



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Medicina

Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Atención Médica
Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad Centro
Médico Nacional La Raza
UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"
Gastroenterología

**TÍTULO: "EVALUACIÓN DE ESCALAS PRONOSTICAS PARA
PREDICCIÓN DE MORTALIDAD A CORTO PLAZO EN PACIENTES
CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA CRÓNICA AGUDIZADA".**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

GASTROENTEROLOGÍA

PRESENTA

MAYRA LILIANA GARCÍA SOTO

ASESOR DE TESIS

DR. MAURICIO CASTILLO BARRADAS



México, Distrito Federal, Enero 2019



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.

“EVALUACIÓN DE ESCALAS PRONOSTICAS PARA PREDICCIÓN DE MORTALIDAD A CORTO PLAZO EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA CRÓNICA AGUDIZADA”.

Dr. JESÚS ARENAS OSUNA.

Jefe de División de Educación en Salud

UMAЕ, Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”, Centro Médico Nacional La Raza.

Dr. MAURICIO CASTILLO BARRADAS

Titular del Curso Universitario de Gastroenterología

UMAЕ, Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”, Centro Médico Nacional La Raza.

DRA. MAYRA LILIANA GARCÍA SOTO

Residente de la Especialidad de Gastroenterología

UMAЕ, Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”, Centro Médico Nacional La Raza.

Número de registro de Protocolo:

R-2018-3501-115

ÍNDICE.

PORTADA.....	1
HOJA DE AUTORIZACIÓN.....	2
ÍNDICE.....	3
RESUMEN.....	4
SUMMARY.....	5
ANTECEDENTES CIENTÍFICOS.....	6
MATERIAL Y MÉTODOS.....	14
RESULTADOS.....	16
DISCUSIÓN.....	25
CONCLUSIÓN.....	27
BIBLIOGRAFÍA.....	28
FORMATO DE HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	30
ANEXOS.....	31

RESUMEN

Introducción: La IHCA es un síndrome caracterizado por el deterioro agudo de la situación clínica del paciente con cirrosis hepática, favorecida por un acontecimiento desencadenante, que implica aumento en la mortalidad a corto plazo. En consecuencia, es necesario identificar en nuestra población escalas y puntuaciones pronósticas precisas para predecir mortalidad, para así realizar intervenciones terapéuticas tempranas en pacientes con mayor riesgo.

Material y Métodos: Estudio observacional, transversal y retrospectivo. Pacientes hospitalizados con antecedente de cirrosis hepática y diagnóstico de Insuficiencia Hepática Crónica Agudizada del HE CMN La Raza. Se aplicaron seis escalas pronósticas (CLIF- C ACLF, CLIF- SOFA, MELD, MELD- Na y Child Pugh e índice Neutrófilo/ Linfocito) construyeron tablas de contingencia para cada escala, se determinó mortalidad observada, mediante análisis de confiabilidad diagnóstica. Análisis de supervivencia de Kaplan – Meier para la muestra total y comparativo. Habilidad de las escalas para determinar mortalidad a 28 días usando áreas bajo la curva (AUROC).

Resultados: 154 pacientes, 63% hombres y 37% mujeres, con edad media de 55 años. Etiología de cirrosis hepática más frecuente criptogénica (31%), seguida por virus de hepatitis C en 23%. Mortalidad a 28 días de 79.9%. Puntuación CLIF- C ACLF superior al resto para predecir mortalidad a 28 días, con sensibilidad de 100% (IC 95% 99.59- 100), especificidad de 6.45% (IC 95% 0- 15.24), VPP de 80.92% (IC 95% 74.09- 87.55) y VPN de 100% (IC 95% 99.59- 100). Test de Chi cuadrada de Pearson de 18.99 ($p = .00001$), AUC de 0.64 (IC 95% 0.60- 0.69).

Conclusión: Puntuación CLIF-C ACLF demostró ser significativamente superior para predecir mortalidad a corto plazo en pacientes con IHCA, seguida por la escala CLIF-SOFA, por lo que ambas deberán utilizarse en la evaluación inicial para estratificar pacientes con mayor riesgo de mortalidad a 28 días y mejorar el manejo.

Palabras clave: Insuficiencia hepática Crónica Agudizada (IHCA), mortalidad a 28 días, CLIF- C ACLF (CLIF- Consortium Acute Chronic Liver Failure score), CLIF-SOFA (Chronic Liver Failure - Sequential Organ Failure Score), MELD (Model for End-Stage Liver Disease), MELD- Na (Model for End-Stage Liver Disease- Na), Child Pugh e índice Neutrófilo/ Linfocito (INL).

SUMMARY

Introduction: ACLF is a syndrome characterized by the acute deterioration of the clinical situation of the patient with liver cirrhosis, favored by a triggering event, which implies an increase in short-term mortality. Consequently, it is necessary to identify precise prognostic scores in our population to predict mortality, in order to perform early therapeutic interventions in patients with higher risk.

Material and Methods: Observational, transversal and retrospective study. Hospitalized patients with a history of liver cirrhosis and a diagnosis of ACLF, of the HE CMN La Raza. Six prognostic scales were applied (CLIF-C ACLF, CLIF-SOFA, MELD, MELD-Na and Child Pugh and Neutrophil / Lymphocyte index) built contingency tables for each score, observed mortality was determined by means of diagnostic reliability analysis. Kaplan - Meier survival analysis for the total and comparative sample. Ability of the scales to determine mortality at 28 days using area under receiver operating curves (AUROC).

Results: 154 patients, 63% men and 37% women, with an average age of 55 years. Etiology of liver cirrhosis more frequent cryptogenic (31%), followed by hepatitis C virus in 23%. 28-day mortality of 79.9%. CLIF-C Score ACLF higher than the rest to predict mortality at 28 days, with sensitivity of 100% (95% CI 99.59-100), specificity of 6.45% (95% CI 0-15.24), PPV of 80.92% (95% CI 74.09-87.55) and 100% NPV (95% CI 99.59-100). Chi-square test of Pearson of 18.99 ($p = .00001$), AUC of 0.64 (95% CI 0.60-0.69).

Conclusion: CLIF-C ACLF score proved to be significantly superior in predicting short-term mortality in patients with IHCA, followed by the CLIF-SOFA scale, so both should be used in the initial evaluation to stratify patients with a higher risk of 28 days mortality and improve the treatment.

Key words: Acute on Chronic Liver Failure (ACLF), 28-d mortality, CLIF-C ACLF (CLIF-Consortium Acute Chronic Liver Failure score), CLIF-SOFA (Chronic Liver Failure - Sequential Organ Failure Score), MELD (Model for End-Stage Liver Disease) , MELD- Na (Model for End-Stage Liver Disease- Na), Child Pugh and Neutrophil / Lymphocyte Index (INL).

1. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS.

La cirrosis es una hepatopatía crónica progresiva que se caracteriza por fibrosis difusa, interrupción grave del flujo venoso intrahepático, hipertensión portal e insuficiencia hepática. Es un problema de salud pública que constituye la cuarta causa de muerte en población mexicana, por lo que el manejo adecuado y la prevención de sus complicaciones son prioritarios en esta población¹. A pesar de manifestar un patrón descendente en los últimos 20 años, en México la cirrosis se mantiene como una de las diez principales causas de muerte tanto en hombres como en mujeres. En 2013, más de 23,000 personas murieron por cirrosis en México y constituye la sexta causa de egreso hospitalario del IMSS². Se estima que para el 2020 habrá 1.496.000 pacientes cirróticos y hacia el 2050 la cifra alcanzará 1.866.000, por lo que el manejo adecuado y la prevención de sus complicaciones serán prioritarios en esta población³.

El uso de modelos pronósticos en cirrosis hepática es parte importante de la evaluación inicial, permitiendo estimar la gravedad y la supervivencia esperada, teniendo significativa influencia en la elección de la terapéutica, permitiendo realizar intervenciones tempranas y mejorando el pronóstico de los pacientes y su evolución natural que se divide en dos etapas. Una cirrosis compensada, que se define como el período comprendido entre la aparición de la cirrosis y la aparición de la primera complicación principal de la enfermedad. Durante este período, que es relativamente prolongado en la mayoría de los pacientes (> 10 años), no se observan síntomas o son mínimos, pero las lesiones hepáticas progresan de forma constante. El término “cirrosis descompensada” define el período siguiente al desarrollo de ascitis, hemorragia digestiva por rotura de varices esofágicas y encefalopatía hepática. Este período tiene una supervivencia asociada breve (3-5 años).

La introducción de nuevos tratamientos, eficaces para algunas etiologías y los estudios médicos recientes, han generado cambios en la concepción que se tenía de la cirrosis hepática. Primero, ya no se considera una enfermedad progresiva irreversible; de hecho, la cirrosis descompensada puede volver a ser una cirrosis compensada o, incluso, regresar a estadios precirróticos si se elimina la causa de la cirrosis. Segundo, se ha ampliado la lista inicial de insuficiencias orgánicas o sistémicas (hígado, riñones y cerebro) y incluyendo ahora sistema inmunitario, intestino, corazón, pulmones, glándulas suprarrenales, músculos y glándula tiroides. Tercero, se han reconocido nuevos

mecanismos implicados en la patogenia de las complicaciones cirróticas, como la disbacteriosis de la microbiota y la inflamación sistémica. Por último, cada vez queda más claro que los pacientes raramente fallecen como consecuencia de una destrucción irreversible y terminal del hígado. Por el contrario, la causa de muerte en la mayoría de los pacientes es un deterioro agudo de su situación clínica, favorecida por un acontecimiento desencadenante, un síndrome denominado insuficiencia hepática crónica agudizada (IHCA, del inglés Acute-on-Chronic Liver Failure, ACLF). El curso progresivo de la IHCA genera falla multiorgánica⁴, a menudo asociada con las complicaciones de la cirrosis hepática (hemorragia variceal, peritonitis bacteriana espontánea)⁵.

1.1 INSUFICIENCIA HEPÁTICA CRÓNICA AGUDIZADA

La primera descripción de la IHCA se realizó en 2002⁶. Sin embargo, el síndrome se caracterizó hasta 2013-2016 en el estudio CANONIC, iniciativa del Consorcio Europeo EASL-CLIF (European Association for the Study of the Liver-Chronic Failure Consortium), que definió a la IHCA como un síndrome que se desarrolla en pacientes con cirrosis y se caracteriza por una descompensación aguda (DA), fallo de órganos y una elevada mortalidad a corto plazo, que se produce en el contexto de una inflamación sistémica. En 30 % de los pacientes, esta inflamación sistémica está relacionada con una bacteriemia, en 25 % con una lesión hepática alcohólica aguda. No obstante, en una alta proporción de los pacientes restantes no se puede identificar un acontecimiento desencadenante⁷.

Los criterios diagnósticos de la IHCA del Consorcio EASL-CLIF se basan en tres supuestos y en una evaluación pragmática de las características clínicas, la evolución y el pronóstico (supervivencia a los 28 y 90 días).

Primer supuesto: La característica diferencial principal de la IHCA es la existencia de fallo o fallos de órgano(s)/sistema(s) extrahepático(s). El “score” CLIF-SOFA (Chronic Liver Failure-Sequential Organ Failure Score) fue la primera escala que se empleó para definir la insuficiencia orgánica, los órganos y sistemas que evalúa son hígado, riñones, cerebro, coagulación, circulación y respiración, cada uno de ellos clasificados en seis subcategorías. Posteriormente se ha desarrollado una versión simplificada, el “score” CLIF-C OF [del inglés CLIF-Consortium organ failure (OF) score] (Tabla 1), con unos criterios idénticos para diagnosticar los fallos de órgano y una precisión pronóstica semejante⁸.

Tabla 1. Criterios para definir los fallos de órgano (“score” CLIF-C OF)

“Score” CLIF-C OF.			
Órgano/sistema	Subcategoría = 1	Subcategoría = 2	Subcategoría = 3
Hígado	Bilirrubina < 6 mg/dl	Bilirrubina >6 ≤ 12 mg/dl	Bilirrubina >12 mg/dl . .
Riñón	Creatinina < 2 mg/dl	Cr > 2 ≤ 3,5 mg/dl	Creatinina ≥ 3,5 mg/dl o tratamiento renal sustitutivo
Cerebro (grado de West-Haven de la EH*)	Grado 0	Grado 1-2	Grado 3-4**
Coagulación	INR < 2,0	INR >2,0 ≤ 2,5	INR ≥ 2,5
Sistema circulatorio	PAM ≥ 70 mm Hg	PAM < 70 mm Hg	Uso de vasopresores
Sistema respiratorio PaO ₂ /FiO ₂ o SpO ₂ /FiO ₂	>300 >357	≤300 - >200 >214 - ≤357	≤200 (#) ≤214 (#)

*El área sombreada describe los criterios para el diagnóstico de los fallos de órgano: *EH: encefalopatía hepática; ** Los pacientes que fueron sometidos a ventilación mecánica (VM) como consecuencia de una EH y no de un fallo respiratorio se consideraron que presentaban un fallo cerebral (subclasificación cerebral = 3); # Los pacientes incluidos en el estudio que requirieron VM con estos valores de PaO₂/FiO₂ o SpO₂/FiO₂ se consideraron que presentaban un fallo respiratorio (subclasificación respiratoria = 3). INR: índice internacional normalizado, PAM: presión arterial media.*

Segundo supuesto: De acuerdo con la experiencia clínica, la IHCA se produce en el contexto de una DA.

Tercer supuesto: Mortalidad prevista a los 28 días de ≥ 15 %. En los casos del estudio CANONIC, este criterio estuvo presente en pacientes con dos o más fallos de órgano, pero no en aquellos que tenían solo uno (una mortalidad a los 28 días del 14,6 %). Para categorizar más detalladamente a los pacientes de este subgrupo de bajo riesgo se usaron factores de riesgo adicionales. Este análisis generó tres subgrupos de pacientes que cumplían los criterios predefinidos de la IHCA (Tabla 2) ⁶:

1. Pacientes con fallo único renal.
2. Pacientes con fallo único no renal, si este fallo se asociaba a disfunción renal o cerebral (el fallo renal se diagnostica cuando la creatinina sérica se encuentra por encima de 2 mg/dl, mientras que la disfunción renal se diagnostica cuando es de 1,5-1,9 mg/dl; el fallo cerebral se diagnostica cuando el grado de encefalopatía hepática es de 3 o 4 de la clasificación de West Heaven, mientras que la disfunción cerebral se diagnostica cuando es de grado 1 o 2).
3. Pacientes con dos o más fallos de órgano.

Tabla 2. Grados de IHCA.

ACLF o No ACLF	Tipo y número de órganos afectados	Mortalidad a 28 días
No ACLF	a) Sin falla de órgano b) Falla de 1 órgano (hígado, coagulación, circulatorio) con creatinina < 1,5 mg/dL y ausencia de encefalopatía c) Encefalopatía y creatinina < 1,5 mg/dL	< 5%
ACLF grado 1	a) Falla renal b) Falla de 1 órgano (hígado, coagulación, circulatorio o falla respiratoria) + creatinina 1,5-1,9 mg/dL y/o encefalopatía grado I - II c) Encefalopatía Grado III-IV + creatinina 1,5-1,9 mg/dL	18%
ACLF grado 2	a) Falla de 2 órganos	41%
ACLF grado 3	a) Falla de 3 órganos	91%

Esta clasificación permitió definir una clara diferencia en la supervivencia de los grupos. Los pacientes que no padecían IHCA presentaron una tasa de mortalidad a los 28 días del 1,9 % y a los 90 días del 10 %. Los pacientes con IHCA grado 1 tenían una tasa de mortalidad a los 28 días del 23% y a los 90 días del 41%, con IHCA grado 2 presentaron una tasa de mortalidad a los 28 días del 31 % y a los 90 días del 51 % y con IHCA grado 3 presentaron una tasa de mortalidad a los 28 días del 74 % y a los 90 días del 78 %. La tasa de mortalidad total a los 28 días en todos los pacientes fue del 33 % y a los 90 días del 51 %. Se determinó una prevalencia de IHCA durante la hospitalización de 31%; 23% con DA que tenían una IHCA al momento del ingreso y 11% que desarrollaron el síndrome durante la hospitalización ⁶.

En resumen, el estudio CANONIC establece que la IHCA es un síndrome dinámico, en el contexto de un acontecimiento agudo que interviene como factor desencadenante, generando una inflamación sistémica y falla de órganos⁶. Con mayor incidencia en pacientes cirróticos jóvenes, generalmente alcohólicos⁸. Evolución clínica que depende en parte del acontecimiento desencadenante, peor pronóstico en aquellas provocadas por infecciones y en pacientes sin antecedentes previos de DA. Puede desarrollarse en cualquier estadio, a partir de una cirrosis compensada o descompensada ⁶.

1.2 ESCALAS PRONOSTICAS EN IHCA

La determinación del pronóstico de los pacientes con IHCA es una parte importante de su evaluación la cual tiene significativa influencia en la elección de la terapéutica.

El término "pronóstico" hace referencia a los posibles resultados de una enfermedad y la frecuencia con que se puedan producir. A partir del momento del diagnóstico de un proceso cualquiera, nada es casual. Una multitud de características en relación con la

enfermedad, los antecedentes del paciente, el tratamiento o las condiciones sociales de este, sean conocidas o no, condicionan la evolución. Estas características se denominan "factores pronósticos". Determinar el pronóstico en un paciente concreto significa tener en cuenta estos factores para conocer qué es lo que puede ocurrir y en qué plazo ⁹.

• **CLIF-SOFA (Chronic Liver Failure - Sequential Organ Failure Score)**

Fue la primera escala que se empleó para definir la insuficiencia orgánica en la IHCA, definiendo criterios diagnósticos, modificación preestablecida del conocido índice SOFA¹⁰, los órganos y sistemas que evalúa son hígado, riñones, cerebro, coagulación, circulación y respiración, cada uno de ellos clasificados en seis subcategorías, con una puntuación para cada uno de estos componentes de 0 a 4, siendo la puntuación máxima (y que refleja la mayor gravedad) de 24 puntos (Tabla 3).

Tabla 3. Puntuación CLIF-SOFA.

Órgano/sistema	0	1	2	3	4
Hígado (bilirubina mg/dL)	<1,2	≥1,2 a <2,0	≥2,0 a <6,0	≥6,0 a <12	≥12,0
Riñón (creatinina, mg/dL)	<1,2	≥1,2 a <2,0	≥2,0 a <3,5	≥3,5 a <5,0	≥5,0
Cerebral (grado de EH)	No EH	I	II	III	IV
Coagulación (INR)	<1,1	≥1,1 a <1,25	≥1,25 a <1,5	≥1,5 a <2,5	≥2,5 o recuento plaquetario ≤20x10 ⁹ /L
Circulación (PAM, mmHg)	≥70	<70	Dopamina ≤5 o dobutamina o terlipresina	Dopamina >5 o E ≤0,1 o NE ≤0,1	Dopamina >15 o E >0,1 o NE >0,1
Pulmones	<400	>300 a ≤400	>200 a ≤300	>100 a ≤200	≤100
PaO ₂ /FIO ₂ o SpO ₂ /FIO ₂	>512	>357 a ≤512	>214 a ≤357	>89 a ≤214	≤89

• **CLIF-C ACLF (CLIF- Consortium Acute Chronic Liver Failure score)**

Versión simplificada del CLIF-SOFA, la razón que justifica el uso de esta herramienta es que algunos componentes de la puntuación SOFA no tienen en cuenta algunas de las características peculiares de la cirrosis. Incluye los 6 componentes del CLIF-C OF (hígado, riñón, cerebro, coagulación, circulación y pulmón), con una puntuación de entre 6 a 18 puntos, más edad y el recuento de leucocitos. En la cohorte del estudio CANONIC, la puntuación CLIF- C ACLF fue tan precisa como el MELD y más preciso que el Child Pugh para predecir la mortalidad a los 28 días. Los distintos fallos orgánicos establecidos en esta escala se definieron de acuerdo a parámetros previamente comentados (Tabla 1).

• MODELO CHILD PUGH

Modelo iniciado en el año 1964 por Child y Turcotte ¹¹ con el objetivo de estratificar el riesgo quirúrgico en pacientes con descompensación portal. Posteriormente fue modificada por Pugh ¹² en el año 1972 al cambiar el parámetro de estatus nutricional por el tiempo de protrombina, siendo esta la escala vigente.

La clasificación Child-Pugh modificada se realiza de acuerdo al grado de ascitis, las concentraciones plasmáticas de bilirrubina y albúmina, el tiempo de protrombina, y el grado de encefalopatía. Una puntuación total de 5-6 es considerada grado A (enfermedad compensada); 7-9 grado B (compromiso funcional significativo); y 10-15 grado C (enfermedad descompensada) (Tabla 4). Estos grados se correlacionan con una sobrevida del paciente al año y a los 2 años (Tabla 5).

Tabla 4. Clasificación de Child Pugh modificada.

Parámetros	Puntos asignados		
	1	2	3
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada
Bilirrubina , mg/dL	</= 2	2-3	>3
Albúmina, g/dL	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Tiempo de protrombina * Segundos sobre el control * INR	1-3 <1,8	4-6 1,8-2,3	>6 >2,3
Encefalopatía	No	Grado 1-2	Grado 3-4

Tabla 5. Sobrevida de acuerdo a grado de Child Pugh

Grado	Puntos	Sobrevida al año (%)	Sobrevida a 2 años (%)
A: enfermedad bien compensada	5-6	100	85
B: compromiso funcional significativo	7-9	80	60
C: enfermedad descompensada	10-15	45	35

Aun a sabiendas de que la clasificación de Child-Pugh ha sido validada como un buen método para evaluar el pronóstico de los pacientes con cirrosis hepática, y especialmente para valorar el riesgo quirúrgico de los pacientes cirróticos sometidos a todo tipo de cirugía ^{13, 14}, presenta una serie de limitaciones significativas. A pesar de la sustitución del estado nutricional por el TP, continúa utilizando variables subjetivas, como la ascitis y la encefalopatía, que varían entre los distintos observadores y pueden ser modificadas por intervenciones médicas (lactulosa y/o diuréticos en la encefalopatía). Otra de las

limitaciones de dicha clasificación puede establecerse desde el punto de vista de la metodología estadística, pues se utilizan puntos de corte arbitrarios para variables continuas. Su capacidad discriminatoria es limitada, ya que tiene un suelo y un techo, y aunque se demuestre una importante alteración en cualquier parámetro, su puntuación no varía (p. ej., si un paciente presenta una cifra de bilirrubina de 4 mg/dl, se valorará igual que si ésta es de 30 mg/dl). En esta clasificación se le da la misma preponderancia a todas las variables, cuando parece que la realidad no es así (p. ej., la influencia en el pronóstico de la encefalopatía hepática es mayor que la de la bilirrubina).

- **MODELO MELD (Model for End-Stage Liver Disease)**

Índice pronóstico utilizado para valorar la gravedad de la cirrosis hepática que se correlaciona muy bien con la mortalidad a tres meses. Desde el año 2002 se utiliza para priorizar a los pacientes en lista de espera de trasplante hepático, ya que su determinación no está influida por valoraciones subjetivas y las variables que contiene son asequibles y reproducibles ¹⁵. Incluye las variables de mayor poder pronóstico, que son: valores séricos de creatinina, cifra de bilirrubina y cociente internacional normalizado (INR). Dos de las 3 variables (bilirrubina y INR) están relacionadas con el grado de insuficiencia hepática, y la tercera (creatinina) está relacionada con la disfunción renal, una complicación frecuente en los estadios avanzados de la cirrosis hepática. Según está relación entre el grado de disfunción hepática y el pronóstico, se supuso que este mismo modelo podría ser utilizado como índice pronóstico en pacientes con enfermedad hepática avanzada en general y candidatos a trasplante hepático en particular ¹⁶. A partir de estas variables, se obtiene una puntuación (MELD risk score [R]) que es predictiva de supervivencia: Los pacientes con $R > 18$ presentan un alto riesgo de mortalidad y tienen una mediana de supervivencia < 3 meses ¹⁵. Se determinó una puntuación de 6-40.

Tabla 6. Puntuación MELD y mortalidad media

$\text{Puntuación MELD} = 3,8 \times \log_e \text{ bilirrubina (mg/dl)}$ $+ 11,2 \times \log_e \text{ INR}$ $+ 9,6 \times \log_e \text{ creatinina (mg/dl)}$ $+ 6,4$	
MELD	Mortalidad media (3 meses)
0-9	5%
10-19	19%
20-29	57%
30-39	68%
≥ 40	100%

- **MELD- Na**

La incorporación del sodio al MELD fue aprobada en julio del 2014, al demostrarse que el riesgo de muerte es mayor en los pacientes que tienen hiponatremia (< 130 mEq/l) en comparación a aquellos con sodio normal. La adición del sodio sérico parece mejorar el valor predictivo del MELD para la mortalidad en lista de espera para trasplante hepático.

$$\text{Formula: MELD - Na} - [0.025 \times \text{MELD} \times (140 - \text{Na})] + 140$$

- **ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO**

El índice Neutrófilo/Linfocito (INL) es un biomarcador fácil y accesible del estatus inflamatorio. Ha demostrado predecir pobre pronóstico en gran variedad de patologías como enfermedades cardiovasculares ¹⁷, cáncer ¹⁸ e infecciones postquirúrgicas ¹⁹. En cirrosis hepática ha sido utilizado como predictor de sobrevida en pacientes con hepatocarcinoma (HCC) ²⁰, infección por VHB y en pacientes en lista de espera de TH ^{21, 22}. Recientemente, se ha demostrado que un INL alto predice mortalidad en cirrosis hepática compensada independientemente de los modelos MELD y Child Pugh ²³.

El INL deriva del recuento total de neutrófilos y linfocitos, siendo leucocitos que se comportan de diferentes modos ante una respuesta inflamatoria sistémica, pues la activación de las enzimas proinflamatorias y la liberación de ácido araquidónico implican una intensa neutrofilia, mientras que la liberación de cortisol asociada a la situación de estrés implica linfopenia. Su obtención es sencilla, rápida y barata.

2. MATERIAL Y MÉTODOS.

El objetivo general del estudio fue identificar que escala pronóstica en Insuficiencia Hepática Crónica Agudizada es mejor para predecir mortalidad a corto plazo (28 días) en un centro médico de tercer nivel en México.

Se realizó un estudio observacional, transversal y retrospectivo, en el que se incluyeron pacientes hospitalizados con antecedente documentado de cirrosis hepática (clínico, bioquímico e imagenológico o por biopsia hepática) de cualquier etiología, en cualquier etapa de la enfermedad, que cumplieran criterios diagnósticos de acuerdo al Consorcio EASL-CLIF para Insuficiencia Hepática Crónica Agudizada, atendidos en el Departamento de Gastroenterología del Hospital de Especialidades “Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional La Raza de enero del 2010 a mayo del 2018.

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años de edad, de ambos sexo, con antecedente de hospitalización por Insuficiencia Hepática Crónica Agudizada, que fueron admitidos de forma espontánea por descompensación aguda, referidos o de forma programada, que contaban con expediente clínico y laboratorios completos, para realizar estadificación por Child Pugh, MELD, MELD- Na, CLIF- SOFA , CLIF- C ACLF e índice neutrófilo/linfocito. Se excluyeron pacientes con los siguientes criterios: embarazo, insuficiencia hepática aguda o subaguda sin una cirrosis subyacente, diagnóstico de carcinoma hepatocelular, otras neoplasias en estadio local avanzado o metastásico, infección por el VIH, antecedente de trasplante de hígado y expediente clínico incompleto.

Nuestras variables demográficas a analizar fueron: edad, género, motivo de ingreso hospitalario y etiología de la cirrosis hepática. Las variables de trabajo fueron las escalas pronósticas para predicción de mortalidad: Modelo Child Pugh, MELD (Model for End-Stage Liver Disease), MELD- Na, CLIF-SOFA, CLIF-C ACLF e Índice neutrófilo-linfocito.

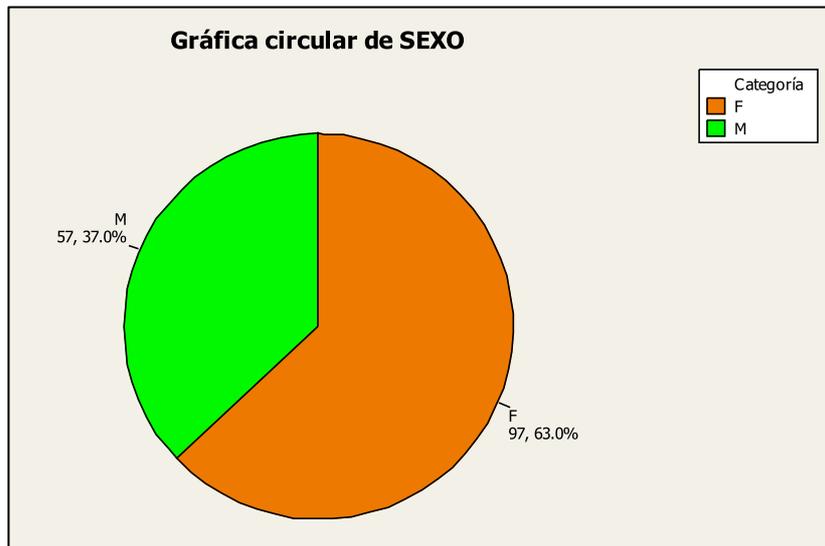
Análisis estadístico: Para cada una de las variables, se construyó una tabla de frecuencias para conocer su distribución estadística. Este análisis se reportó a través de tabla, histograma o gráfica circular. Para variables nominales, se determinó moda; para las numéricas se calcularon medidas de tendencia central (media, mediana y moda); asimismo medidas de dispersión o variabilidad (mínimo, máximo, rango; desviación estándar; percentiles P5 y P95). Se realizó análisis epidemiológico de las características

demográficas de la población estudiada. Para el análisis estadístico del objetivo general se construyeron tablas de contingencia para cada una de las escalas pronósticas (Child Pugh, MELD, MELD NA, CLIF SOFA, CLIF- C ACLF) y se determinó la mortalidad observada, llevando a cabo un análisis de confiabilidad diagnóstica, señalando en cada caso: a) Sensibilidad, especificidad, b) Valores predictivo positivo y negativo y c) Mediante la prueba Z se compararon dos a dos la proporción de acierto alcanzado en el pronóstico de mortalidad a corto plazo. Se realizó análisis de supervivencia de Kaplan – Meier para la muestra total de estudio y comparativo basado en el pronóstico generado por cada escala de predicción bajo estudio. Se llevó a cabo un análisis de Comparación de la respuesta media para las variables laboratorio, mediante la aplicación de la prueba t – Student y análisis de varianza.

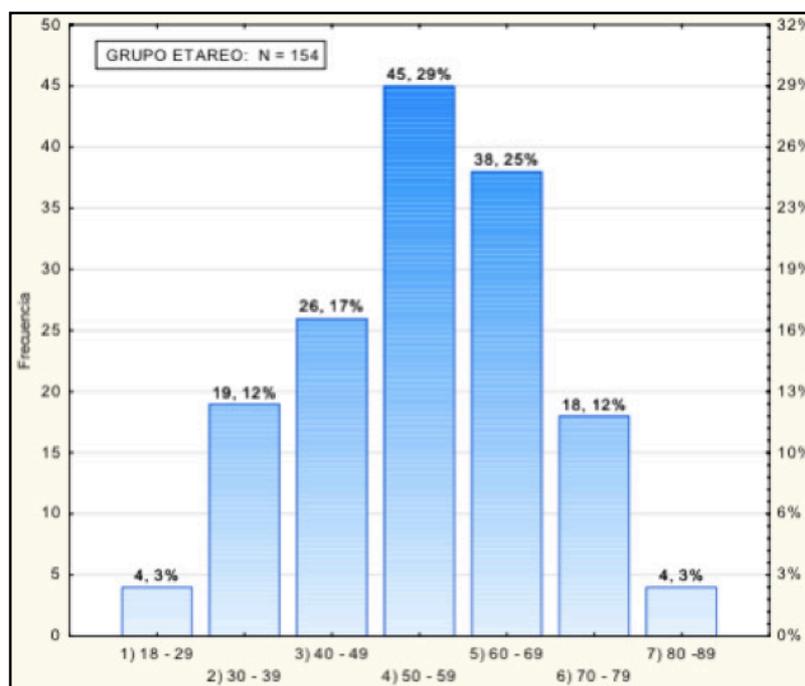
El software estadístico utilizado: a) Statistica 10, b) Stata 12, c) SPSS 21 y d) Minitab 16.

3. RESULTADOS

Se estudió un total de 154 pacientes con diagnóstico de Insuficiencia Hepática Crónica Agudizada de acuerdo a los criterios del Consorcio EASL-CLIF, todos con expediente clínico completo. Del total, 57 (37%) fueron mujeres y 97 (63%) fueron hombres [Gráfica 1]. El mínimo de edad fue de 18 años y el máximo de 89 años, la media de edad fue de 55 años [Gráfica 2].

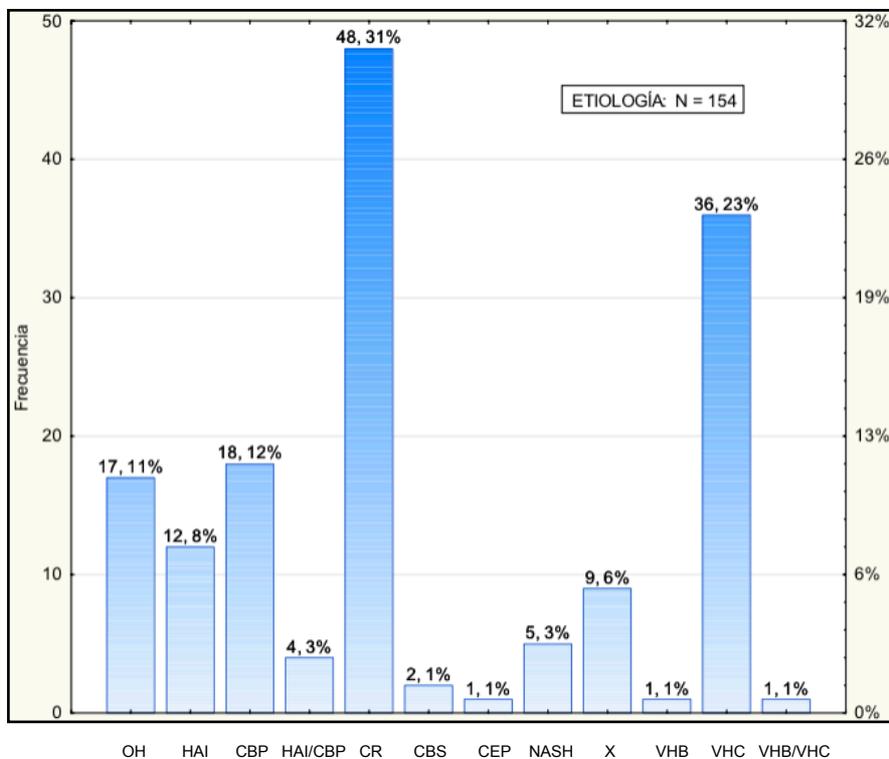


Gráfica 1. Distribución por género.



Gráfica 2. Distribución por grupo etáreo.

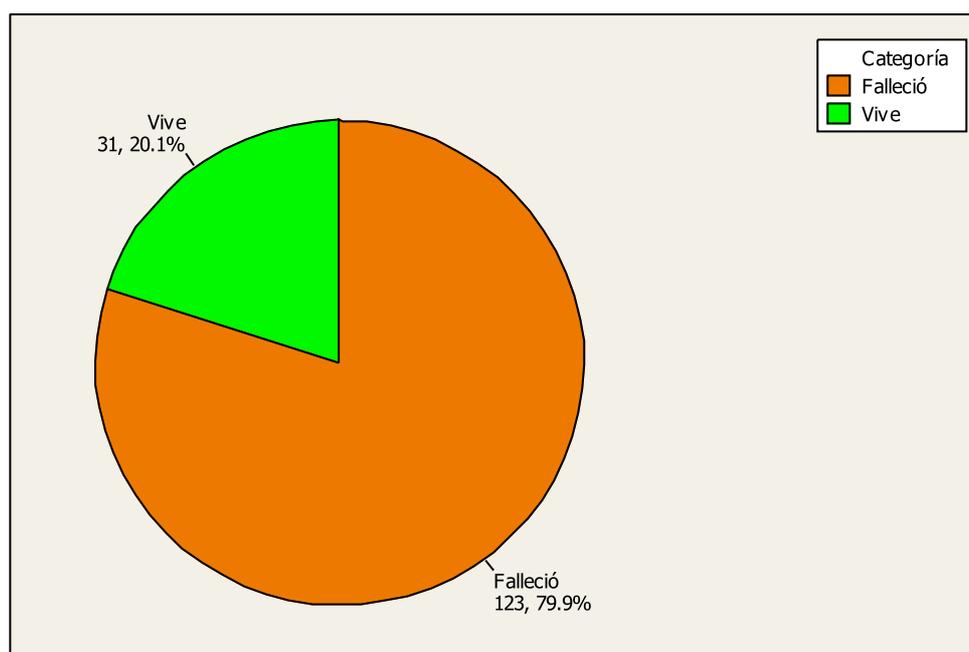
La etiología de la cirrosis hepática fue en su mayoría criptogénica (31%), seguida por infección por virus de hepatitis C (23%), colangitis biliar primaria (12%) y hepatopatía alcohólica (11%) [Gráfica 3].



Gráfica 3. Distribución por etiología.

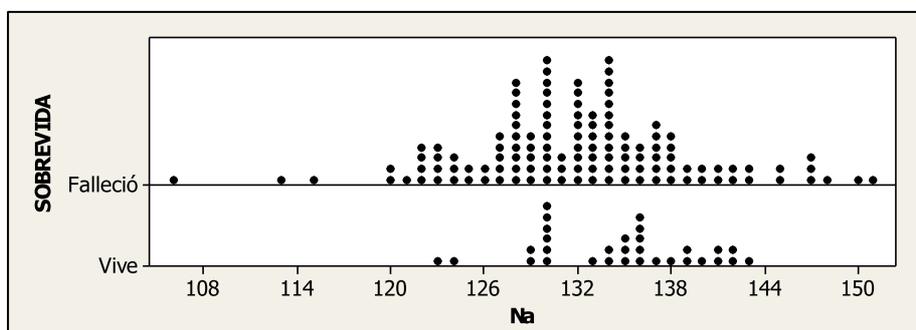
La estadificación de hipertensión portal se realizó de acuerdo a clasificación de Baveno V, siendo más frecuentes los estadios 4 en 54% (83) y 5 en 36% (56). La encefalopatía hepática se presentó en 93.4% (114) de los pacientes y se clasificó de acuerdo a West Heaven, en grado 1 en 17.5% (27), grado 2 en 38.3% (59), grado 3 en 35.7% (55) y grado 4 en 1.9% (3).

La mortalidad a corto plazo de la población de estudio fue de 79.9% (123), con una supervivencia de 20.1% (31)[Gráfica 6].



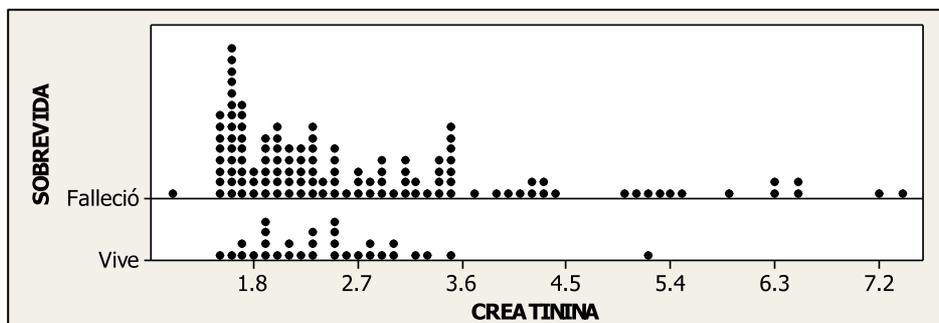
Gráfica 6. Frecuencia observada de Mortalidad en la población de estudio

Valores bioquímicos como sodio y creatinina séricas se han establecido como predictores independientes de mal pronóstico asociados a cirrosis hepática descompensada. El sodio sérico <126 mEq/L se ha asociado a mortalidad a corto plazo. Se comparo la distribución de esta variable como factor pronóstico de mortalidad [Gráfica 7] y se correlacionaron la mortalidad/sobrevida observadas, estableciendo su confiabilidad predictiva de mortalidad, con una sensibilidad de 13.82% (IC 95% 7.32- 20.33), especificidad de 93.55% (IC 95% 83.29- 100), VPP de 89% (IC 95% 73.04- 100) y VPN 21.48% (IC 95% 14.18- 28.78). Test de Chi cuadrada de Pearson de 1.24 (p= 0.26), demostró que las variables son independientes, y que en la población estudiada no existió relación significativa entre hiponatremia < 126 mEq/L y mortalidad a corto plazo.



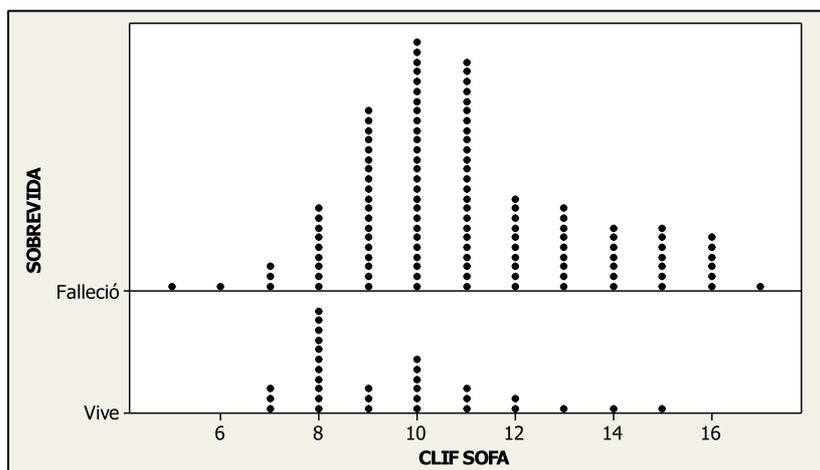
Gráfica 7. Comparación de la distribución del valor de Na en pacientes que fallecieron vs sobrevivieron.

Una creatinina sérica >1.5 mg/dL es necesaria para el diagnóstico de IHCA y se ha establecido como factor pronóstico. Se comparo la distribución de la variable como factor pronóstico de mortalidad y su correlación entre la mortalidad/sobrevida observadas [Gráfica 8], estableciendo su confiabilidad predictiva de mortalidad, con sensibilidad de 94.31% (IC 95% 89.81- 98.81), especificidad de 3.13% (IC 95% 0- 10.72), VPP de 78.91% (IC 95% 71.98- 85.85) y VPN de 12.5% (IC 95% 0- 41.67). El test de Chi cuadrada de Pearson de 1.84 (p= 0.17), demostró que no hubo relación estadística significativa entre creatinina sérica > 1.5 mg/dL y mortalidad a corto plazo.

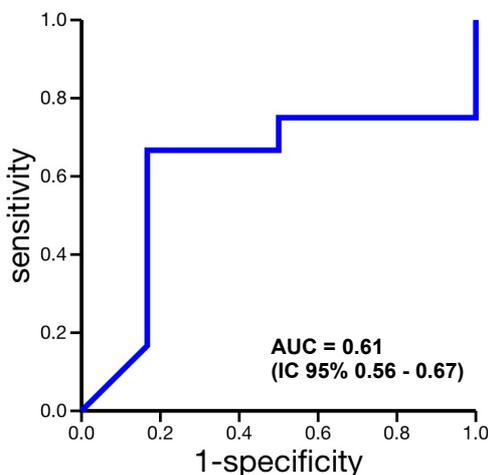


Gráfica 8. Comparación de la distribución del valor de Cr en pacientes que fallecieron vs sobrevivieron.

La escala CLIF- SOFA se asocia a peor pronóstico con una puntuación > 8 puntos, en el resumen estadístico la media en la población estudiada fue de 10 puntos. En la correlación mortalidad/ sobrevida de esta escala, de los 123 pacientes que fallecieron, 88.62% (109) presentaron un CLIF- SOFA > 8 puntos y 11.38% (14) un CLIF- SOFA < 8 puntos; de los 31 pacientes que sobrevivieron, 54.84% (17) tenían puntuación > 8 y 45.16% (14) tenían < 8 puntos. Se comparo la distribución del puntaje de la escala como factor pronóstico de mortalidad [Gráfica 9] y su correlación entre la mortalidad/sobrevida observadas, estableciendo su confiabilidad predictiva de mortalidad, con sensibilidad de 88.62% (IC 95% 82.6- 94.64), especificidad de 45.16% (IC 95% 2 6.03- 64.29), VPP de 86.51% (IC 95% 80.15- 92.87) y VPN de 50% (IC 95% 29.69- 70.31). El test de Chi cuadrada de Pearson de 16.16 ($p = .00006$), demostró una relación estadística significativa entre CLIF- SOFA > 8 puntos y mortalidad a corto plazo. AUC para mortalidad a 28 días de 0.61 (IC 95% 0.56- 0.67) [Gráfico 10].

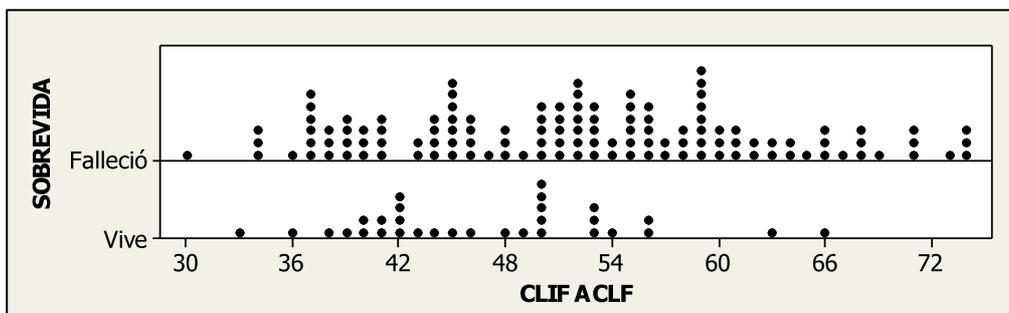


Gráfica 9. Comparación de la distribución del puntaje de la escala CLIF- SOFA en pacientes que fallecieron vs sobrevivieron.

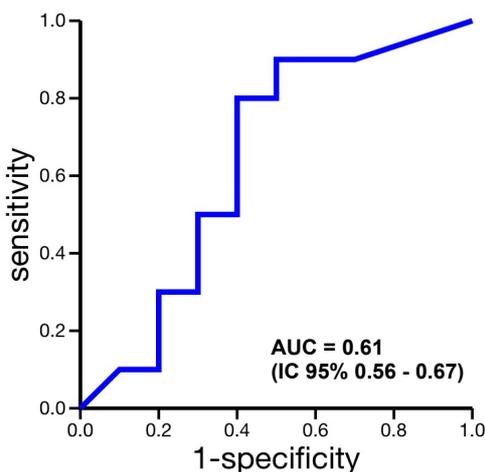


Gráfica 10. AUROC de puntuación CLIF- SOFA para predecir mortalidad a 28 días.

La escala CLIF-C ACLF presento una media de 51 puntos. Se estableció una puntuación > 40 asociada a peor pronóstico. En la correlación mortalidad/ sobrevida de esta escala, de los 123 pacientes fallecidos, 100% presentaron una puntuación > 40; de los 31 pacientes que sobrevivieron, 93.54% (29) presentaron una puntuación > 40 y 6.45% (2) una puntuación < 40. Se comparo la distribución del puntaje de la escala como factor pronóstico de mortalidad y su correlación entre la mortalidad/sobrevida observadas [Gráfica 11], estableciendo su confiabilidad predictiva de mortalidad, con sensibilidad de 100% (IC 95% 99.59- 100), especificidad de 6.45% (IC 95% 0- 15.24), VPP de 80.92% (IC 95% 74.09- 87.55) y VPN de 100% (IC 95% 99.59- 100). El test de Chi cuadrada de Pearson de 18.99 (p= .00001), demostró una relación significativa entre CLIF-C ACLF > 40 puntos y mortalidad a corto plazo. AUC para mortalidad a 28 días de 0.64 (IC 95% 0.60- 0.69) [Gráfico 12].



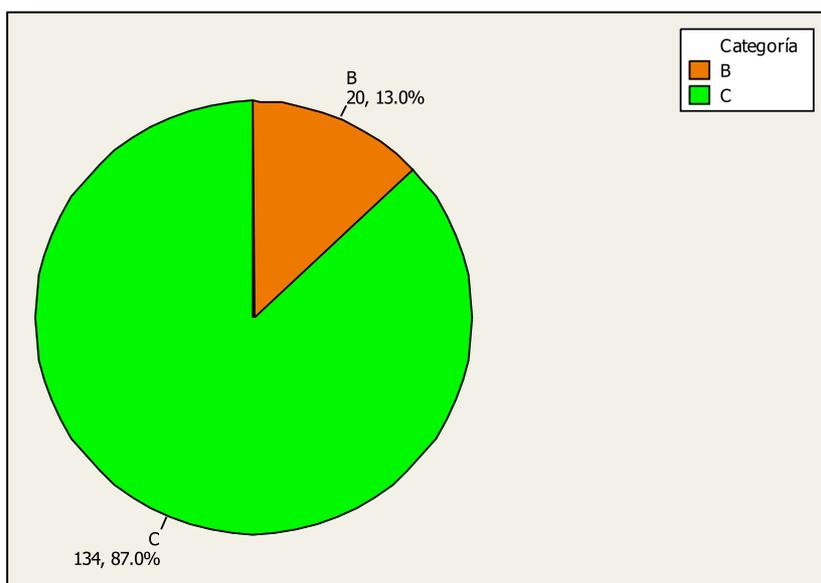
Gráfica 11. Comparación de la distribución del puntaje de la escala CLIF- C ACLF en pacientes que fallecieron vs sobrevivieron.



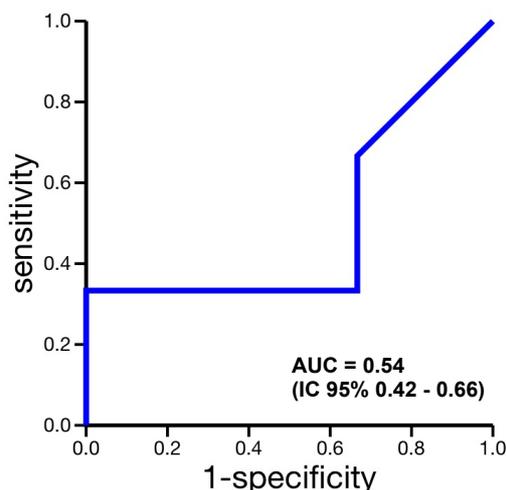
Gráfica 12. AUROC de puntuación CLIF- C ACLF para predecir mortalidad a 28 días.

La clasificación de Child Pugh es un método que evalúa el pronóstico de los pacientes con cirrosis hepática, en la población estudiada todos se encontraban descompensados, con un grado B en 13% (20) y grado C en 87% (134) [Gráfica 13]. Se determino el grado C como asociado a peor pronóstico. Al comparar la distribución del grado de la escala

como factor pronóstico de mortalidad y su correlación entre la mortalidad/sobrevivida observadas, se estableció su confiabilidad predictiva de mortalidad, con sensibilidad de 91% (IC 95% 78.5- 100), especificidad de 29.03% (IC 95% 22.32- 37.42), VPP de 83.58% (IC 95%80.15- 92.1) y VPN de 45% (IC 95% 26.03- 64.2). Un test de Chi cuadrada de Pearson de 8.84 ($p= .002$), demostró que hubo relación significativa entre escala Child Pugh grados C y mortalidad a corto plazo. AUC para mortalidad a 28 días de 0.54 (IC 95% 0.42- 0.66) [Gráfico 14].



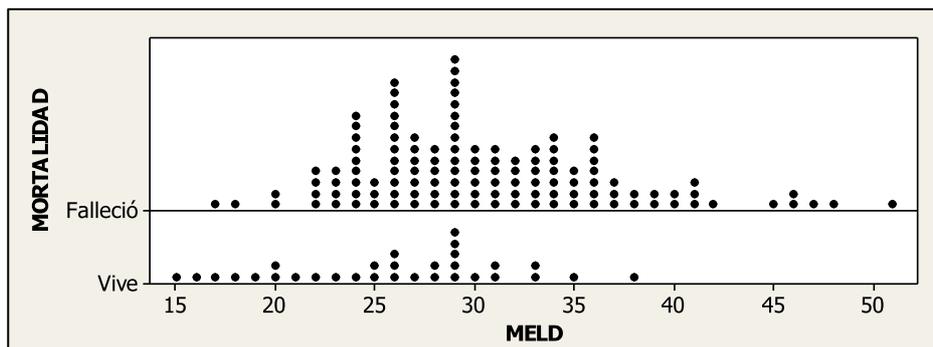
Gráfica 13. Distribución de los valores observados en la escala de mortalidad CHILD PUGH



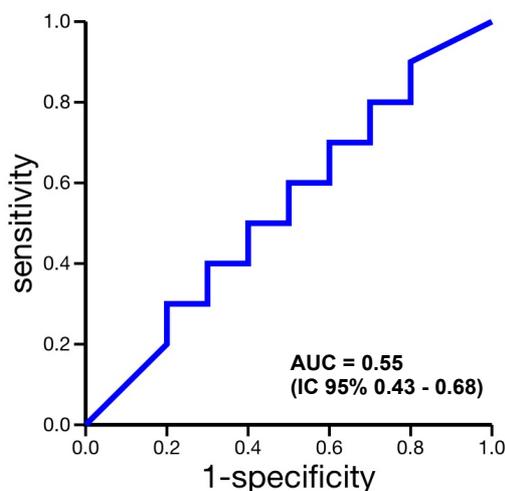
Gráfica 14. AUROC de escala Child Pugh para predecir mortalidad a 28 días.

La escala MELD se asocio a mayor mortalidad con una puntuación > 18 puntos, en el resumen estadístico la media fue de 29 puntos. En la correlación mortalidad/ sobrevivida de esta escala, de los 123 pacientes que fallecieron, 99.19% (122) presentaron un MELD > 18 puntos y de los 31 pacientes que sobrevivieron, 90.32% (28) tuvieron puntuación > 18

y 9.68% (3) tenían < 18 puntos. Se comparo la distribución del puntaje de la escala como factor pronóstico de mortalidad [Gráfica 15] y su correlación entre la mortalidad/sobrevivida observadas, estableciendo su confiabilidad predictiva de mortalidad, con sensibilidad de 99.19% (IC 95% 97.19- 100), especificidad de 9.68% (IC 95% 0- 21.7), VPP de 81.17% (IC 95% 74.76- 87.9) y VPN de 75% (IC 95% 20.07- 100). El test de Chi cuadrada de Pearson de 7.69 (p= .0055), demostró una relación estadística significativa entre MELD > 18 puntos y mortalidad a corto plazo. AUC para mortalidad a 28 días de 0.55 (IC 95% 0.43- 0.68) [Gráfico 16].



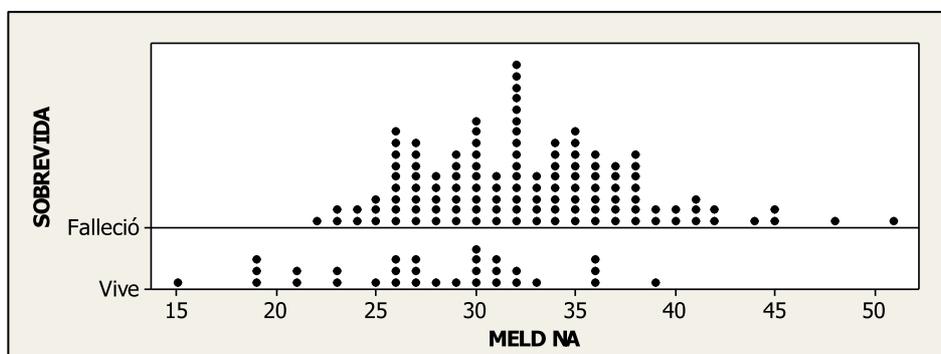
Gráfica 15. Comparación de la distribución del puntaje de la escala MELD en pacientes que fallecieron vs sobrevivieron.



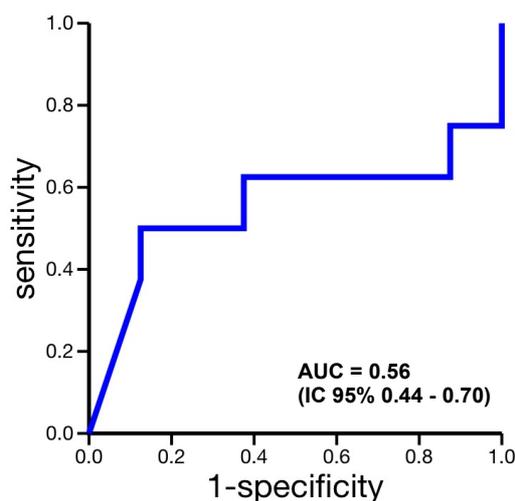
Gráfica 16. AUROC de escala MELD para predecir mortalidad a 28 días.

La escala MELD- Na se asocio a mayor mortalidad con una puntuación > 20 puntos, en el resumen estadístico la media fue de 31.52 puntos. En la correlación mortalidad/ sobrevivida de esta escala, de los 123 pacientes que fallecieron, 100% presento un MELD- Na > 20 puntos y de los 31 pacientes que sobrevivieron, 87.10% (27) tuvieron puntuación > 20 y 12.90% (4) tenían < 20 puntos. Se comparo la distribución del puntaje de la escala como factor pronóstico de mortalidad [Gráfica 17] y su correlación entre la mortalidad/sobrevivida observadas, estableciendo su confiabilidad predictiva de mortalidad, con sensibilidad de

100% (IC 95% 99.59- 100), especificidad de 12.9% (IC 95% 0. 26.32), VPP de 82% (IC 95% 75.52- 88.48) y VPN de 100% (IC 95% 87.5- 100). El test de Chi cuadrada de Pearson de 16.29 (p= .00005), demostró una relación estadística significativa entre MELD - Na > 20 puntos y mortalidad a corto plazo. AUC para mortalidad a 28 días de 0.56 (IC 95% 0.44- 0.70) [Gráfico 18].



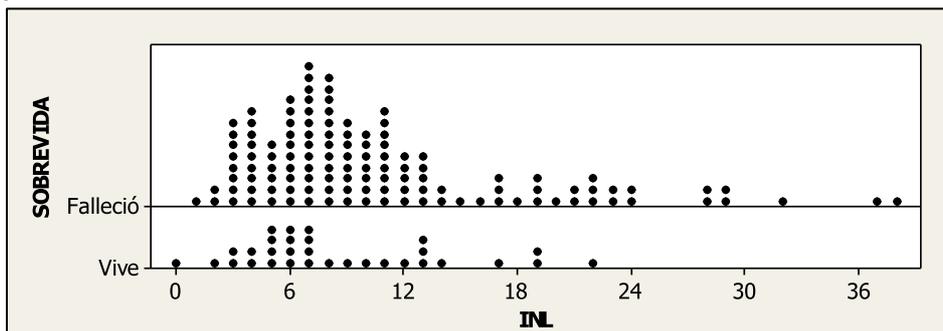
Gráfica 17. Comparación de la distribución del puntaje de la escala MELD- Na en pacientes que fallecieron vs sobrevivieron.



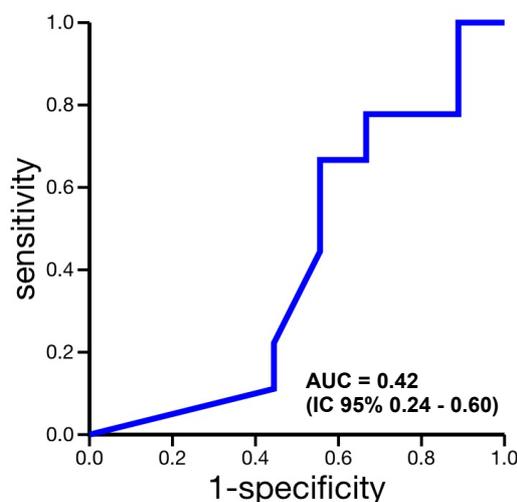
Gráfica 18. AUROC de escala MELD- Na para predecir mortalidad a 28 días.

El índice Neutrófilo/Linfocito (INL) es un biomarcador del estatus inflamatorio y se ha establecido un valor >3 como predictor de mal pronóstico. En la correlación mortalidad/sobrevida de esta escala, de los 123 pacientes que fallecieron, 95.93% presento un INL > 3 y 4.07% (5) un INL <3 y de los 31 pacientes que sobrevivieron, 90.32% (28) tuvo un INL >3 y 9.68% (3) un INL <3. Se comparo la distribución del puntaje de la escala como factor pronóstico de mortalidad [Gráfica 19] y su correlación entre la mortalidad/sobrevida observadas, estableciendo su confiabilidad predictiva de mortalidad, con sensibilidad de 95.93% (IC 95% 92.04- 99.83), especificidad de 9.68% (IC 95% 0- 21.7), VPP de 80.82% (IC 95% 74.09- 87.55) y VPN de 37.5% (IC 95% 0- 77.3). El test de Chi cuadrada de Pearson de 1.58 (p= .2082), demostró que no hay relación significativa entre un INL > 3 y

mortalidad a corto plazo. AUC para mortalidad a 28 días de 0.42 (IC 95% 0.24- 0.60) [Gráfico 20].



Gráfica 19. Comparación de la distribución del puntaje de la escala INL en pacientes que fallecieron vs sobrevivieron.



Gráfica 20. AUROC de INL para predecir mortalidad a 28 días.

La distribución de acuerdo a el grado de IHCA (ACLF grade) por CLIF- C OF, fue 44.15% (68) en grado 1, 31.81% (49) en grado 2 y 24.02% (37) en grado 3. La mortalidad a corto plazo fue de 70.59% en grado 1, 83.67% en grado 2 y 91.89% en grado 3, estableciendo que el grado 3 tiene peor pronóstico. La confiabilidad predictiva de mortalidad presento una sensibilidad de 27.64% (IC 95%19.33- 35.95), especificidad de 90.32% (IC 95% 78.3-100), VPP de 91.89% (IC 95% 81.75- 100) y VPN de 23.93% (IC 95% 15.77- 32.09). Presento un test de Chi cuadrada de Pearson de 4.37 (p= .036), demostró que hay relación entre un ACLF grado 3 y mortalidad a corto plazo.

4. DISCUSIÓN

La IHCA es un síndrome caracterizado por el deterioro agudo de la situación clínica del paciente con cirrosis hepática, favorecida por un acontecimiento desencadenante, que implica aumento en la mortalidad a corto plazo. Se presenta en 30% de los pacientes hospitalizados y se asocia a una tasa de mortalidad a los 28 días de 32%. En consecuencia, es necesario identificar escalas y puntuaciones pronósticas precisas para predecir mortalidad, para así realizar intervenciones terapéuticas tempranas en pacientes con mayor riesgo.

El consorcio EASL- CLIF a partir del estudio CANONIC⁷ desarrollo y valido múltiples escalas pronósticas para predecir mortalidad en pacientes con IHCA, estableciendo que la escala CLIF-C ACLF al diagnóstico tiene una precisión predictiva de mortalidad a los 28 días significativamente mayor a CLIF- SOFA, MELD, MELD- Na y Child Pugh.

Este estudio fue realizado en población mexicana en un centro de tercer nivel de atención, se incluyeron 154 pacientes con diagnóstico IHCA, 63% hombres y 37% mujeres, con una edad media de 55 años. La etiología de cirrosis hepática más frecuente fue la criptogénica en 31% de los pacientes, seguida por virus de hepatitis C en 23%. Se identifico a las infecciones como acontecimiento desencadenante en un 70%. La mortalidad a 28 días fue de 79.9%.

La distribución de los pacientes de acuerdo a el grado de ACLF fue 44.15% grado 1, 31.81% grado 2 y 24.02% grado 3, con una mortalidad a 28 días de 70.59%, 83.67% y 91.89%, respectivamente. La mortalidad mayor a la reportada en el estudio CANONIC de 22%, 32% y 77% respectivamente³⁰. Al igual que en otros estudios latinoamericanos la tasa de mortalidad asociada a cada grado de IHAC esta aumentada de forma uniforme ²⁹, lo que sugiere una variación de la gravedad de la IHCA en esta región.

Se aplicaron seis escalas pronósticas, cinco de ellas validadas en pacientes con cirrosis hepática e IHCA (CLIF- C ACLF, CLIF- SOFA, MELD, MELD- Na y Child Pugh) y el índice Neutrófilo/ Linfocito (INL), un biomarcador del estatus inflamatorio. Se determino con cada una la correlación mortalidad/ sobrevida, la comparación de la distribución del puntaje de la escala como factor pronóstico de mortalidad y su correlación entre la mortalidad/ sobrevida observadas, estableciendo su confiabilidad predictiva de mortalidad.

Todas las escalas tuvieron una sensibilidad > 80%, con una especificidad baja. La relación estadística por test de Chi- cuadrada, fue significativa entre el valor de corte establecido y la mortalidad a 28 días, excepto en el índice Neutrófilo/ Linfocito ($p = .2032$).

Los datos presentados en este estudio sugieren que la escala CLIF- C ACLF fue significativamente superior que CLIF- SOFA, MELD, MELD- Na, Child Pugh e índice Neutrófilo/ Linfocito, para predecir mortalidad a 28 días en pacientes con IHCA, con una sensibilidad de 100%, especificidad baja de 6.45%, VPP de 80.92% y VPN de 100% (AUC 0.64, IC 95% 0.60- 0.69).

5. CONCLUSIÓN

- Las características demográficas de la población de estudio como edad y género, no difieren de otras poblaciones estudiadas. La etiología más común fue la criptogénica en 31% de los pacientes, seguida por infección por virus de hepatitis C. Las infecciones fueron el principal acontecimiento desencadenante en un 70%.
- La hiponatremia < 126 mEq/dL y la creatinina sérica > 1.5 mg/dL fueron variables independientes a la mortalidad a corto plazo.
- La mortalidad en IHCA se correlaciona con el grado de ACLF, como se reporta en estudios previos, sin embargo en la población estudiada presento mayor mortalidad a 28 días que la reportada, siendo en grado 1 de 70.59%, en grado 2 de 83.67% y en grado 3 de 91.89%.
- La puntuación CLIF-C ACLF demostró ser significativamente superior en comparación con el resto de las escalas pronósticas validadas para predecir mortalidad a corto plazo en pacientes con IHCA, seguida por la escala CLIF-SOFA, por lo que ambas deberán utilizarse para estratificar el riesgo de mortalidad a corto plazo y mejorar el manejo.
- Los resultados sugieren que las escalas MELD, MELD- Na y Child Pugh son comparables en relación a su capacidad de predecir sobrevida, lo cual valida su uso para determinar pronóstico de pacientes con cirrosis hepática.
- El índice Neutrófilo/ Linfocito, marcador bioquímico de inflamación sistémica, no mostró en este estudio relación significativa con el pronóstico a corto plazo en pacientes con IHCA, por lo que su uso deberá valorarse en estudios posteriores.
- Las limitantes son que se trata de un estudio retrospectivo, con una población de pacientes de tercer nivel de atención, en donde la etiología de la hepatopatía y el acontecimiento desencadenante puede ser diferir al de la población manejada en otros niveles, y por lo tanto no se puede extender a toda la población mexicana.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Méndez-Sánchez N, Villa AR, Chávez-Tapia N, et al. Trends in liver prevalence in Mexico from 2005 to 2050 through mortality data. *Annals of Hepatology* 2005; 4:52-5.
2. Dirección General de Información en Salud (DGIS). Base de datos de defunciones generales 1979-2013 [en línea]: Sistema Nacional de Información en Salud (SINAIS). [México]: Secretaría de Salud (2013).
3. Du Cheyron D, Boucher B, Perienti JJ, Ramakers M, Charbonneau P. The attributable mortality of acute renal failure in critical ill patients with liver cirrhosis. *Intensive Care Med* 2005;31:1693-1699.
4. García-Tsao G, Parikh CR, Viola A. Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology* 2008;48:2064-2077.
5. Jalan R, et al. Acute-on-chronic liver failure: Pathophysiological basis of therapeutic options. *Blood Purif* 2002; 20:252-261.
6. Moreau R, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome developing in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013;144:1426-37.
7. Jalan R, 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.
8. Claria J, et al. Systemic inflammation in decompensated cirrhosis. Characterization and role in acute-on-chronic liver failure. *Hepatology* 2016; 64: 1249-1264.
9. Christensen E. Prognostic models in chronic liver disease: validity, usefulness and future role. *J Hepatology*. 1997;26:1414-24.
10. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, de Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related-Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med*. 1996;22:707-10.
11. Child, CG, Turcotte, JG. Surgery and portal hypertension. In: *The Liver and Portal Hypertension*, Child, CG (Ed), Saunders, Philadelphia 1964. p.50.
12. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60:646.
13. Del Olmo JA, Flor-Lorente B, Flor-Civera B, Rodríguez F, Serra MA, Escudero A, et al. Risk factors for non-hepatic surgery in patients with cirrhosis. *World J Surg*. 2003;27:647- 52.
14. Filsoufi F, Salzberg S, Rahmanian P, Schiano T, Elsiey H, Squire A, et al. Early and late outcome of cardiac surgery in patients with liver cirrhosis. *Liver Transpl*. 2007;13:990-5.
15. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank P, Borj PCJ. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*. 2000;31:864-71.

16. 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;33:464-70.
17. Gibson PH, Croal BL, Cuthbertson BH, Small GR, Ifezulike AI, Gibson G, Jeffrey RR. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio and outcome from coronary artery bypass grafting. *Am Heart J* 154 (5):995- 1002, 2007.
18. Templeton AJ, McNamara MG, Seruga B, Vera Badillo FE, Aneja P, Ocaña A, et al.: Prognostic role of neutrophil to lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 106 (6): dju124, 2014.
19. Forget P, Dinant V, De Kock M: Is the neutrophil-to-lymphocyte ratio more correlated than C-reactive protein with postoperative complications after major abdominal surgery? *Peer J* 13(3):e713, 2015.
20. Gao F, Li X, Geng M, Ye X, Liu H, Liu Y, Wan G, Wang X: Pretreatment neutrophil-lymphocyte ratio: an independent predictor of survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Medicine (Baltimore)* 94(11):e639, 2015.
21. Chen L, Lou Y, Chen Y, Yang J: Prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with acute on chronic liver failure. *Int J Clin Pract* 68(8):1034-1040, 2014.
22. Leithead JA, Rajoriya N, Gunson BK, Ferguson JW: Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts mortality in patients listed for liver transplantation. *Liver Int* 35(2):502-509, 2015.
23. Biyik M, uEAR r, Solak Y, Gungor G, Polat J, Gaipov A, Cakir OO, et al.: Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio independently predicts survival in patients with liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 25(4): 435-441, 2013.
24. Murray JLZ, et al. The global burden of disease study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2053-2260.
25. Mokdad AA, et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *BMC Medicine* 2014; 12: 145.
26. Gustot T, et al. Clinical course of acute-on-chronic liver failure syndrome and effects on prognosis. *Hepatology*. 2015;62:243-252.
27. Soares e Silva PE, 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: 1516-1523.
28. Mathurin S, Jaimet C, Turletti C, Arosio A, González G, Kuzmich G. Insuficiencia renal en pacientes con cirrosis y ascitis: incidencia, etiología y factores predictivos. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2008;38(2):116-25.
29. Dominguez C, et al. Prevalence and risk factors of acute-on-chronic liver failure in a single center from Argentina. *World J Hepatol* 2016; 34: 1529-1534.
30. Jalan R, et al. Acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* 2012; 57: 1336-1348.

7. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"

Nombre: _____ NSS: _____ Sexo: (M) (F)
Edad: _____

Diagnósticos de ingreso: _____

Años de diagnóstico de cirrosis hepática: <5 () 5-10 () 10-15 () 15 -20 () >20 ().

Hipertensión portal estadio Baveno V: Grado (1) (2) (3) (4) (5)

Etiología de cirrosis hepática: Viral _____ Autoinmune _____ Criptogénica
_____ Alcohólica _____ Otras _____

Child Pugh puntuación: _____ (A) (B) (C)

MELD _____ **MELD- Na**

CLIF-C OF score: Grado:I()II()III() PAM _____ Bilirrubina _____
PaO₂/FiO₂ _____ INR _____ Creatinina _____ Cr basal _____ Grado de
Encefalopatía _____

CLIF-SOFA: _____

CLIF-C ACLF score: _____

Índice neutrófilo/linfocito: _____

Factor precipitante: _____

Antecedente de descompensación hepática: _____

Infecciones documentadas: _____

Tratamiento recibido: _____

Diagnóstico de egreso: _____

8. ANEXOS.

Anexo 1. Modelo Child Pugh.

Parámetros	Puntos asignados		
	1	2	3
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada
Bilirrubina, mg/dL	</= 2	2-3	>3
Albúmina, g/dL	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Tiempo de protrombina * Segundos sobre el control * INR	1-3 <1,8	4-6 1,8-2,3	>6 >2,3
Encefalopatía	No	Grado 1-2	Grado 3-4

Anexo 2. Formula MELD.

$$\text{MELD} = 10(0.957 \ln(\text{creat}) + 0.378 \ln(\text{bil}) + 1.12 \ln(\text{INR}) + 0.643$$

Anexo 3. Formula MELD - Na.

$$\text{MELD Na} = \text{MELD} - \text{Na} - [0.025 \times \text{MELD} \times (140 - \text{Na})] + 140$$

Anexo 4. Modelo CLIF - SOFA.

Órgano/sistema	0	1	2	3	4
Hígado (bilirrubina mg/dL)	<1,2	≥1,2 a <2,0	≥2,0 a <6,0	≥6,0 a <12	≥12,0
Riñón (creatinina, mg/dL)	<1,2	≥1,2 a <2,0	≥2,0 a <3,5	≥3,5 a <5,0	≥5,0
Cerebral (grado de EH)	No EH	I	II	III	IV
Coagulación (INR)	<1,1	≥1,1 a <1,25	≥1,25 a <1,5	≥1,5 a <2,5	≥2,5 o recuento plaquetario ≤20x10 ⁹ /L
Circulación (PAM, mmHg)	≥70	<70	Dopamina ≤5 o dobutamina o terlipresina	Dopamina >5 o E ≤0,1 o NE ≤0,1	Dopamina >15 o E >0,1 o NE >0,1
Pulmones PaO ₂ /FIO ₂ o SpO ₂ /FIO ₂	<400 >512	>300 a ≤400 >357 a ≤512	>200 a ≤300 >214 a ≤357	>100 a ≤200 >89 a ≤214	≤100 ≤89

Anexo 5. Modelo CLIF - C OF.

"Score" CLIF-C OF.			
Órgano/sistema	Subcategoría = 1	Subcategoría = 2	Subcategoría = 3
Hígado	Bilirrubina < 6 mg/dl	Bilirrubina >6 ≤ 12 mg/dl	Bilirrubina >12 mg/dl . .
Riñón	Creatinina < 2 mg/dl	Cr > 2 ≤ 3,5 mg/dl	Creatinina ≥ 3,5 mg/dl o tratamiento renal sustitutivo
Cerebro (grado de West-Haven de la EH*)	Grado 0	Grado 1-2	Grado 3-4**
Coagulación	INR < 2,0	INR >2,0 ≤ 2,5	INR ≥ 2,5
Sistema circulatorio	PAM ≥ 70 mm Hg	PAM < 70 mm Hg	Uso de vasopresores
Sistema respiratorio PaO2/FiO2 o SpO2/ FiO2	>300 >357	≤300 - >200 >214 - ≤357	≤200 (#) ≤214 (#)