-Haven I, n (%)	2	2.2
• West-Haven II, n (%)	28	30.8
• West-Haven III, n (%)	45	49.5
• West-Haven IV, n (%)	16	17.6
Vasopresor 12 horas, n (%)	82	90.1
Ventilación Mecánica 12 horas, n (%)	50	54.9
PaO ₂ %, media (DE)	69.2	18.0
Lesión renal aguda, n (%)	78	85.7
Gasto urinario, ml/kg/min, media (DE)	0.4	0.2
Lactato, mEq/L, media (DE)	3.5	2.5
Disfunción Renal, n (%)	62	68.1
Número de disfunciones orgánicas, n (%)		
• 1	6	6.6
• 2	21	23.1
• 3	28	30.8
• 4	16	17.6
• 5	12	13.2
• 6	8	8.8
Puntaje CLIF - C AD, media (DE)	69	14
Puntaje CLIF - C ACLF, media (DE)	62	11
Puntaje CLIF - SOFA, media (DE)	14	2
Puntaje ACLF GRADO, media (DE)	3	1
Mortalidad CLIF -C ACLF, probabilidad, media (DE)	0.64	0.28

Tabla 7. Mortalidad Global

MORTALIDAD GLOBAL		
A 7 días de hospitalización	38	41.8
A 28 días de hospitalización	37	40.7
A 90 días de hospitalización	7	7.7
No se documentó muerte hasta 90 días	9	9.9
Muerte durante el protocolo de trasplante	38	41.8
Muerte durante la lista de espera	37	40.7
Muerte en pacientes sin protocolo de trasplante	7	7.7
No defunción	9	9.9

- VARIABLES CLÍNICAS CON CAPACIDAD PREDICTIVA PARA MORTALIDAD:** Tiempo total de exposición 1824 días - persona con una incidencia de acumulada a los 7, 28 y 90 días de 41, 82 y 90.11%. El análisis multivariado que incluyó a las variables clínicas y demográficas al ingreso, además del tipo de disfunción orgánica reveló que la disfunción renal [HR = 2.5 (IC95% 1.51 - 4.36), $p < 0.01$] y la ventilación mecánica 12 horas [HR = 2.11 (1.2 - 3.5), $p = 0.004$] fueron factores predictivos independientes para mortalidad. Adicionalmente la presencia de 3 o más disfunciones orgánicas con valor predictivo [HR = 3.26 (IC95% 1.8 - 5.8), $p < 0.01$].

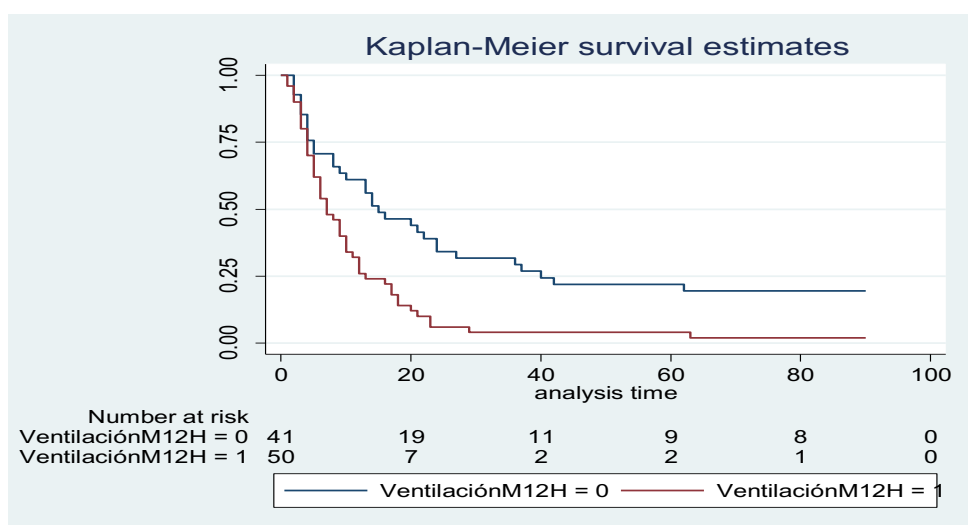
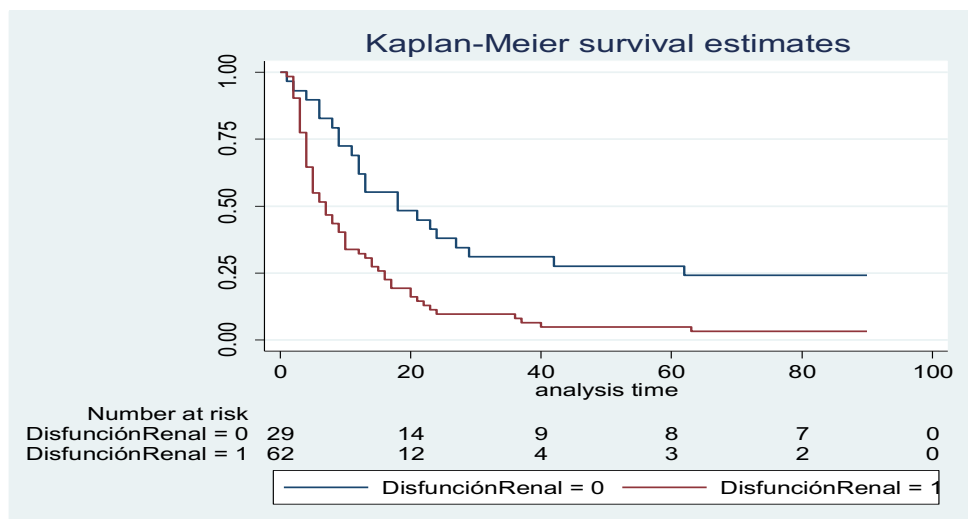


Gráfico 3. Disfunción renal y ventilación mecánica predictores independientes de mortalidad.

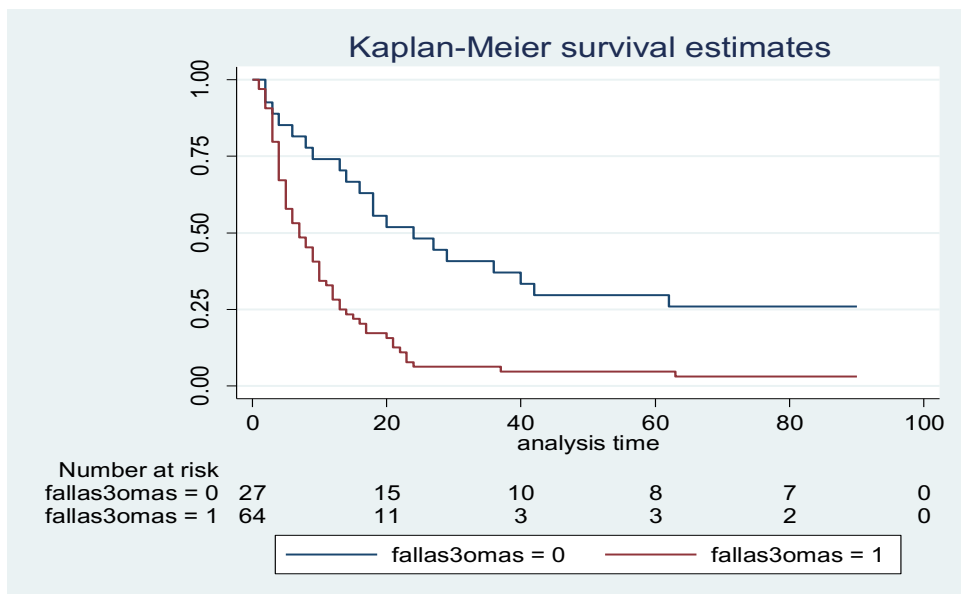
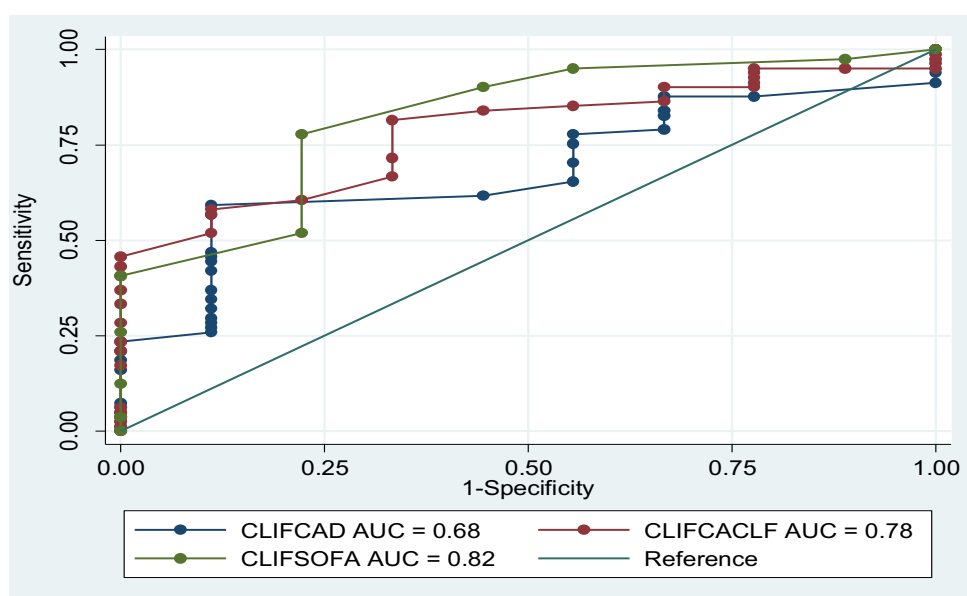
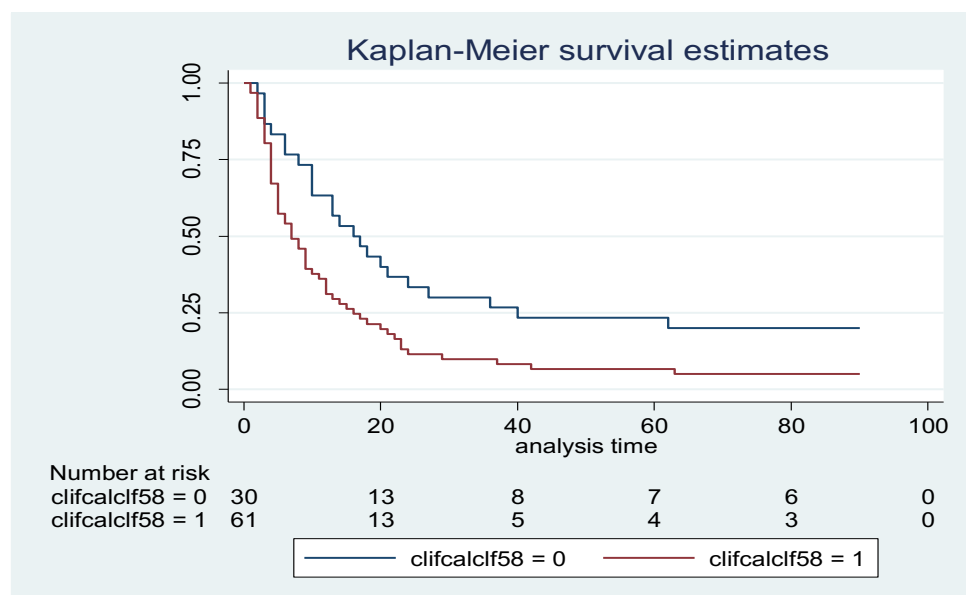
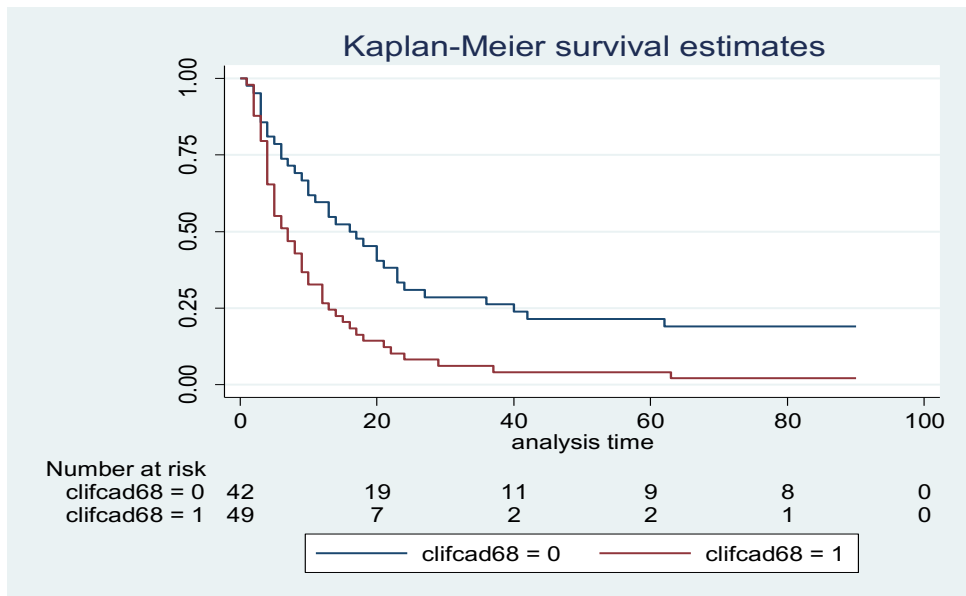


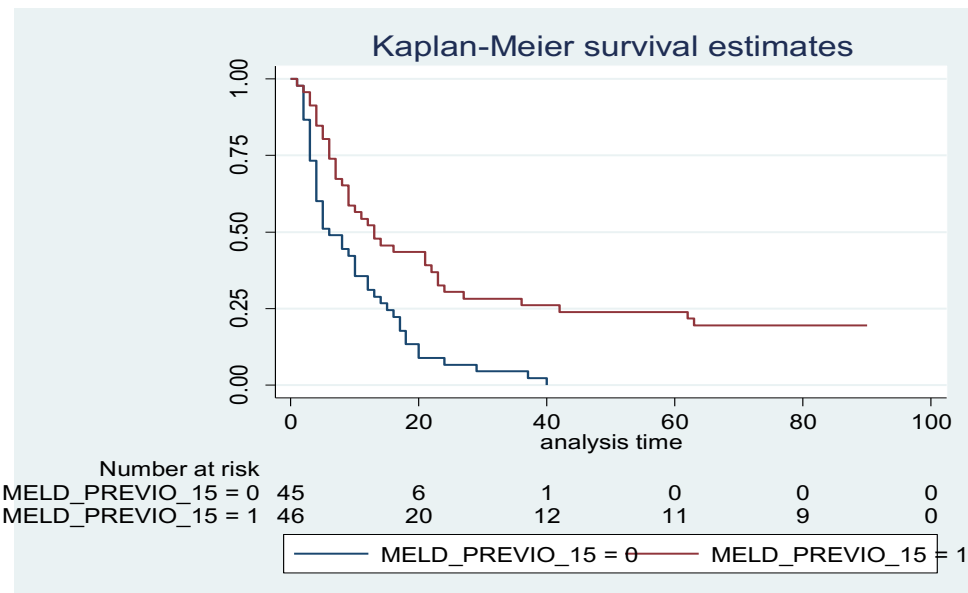
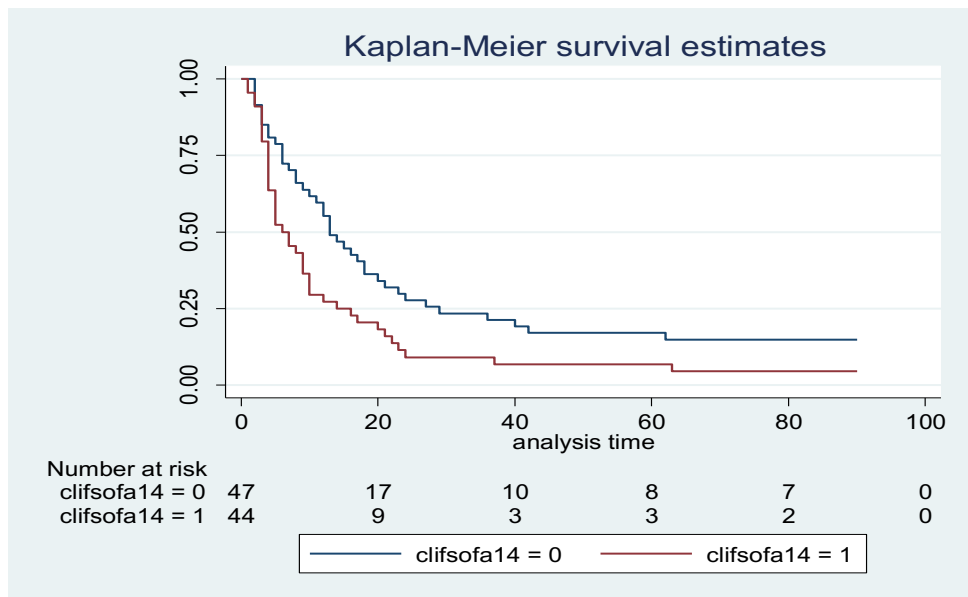
Gráfico 4. Predicción de mortalidad de acuerdo al número de fallas.

- Rendimiento y capacidad predictiva de las escalas de mortalidad.**

La escala CLIF – SOFA con una mayor AUC comparada con CLIF - C AD y CLIF - C ACLF, con 0.83 (IC95% 0.67 – 0.96), vs. 0.68 (IC 5% 0.52 – 0.83) y 0.78 (IC95% 0.65 – 0.91), $p=0.04$. La capacidad predictiva de las variables utilizadas con puntos de corte seleccionados fue para CLIF – SOFA ≥ 68 puntos [HR 2.17 (IC95% 1.38 - 3.4), $p=0.001$]; CLIF C AD > 58 puntos [HR 1.9 (IC95% 1.1 - 3.11), $p=0.008$], CLIF – SOFA ≥ 14 puntos [HR = 1.72 (IC 95% 1.11 - 2.68), $p<0.014$], se identificó como factor protector para menor sobrevida un puntaje de MELD ≤ 15 puntos [HR 0.43 (IC95% 0.27 - 0.68), $p<0.001$]. El análisis multivariado no reveló características clínicas demográficas, antecedentes de complicaciones relacionados con la cirrosis, aislamientos o tratamiento con los diversos esquemas antibióticos como factores independientes de mortalidad. Los pacientes con diagnóstico de choque séptico con una mortalidad del 100% a 7 días, sin embargo, la comparación sin ser estadísticamente significativa.







11. DISCUSION: Las infecciones bacterianas son muy frecuentes en pacientes con cirrosis y están asociados con un mayor riesgo de mortalidad. En la actualidad está reportado una incidencia de infecciones bacterianas del 35 - 42% en pacientes con cirrosis durante la estancia hospitalaria, incrementando la gravedad y mortalidad en pacientes con cirrosis, sin embargo, el establecer factores predictores para el desarrollo de ACLF pacientes con cirrosis e infección es complejo. La intención de nuestro estudio es conocer factores que puedan incrementar el riesgo de muerte en pacientes con ACLF desencadenado por infecciones bacterianas y comparar la utilidad de las diferentes escalas diagnósticas y predictoras. En nuestro estudio se reportó una frecuencia del 64% de infecciones adquiridas en la comunidad en pacientes con ACLF; La neumonía y PBE fueron las infecciones más frecuentes, que se correlaciona con lo descrito en estudios previos. No se encontró características clínicas demográficas, complicaciones relacionados con la cirrosis descompensada, aislamientos bacterianos o tratamiento antibiótico como factores independientes de mortalidad. Es importante resaltar que hasta un 27.5% de nuestros pacientes detectados con una infección, no se pudo aislar un agente bacteriano. Este punto pudo deberse por el uso en las primeras horas de estancia hospitalaria de antibióticos de amplio espectro o por la dificultad en la recolección de las muestras para su análisis. De acuerdo con lo reportado *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Streptococcus pneumoniae* fueron los agentes más frecuentes, que es similar a lo reportado en estudios epidemiológicos previos.

El impacto de las infecciones en pacientes con cirrosis está documentado y se conoce que en pacientes con cirrosis compensada es de 3.74 veces más. Nuestro estudio evaluó la predicción de mortalidad global tanto en pacientes compensados como descompensados, el tiempo total de exposición 1824 días - persona con una incidencia de acumulada a los 7, 28 y 90 días de 41, 82 y 90.11%. La mortalidad global a 7, 28 y 90 días fue de 42%, 40.7% y 7.7% respectivamente. Tan solo 9 pacientes tuvieron un seguimiento hasta 90 días sin documentarse defunción. Dentro de todos los parámetros bioquímicos y clínicos la lesión renal aguda y ventilación mecánica fueron los factores predictivos independientes para mortalidad. Adicionalmente, al evaluar la gravedad mediante escalas pronósticas, al tener 3 o más fallas incrementan la mortalidad [HR = 3.26 (IC95% 1.8 - 5.8), $p < 0.01$]. La escala CLIF – SOFA con una mayor AUC comparada con CLIF - C AD y CLIF - C ACLF, con 0.83 (IC95% 0.67 – 0.96), vs. 0.68 (IC 5% 0.52 – 0.83) y 0.78 (IC95% 0.65 – 0.91), $p = 0.04$. Estos hallazgos demuestran que puntuaciones altas de CLIF-SOFA, comparado con CLIF-C AD, CLIF-C ACLF, es un factor de riesgo independiente para predecir mortalidad. Por otra parte, de manera independiente tanto en pacientes con cirrosis hepática compensada y descompensada, una puntuación MELD < de 15 puntos es un factor protector para menor sobrevida [HR 0.43 (IC95% 0.27 - 0.68), $p < 0.001$]. Por lo tanto, el efecto de las infecciones para predecir mortalidad a corto plazo no es independiente. Una limitante de nuestro estudio es que no evaluamos los episodios de descompensación previos, así como el uso de antibióticos antes del evento desencadenante, que puedan modificar la evolución y el grado de descompensación.

12. CONCLUSIONES: Tanto las infecciones adquiridas en la comunidad como nosocomiales fueron asociados con mayor mortalidad a corto y largo plazo en pacientes con ACLF. La escala CLIF-SOFA es la de mayor utilidad para predecir mortalidad al identificar a un paciente con ACLF, relacionado así, que a mayor falla multiorgánica se incrementa el riesgo de mortalidad.

13. PERSPECTIVAS:

- El proyecto será presentado como tesis de posgrado para obtener el diploma de la especialidad de Gastroenterología. Además, los resultados podrían ser presentados en los congresos de gastroenterología, hepatología y publicados en revistas científicas.

14. REFERENCIAS:

1. Schuppan D, Afdhal NH. Liver Cirrhosis. *Lancet* 2008; 371:838-51.
2. Ginés P, Quintero E, Arroyo V, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987; 7:122-8.
3. Jalan R, Fernández J, Wiest R, et al. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol* 2014; 60:1310-24.
4. Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, et al. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology* 2010; 139:1246-56.
5. Nahon P, Lescat M, Layese R, et al. Bacterial infection in compensated viral cirrhosis impairs 5-year survival (ANRS CO12 CirVir prospective cohort). *GUT* 2015; 0:1-12.
6. Shi Y, Yan H, Zhou Z, et al. The clinical course of cirrhosis patients hospitalized for acute hepatic deterioration: A prospective bicentric study. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e2013.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Jalan R, Saliba F, Pavesi M, et al. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* 2014; 61:1038–47.
11. 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.
12. Jalan R, Pavesi M, Saliba F, Amorós A, Fernandez J, Holland-Fischer P, Sawhney R, Mookerjee R, Caraceni P, Moreau R, Ginès P, Durand F, Angeli P, Alessandria C, Laleman W, Trebicka J, Samuel D, Zeuzem S, Gustot T, Gerbes AL, Wendon J, Bernardi M, Arroyo V. The CLIF Consortium Acute Decompensation score (CLIF-C ADs) for prognosis of hospitalized cirrhotic patients without acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol*. 2015 Apr;62(4):831-40.
13. Fernández J, Navasa M, Gómez J, et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002; 35:140-8.
14. Foreman MG, Mannino DM, Moss M. Cirrhosis as a risk factor for sepsis and death: analysis of the National Hospital Discharge Survey. *Chest* 2003; 124:1016-20.
15. Escorsell Mañosa A, Mas Ordeig A. Acute on Chronic Liver Failure. *Gastroenterol Hepatol*. 2010; 33 (2): 126 - 134.
16. Gustot T, Durand F, Lebrec D, et al. Severe sepsis in cirrhosis. *Hepatology* 2009; 50:2022–2033.