

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN EN SALUD



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE, CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE, HOSPITAL DE PEDIATRÍA

TÍTULO

**ESCALA PCLIF-C-ACLF PARA PREDECIR MORTALIDAD EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON FALLA HEPÁTICA AGUDA SOBRE CRÓNICA**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE SUBESPECIALIDAD EN
GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA**

TESISTA

Diego Ricardo Arellano Sánchez

DIRECTORA DE TESIS

Dra. Elizabeth Hernández Chávez

Guadalajara, Jalisco. 2023

Guadalajara, Jalisco; Febrero 2023



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.

**IDENTIFICACION DE AUTORES:
TESISTA**

Dr. Diego Ricardo Arellano Sánchez.

Residente de segundo año subespecialidad gastroenterología y nutrición pediátrica. UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO, IMSS

Av. Belisario Domínguez no. 735. Colonia Independencia.

CP 44340, Guadalajara, Jalisco.

Matricula: 991443022

Teléfono: 3111380462

Correo electrónico: diegonik_134@hotmail.com

DIRECTORA DE TESIS:

Dra. Elizabeth Hernández

Médico no familiar, especialista en pediatría. Subespecialista en gastroenterología y nutrición pediátrica.

UMAE, Hospital de Pediatría médica, CMNO, IMSS

Av. Belisario Domínguez No. 735. Col. Independencia.

CP 44340, Guadalajara, Jalisco.

Matricula: 11413468

Teléfono: 3311772025

Correo: elizabethernandezchavez@hotmail.com

LUGAR DONDE SE REALIZARÁ EL ESTUDIO:

UMAE Hospital de Pediatría, CMNO IMSS, Guadalajara Jalisco, México.

INDICE

Sección	Tema	No. Pagina
I.	Abreviaturas	03-04
II.	Resumen estructurado	05-07
III.	Marco teórico	08-25
IV.	Antecedentes	26-28
V.	Justificación	29-31
VI.	Planteamiento del problema	31-32
VII.	Objetivos	33
VIII.	Materiales y métodos	34-42
	a) Tipo y diseño	34
	b) Universo de estudio	34
	c) Cálculo de muestra	34
	d) Temporalidad	34
	e) Criterios de selección	34
	f) Variables del estudio	35
	g) Definición de variables	36
	h) Operacionalización de las variables	39
	i) Desarrollo del estudio	41
	j) Procesamiento de datos y aspectos estadísticos	41
IX.	Aspectos éticos	41-42
X.	Recursos, financiamiento y factibilidad	44
XI.	Cronograma de actividades	45
XII.	Resultados	46-57
XIII.	Análisis de resultados	58-60
XIV.	Conclusiones	61
XV.	Referencias bibliográficas	62-64
XVI.	Anexos	65-55
	a) Hoja de recolección de datos	65-66
	b) Clasificaciones utilizadas	67-71
	c) Carta de consentimiento informado	72
	d) Carta de confidencialidad	73

I. ABREVIATURAS

- **ACLF:** Insuficiencia hepática aguda sobre crónica
- **ADH:** Hormona antidiurética
- **APASL:** Asociación del Pacífico Asiático para el Estudio del Hígado
- **AKIN:** Red de daño renal agudo
- **AUROC:** Área bajo la curva
- **CANONIC:** Estudio de insuficiencia hepática crónica en cirrosis
- **CIOMS:** Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas
- **CLIF C-ACLF:** Escala del Consorcio de Insuficiencia Hepática Crónica para falla hepática aguda sobre crónica
- **CLIF-SOFA:** Puntuación de falla orgánica secuencial en insuficiencia hepática crónica
- **CTP:** Child-Turcotte-Pugh
- **E:** Epinefrina
- **EH:** Encefalopatía hepática
- **EASL:** Asociación Europea de Estudios del Hígado
- **EHC:** Enfermedad hepática crónica
- **EW:** Enfermedad de Wilson
- **FiO₂:** Fracción de oxígeno inspirado
- **HAI:** Hepatitis autoinmune
- **HD:** Hemorragia gastrointestinal
- **ICA:** Club Internacional de Ascitis
- **INR:** Cociente internacional normalizado
- **LRA:** Lesión renal aguda
- **MELD:** Puntuación del modelo para enfermedad hepática en etapa terminal
- **NASCELD:** Consorcio de América del Norte para estudios de enfermedades hepáticas en etapa terminal
- **NE:** Norepinefrina
- **PA:** Presión arterial
- **PaO₂:** Presión parcial de oxígeno arterial

- **pCLIF-SOFA:** Puntuación de falla orgánica secuencial en insuficiencia hepática crónica
- **PELD:** Puntuación de enfermedad hepática en etapa terminal pediátrica
- **SaO2:** Saturación pulsioximétrica.
- **SCr:** valor absoluto de la creatinina sérica
- **SHR:** Síndrome hepato-renal
- **TH:** Trasplante de hígado
- **THR:** Trastornos hepatorreñales
- **TSR:** Terapia de reemplazo renal
- **UCI:** Unidad de cuidados intensivos
- **VHA:** Virus de hepatitis A
- **VHB:** Virus de hepatitis B
- **VHE:** Virus de hepatitis E
- **WGO:** Organización Mundial de Gastroenterología

II. RESUMEN ESTRUCTURADO.

Título: Escala PCLIF-C-ACLF para predecir mortalidad en pacientes pediátricos con falla hepática aguda sobre crónica.

Antecedentes: Los pacientes con cirrosis hepática son más propensos a sufrir una descompensación aguda, la cual en conjunto con insuficiencia orgánica, se define como insuficiencia hepática aguda sobre crónica. Este síndrome generalmente requiere ingreso en una unidad de cuidados intensivos debido a la alta mortalidad, superando incluso el 50% y situándose entre el 30% y el 40% en el día 28, siendo crucial el reconocimiento temprano ya que un pronóstico precario conduce a posibilidades limitadas de trasplante de hígado. De acuerdo a un estudio realizado por Chao-Cheng Kuo y cols publicado en el año 2021, en donde se investigó las predicciones de mortalidad con diversas escalas, se llegó a la conclusión de que la puntuación CLIF-C tuvo el AUROC más alto para predecir la mortalidad general a los 90, 180 y 365 días. En pediatría existe un estudio publicado en el año 2020 por Anna M. Banc y cols. en el cual se estudió la prevalencia y los factores clínicos asociados con ACLF pediátrico a través de una revisión retrospectiva de niños hospitalizados por cirrosis descompensada; ellos concluyeron que los factores clínicos asociados con mayor frecuencia son el aumento de la creatinina y de la aspartato aminotransferasa al ingreso, concluyendo en esta serie que el ACLF se desarrolla en el 12% de las hospitalizaciones y que el desencadenante más frecuente de descompensación fue la colangitis clínica seguida de la ascitis refractaria, siendo la insuficiencia respiratoria la falla orgánica más común, con una mortalidad global del 22%. Por otro lado, Seema Alam MD y cols evaluaron la prevalencia y los factores predictivos de ACLF pediátrica, concluyendo a la enfermedad de Wilson y HAI como la patología más común, mientras que los eventos más frecuentes que precipitaron ACLF fueron el brote de la enfermedad de base y hepatitis viral aguda, reportando que un puntaje de CLIF SOFA ≥ 10 es un predictor confiable de mal resultado en el día 90 del ACLF pediátrico. Finalmente fue por Royal Cornelius y cols en 2018 quienes determinaron que CLIF-C ACLF ≥ 70 es la escala pronostica de mayor precisión de mortalidad a los 28 días (100%). **Objetivos:** *General:* Evaluar la escala pronostica CLIF-C-ACLF para predecir mortalidad al momento del ingreso, 28 y 90 días en pacientes pediátricos con falla hepática crónica agudizada del hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente. *Específicos:* En expedientes de pacientes cirróticos con diagnóstico de falla hepática aguda sobre crónica: 1.- Describir las características demográficas y clínicas. 2.- Describir los paraclínicos. - Describir las escalas pronosticas MELD, PELD, CHID-PUGH, AARC, CLIF-C-SOFA. 4.- Determinar la supervivencia al ingreso, 28 y 90 días según el puntaje PCLIF-C-ACLF. 5.- Comparar la escala PCLIF-C-ACLF con escalas clásicas (MELD, PELD, Child Pugh, AARC) para mortalidad. **Material y métodos: Tipo de estudio:** Estudio de cohorte retrospectivo. Universo de estudio: Expedientes de pacientes con

diagnóstico de falla hepática aguda crónica agudizada (ACLF) de sexo indistinto del 01 de marzo del 2018 – 01 de febrero del 2022. Lugar donde se realizo: UMAE Hospital de Pediatría, CMNO, IMSS.

Criterios de inclusión: 1.- Expedientes de pacientes pediátricos con diagnóstico de ACLF. **Criterios de exclusión:** 1.- Expedientes incompletos o no encontrados por depuración. **Tamaño de la muestra:** Se incluyeron todos los pacientes de 6 meses a 18 años de edad que cumplan con los criterios de inclusión. Al tratarse de un estudio retrospectivo, no se realizo cálculo de tamaño de la muestra, se incluyo a todos los expedientes de pacientes que cumplan con los criterios de inclusión; **Muestreo:** es por conveniencia no probabilística de casos consecutivos. **Variable dependiente:** Escala CLIF C ACLF. **Variables independientes:** Datos clínicos: edad, sexo, estado nutricional. Datos bioquímicos: leucocitos, plaquetas, creatinina, urea, electrolitos séricos, ALT, AST, GGT, bilirrubinas, albumina, INR, PO2/FIO2, presión arterial media, lactato, amonio. Escalas pronosticas: MELD, PELD, CHID-PUGH, AARC, CLIF cACLF, Falla hepática crónica agudizada. **Desarrollo del proyecto:** 1.- Posterior a la autorización del COMITÉ LOCAL DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN Y COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD. 2.- Se procedió a revisar el listado de pacientes con diagnóstico de hepatopatía crónica; se revisó el expediente fuente y se determinó si tenían falla hepática aguda sobre crónica de acuerdo a criterios establecidos. 3.- Se realizó una hoja de recolección de datos exclusiva para este estudio, donde se les asignó un folio de identificación del paciente (no se utilizaron datos personales). Se realizó el llenado en los días descritos según los criterios de inclusión. 4.- Elaboración de base de datos. 5.- Procesamiento de datos y análisis estadístico. 6.- Análisis de resultados e interpretación. 7.- Elaboración de discusión y conclusiones. 8.- Presentación de resultados del estudio y defensa de tesis. 9.- Preparación de artículo de publicación. **Análisis estadístico:** Se realizó a través del programa SPSS V24 PARA MAC o IBM, estadística descriptiva para las variables cualitativas con frecuencias y porcentajes; las variables cuantitativas con media y desviación estándar o mediana y rango de acuerdo a distribución de los datos. Se realizo estadística inferencial con correlación de Pearson y Spearman entre las escalas pronosticas (PELD, MELD, CHILD PUGH, AARC, CLIF cACLF) y la mortalidad con curva ROC, así como prueba U de Whitney. **Aspectos éticos:** De acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, título I, capítulo único, artículos 17, se clasificó por sus características como un estudio sin riesgo por ser tipo descriptivo, se tomaron los datos de los pacientes de los expedientes clínicos, no se realizó intervención de ninguna índole. De acuerdo al título II, capítulo I, artículos 13, 14 fracciones I – VIII y artículo 16, se protegió la privacidad del individuo sujeto a investigación, se identificó a través de la asignación de un folio consecutivo, no se usaron datos personales. Conforme al título VI, Capítulo I, artículos 113, 114, 115, en el cual la conducción de esta investigación estuvo a cargo de un profesional de la salud, siendo el investigador principal un médico certificado, con especialidad en pediatría y subespecialidad en el área de

gastroenterología. El protocolo fue sometido para su revisión y dictamen por el Comité Local de Ética e Investigación en Salud de la UMAE Hospital de Pediatría, CMNO, IMSS, con el número de registro R-2022-1302-060. **Recursos e infraestructura:** **Recursos humanos:** Se contó con los recursos humanos del tesista, de la directora de tesis que cuenta con experiencia en la realización y evaluación de proyectos de investigación. **Recursos materiales:** papel, pluma, lápiz, expedientes clínicos, computadoras, software para análisis estadístico, los cuales serán provistos por los investigadores y el servicio de gastroenterología pediátrica. **Financiamiento:** El financiamiento total del presente proyecto fue cubierto en su totalidad por el investigador responsable y el tesista. No se requirió de recursos institucionales o de la industria farmacéutica. **Infraestructura:** Se contó en UMAE Hospital de Pediatría, CMNO, IMSS con el personal hospitalario, sede de referencia de todo el norte y occidente de México de pacientes en estado crítico, contamos con expedientes electrónicos donde se obtuvieron los datos para la revisión y análisis de resultados. **Factibilidad:** Este proyecto de investigación es factible desde el punto de vista ético, clínico y metodológico. No se alteraron ni se modificaron las políticas de salud o de atención institucional, así mismo se contó con el permiso de las autoridades del hospital, por lo que se considero factible su realización. **RESULTADOS:** De los 95 casos revisados de acuerdo a la temporalidad establecida (5 años) y en base a los listados de pacientes con hepatopatía crónica se procedió a realizar una selección de aquellos que cumplieran con los criterios de inclusión, obteniendo una muestra de 60 casos los cuales fueron incluidos. Se observó un predominio del sexo femenino, con 49 pacientes (72,1%). La atresia de vías biliares fue la entidad más común en presentar ACLF, (80%). En lo que respecta a las complicaciones esperadas, se evidencio que la ascitis se presentó en su mayoría (n=58) con 97% de los casos; siendo la de intensidad moderada la más frecuente (55%). Las complicaciones infecciosas se presentaron en 39 casos (57.4%), siendo las cursadas con afección abdominal y específicamente las valoradas como colangitis bacteriana aguda (16.2%) las de mayor frecuencia; Por medio del análisis mediante curva ROC para pruebas diagnósticas comparamos CLIF c ACLF en relación a las demás escalas aplicadas en pediatría (PELD, MELD, Child Pugh, AARC), estableciendo en base a la sensibilidad (0.63), especificidad (0.85) y razón de verosimilitud que los pacientes con una puntuación de CLIF cACLF mayor de 77.5 como punto de corte al ingreso, presentaron mayor riesgo de mortalidad (índice de confianza de 95%). **CONCLUSIONES:** A través de nuestro estudio, describimos un punto de corte de CLIF-C ACLF ≥ 77.5 como valor predictivo positivo que aumenta el pronóstico de mortalidad en nuestros casos estudiados. Siendo un predictor significativo, accesible y aplicable a nuestra población en enfermos críticos con cirrosis hepática y ACLF, por lo que recomendamos utilizar de manera rutinaria CLIF-C ACLF en pacientes que cumplan con los criterios diagnósticos de acuerdo a pCLIF SOFA al ingreso para evaluar riesgo, así como en los demás cortes de tiempos establecidos.

III. MARCO TEÓRICO

Introducción: El niño afecto de hepatopatía crónica puede padecer un espectro de complicaciones derivadas de la afectación orgánica con algunas similitudes respecto al adulto pero con diferencias notables (1) y es que debido a su gran capacidad regenerativa, se encuentra descrito que para que la insuficiencia hepática se manifieste clínicamente es necesario que exista una pérdida del 80% del parénquima hepático como consecuencia de la cirrosis establecida en estadios avanzados (2).

- De acuerdo con las estadísticas, el paciente con hepatopatía crónica, en especial aquellos que desarrollan cirrosis representan un problema de salud pública considerable debido a la elevada morbimortalidad, provocando hasta 800.000 decesos al año en todo el mundo. En Europa y Estados Unidos se reportan alrededor de 250 casos anuales por cada 100.000 personas, con una prevalencia en los varones dos veces mayor que en las mujeres, afectando al 0.1% del ciudadano europeo; además se prevé que será el undécimo principal motivo de deceso en 2030. (3) En México, las cifras son similares en donde los padecimientos hepáticos constituyen la 4ª causa de muerte en la población general, mientras que, en pediatría, los registros de defunciones varían según el grupo etario, siendo en nuestro país en el 2019 en donde se reportó como la 15ª causa en menores <1 año, la 12ª en niños de 1 – 4 años y 16ª en niños de 5 – 14 años. (4), describiendo a la atresia de vías biliares como la etiología más frecuente en lactantes y la hepatitis autoinmune en niños mayores; sin embargo entre un 7-15% no se puede establecer un diagnóstico, denominado de origen criptogénico, lo que ha ido disminuyendo en frecuencia con el avance en el conocimiento de nuevas enfermedades, en particular las metabólicas/genéticas y de sus técnicas para identificar causalidad.(6)

- Finalmente la cirrosis puede desarrollarse a partir de cualquier enfermedad que produzca inflamación crónica y a pesar de esto, los mecanismos fisiopatológicos que la desencadenan son los mismos con independencia de la causa; estos conllevan a una pérdida de la arquitectura normal del hígado por medio de la célula estrellada que se encuentra implicada en el inicio, mantenimiento de los cambios fibróticos y formación de nódulos de regeneración y que conduce a una disminución progresiva e irreversible de sus funciones, de las que se derivan sus complicaciones. (5)

De estas complicaciones, está descrito que se presentan en un 15% al año y la clínica dependerá del grado de la descompensación, ya que en un 40% de los casos es asintomática y con un curso silente al inicio, lo que hace difícil identificarla(8); Por lo tanto, los signos y síntomas podrían presentarse hasta la aparición de complicaciones como falla hepática o hipertensión portal y la severidad será directamente proporcional al porcentaje de reserva funcional del hígado.

- En el contexto clínico de estos pacientes se prevé que puedan desarrollar una descompensación secundaria a algún evento precipitante como infección viral, bacteriana o tóxica y que se caracteriza por una función sintética disminuida con ictericia y desarrollo de complicaciones de la hipertensión portal (9), denominada falla hepática aguda sobre crónica (ACLF, por sus siglas en inglés), siendo crucial reconocerla, ya que existe un aumento mayor al 33% de la mortalidad en los siguientes 28 días, por lo cual la identificación oportuna mejora el pronóstico y disminuye el riesgo de muerte, además de permitir la priorización para trasplante hepático (TH). (10)

FALLA HEPÁTICA AGUDA SOBRE CRÓNICA (ACLF)

ACLF está presente en el contexto de un paciente con cirrosis hepática que presenta descompensación aguda duplicada con insuficiencia orgánica y que conlleva a una elevada mortalidad dependiendo del número de disfunción de órganos afectados (11); si bien es una entidad ampliamente estudiada en adultos, en pediatría aún no existe una definición universal que se pueda aplicar, (12) sin embargo esta si difiere tanto de la falla hepática aguda (FHA), que se delimita a una forma de coagulopatía que no se corrige con vitamina K, con afección hepática y sin evidencia previa de enfermedad crónica (13), así como de la cirrosis descompensada que traduce una pérdida de la capacidad sintética normal del hígado a lo largo del tiempo, acompañada del desarrollo de ictericia y complicaciones de la hipertensión portal, que incluyen ascitis, hemorragia por várices y encefalopatía (14).

DEFINICIÓN DE ACLF

En cuanto a la definición de ACLF a lo largo del tiempo diversos consensos como la Asociación de Asia Pacífico para el Estudio del Hígado (APASL) y el Consorcio de la Asociación Europea para el Estudio de la Insuficiencia Hepática Crónica del Hígado (EASL-CLIF) han proporcionado

definiciones de trabajo que han ido adaptándose en pacientes ingresados en centros terciarios, sin embargo, la falta de criterios diagnósticos sigue siendo uno de los problemas actuales más grandes en torno a esta patología (15).

Ante esto y para fines de estudio, de acuerdo al consorcio EASL-CLIF, la definición de falla hepática aguda sobre crónica se define de acuerdo a lo siguiente.

- 1 Presencia de ictericia (bilirrubina sérica ≥ 5 mg/dl (85 micromo/l) y coagulopatía [índice internacional normalizado (INR) $\geq 1,5$ o actividad de protrombina < 40 %]
- 2 Complicada dentro de las 4 semanas por ascitis clínica y/o o encefalopatía en un paciente con cirrosis/enfermedad hepática crónica previamente diagnosticada o no diagnosticada
- 3 Se asocia con una alta mortalidad a los 28 días, aunado a falla de uno o más órganos

CONSIDERACIONES EN LA DEFINICIÓN DE ACLF EN PEDIATRÍA

Aun no existe un término universal de ACLF en pacientes pediátricos por lo cual APASL ha declarado que la definición en adultos puede usarse para niños hasta que se disponga de sistemas de puntuación específicos y validados y es a través de sus últimas guías en donde se describen algunas modificaciones menores debido a la dificultad asociada con la identificación de ascitis clínica y encefalopatía hepática principalmente. Ante esto y para fines del presente trabajo definiremos los siguientes signos que son necesarios en el contexto de la patología y aplicados en pediatría. (16)

- **Ascitis:** acumulación de líquido en la cavidad peritoneal, la cual se evalúa por medio de un examen clínico que revela un abdomen protuberante, flancos abultados o matidez a la percusión; siendo el signo de la ola que se realiza en decúbito supino durante la exploración física la prueba más sensible para detectarlo (especificidad 82-100%) (17) o bien a través de estudios de imagen como ultrasonografía. Este signo se puede clasificar por medio de estadios; grado 1 (leve) se refiere a aquellos pacientes que pueden permanecer asintomáticos y habitualmente se detecta mediante ultrasonido de seguimiento, grado 2 (moderada), implica distensión abdominal y complicaciones relacionadas con alteraciones de electrolitos séricos o infecciones y grado 3 (grave), caracterizado por compromiso respiratorio (18). (Anexo 9)

- **Encefalopatía hepática:** definido como un síndrome constituido por síntomas y signos neurológicos que aparecen asociados a pérdida de la función hepática y el cual se evalúa de acuerdo a la escala modificada de West-Haven en niños menores o mayores de 4 años de edad para su estadificación (2). (Anexo 10)

- **Falla multiorgánica:** Basado en los criterios del sistema pCLIF-SOFA (Criterios de estadificación de falla orgánica en cirrosis hepática modificado para pediatría) y los cuales se centran en la insuficiencia orgánica extrahepática; dicha clasificación se determina por medio de la insuficiencia de órganos involucrados (19).

Finalmente, el consenso hace referencia a que algunos casos de ACLF en niños pueden no ir acompañados de un aumento significativo en el nivel de bilirrubina, siendo el caso de las enfermedades hepáticas metabólicas (14) y en segundo lugar, a establecer como punto de corte para evaluar la coagulopatía el INR establecido dentro de los criterios de FHA en pediatría. A la luz de esto y para fines del presente trabajo, tomaremos en cuenta la definición descrita por el consenso APASL y de la Organización Mundial de Gastroenterología las consideraciones mencionadas y definirla de la siguiente manera. (18)

Definición ACLF en pediatría

- 1 Presencia de un daño hepático agudo en enfermedad hepática crónica previamente diagnosticada o no diagnosticada que causa ictericia (bilirrubina sérica total ≥ 5 mg/del) y coagulopatía (INR $\geq 2,0$).
 - 2 Complicada con ascitis clínica y/o radiológica y/o encefalopatía hepática (de acuerdo a criterios modificados West Haven) de dentro de las 4 semanas y hasta 3 meses desde el inicio.
 - 3 Se asocia con una alta mortalidad a los 28 días, aunado a falla de uno o más órganos.
- (19)

PREVALENCIA DE ACLF

Dado que los estudios descritos se han basado en diferentes definiciones y etiologías de población adulta es difícil determinar la presencia de ACLF en pediatría (20).

En adultos se ha reportado una prevalencia de un 22% - 40% en pacientes con cirrosis, mientras que en niños existen publicaciones realizadas en la India que describen una

prevalencia del 11-22%, (19) siendo cifras similares en América del Norte, que además reportan una mortalidad que va 19 al 30% de acuerdo con las series publicadas (21).

DESENCADENANTES DE LA DESCOMPENSACIÓN EN ACLF

La prevalencia de desencadenantes potenciales también varía según el área del mundo; en adultos las infecciones bacterianas y el alcoholismo son los dos principales factores identificables, pero en el 20-45% de los casos, el desencadenante sigue siendo desconocido.(12)

A pesar de que existen escasas publicaciones en niños, estas describen a la enfermedad de Wilson (27% de los casos) y hepatitis autoinmune (42% de los casos) como las enfermedades crónicas subyacentes más comunes, mientras que las infecciones, en particular las provocadas por virus (VHA, VHB y Epstein-Barr) son los factores precipitantes de descompensación mayormente implicados; (20) incluso hay reportes en donde la lesión hepática inducida por fármacos (DILI) es una causa comúnmente encontrada en esta afección. (21)

ALTERACIONES EXTRAHEPÁTICAS EN ACLF

El ACLF no es un síndrome propio de pacientes con cirrosis en fase terminal, sino una afección compleja observada frecuentemente en jóvenes que en muchos casos constituye la primera manifestación de su hepatopatía. Si bien los datos existentes muestran que la presencia o el tipo de factor precipitante es significativo, hasta hoy se sabe que no existe una relación con la gravedad de la entidad o incluso su mortalidad, ya que esto depende directamente de la evolución clínica y del número de fallos de órganos. (13)

En lo reportado en el estudio CANONIC en pacientes adultos se describe que los riñones son los órganos afectados con mayor frecuencia (55,8%), seguidos del hígado (43,6%), coagulación (27,7%), cerebro (24,1%), sistema circulatorio (16,8%) y pulmones (9,2%). (19)

En pediatría, de acuerdo con lo publicado en Latinoamérica, ACLF se puede desarrollar incluso desde las primeras 24 horas de ingreso hospitalario, siendo las causas más habituales de falla orgánica aquellas que se relacionan con un deterioro ventilatorio (74%) conllevando frecuentemente a la insuficiencia respiratoria, mientras que la afección renal se describe dentro de las menos comunes (30%), lo que conlleva a tasas de mortalidad de 19% y 59% a los 28 días y tres meses respectivamente.(22)

Finalmente, la falla orgánica cumple un papel central en la ACLF y se plantea la hipótesis de que este fenómeno se comporta diferente, por lo cual el desarrollo de la insuficiencia multiorgánica, así como en el empeoramiento de la función determinan el desenlace de los pacientes e incluso aquellos que pueden ser candidatos al trasplante hepático (23).

FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología de este síndrome no es del todo conocida, motivo por lo que existen múltiples estudios en esta línea. Según la evidencia actual, pareciera ser que la inflamación presente en los pacientes con ACLF es la característica principal de la entidad y que se ve reflejado en la presencia de un aumento de parámetros inflamatorios (leucocitos y PCR) y citoquinas (IL-6, IL1b, IL-8), esto a través de los inductores de respuesta inflamatoria que se reconocen como endógenos y exógenos.(23) Los principales agentes exógenos son los microorganismos bacterianos, su virulencia y el patrón molecular asociado a patógenos, que traducen señales moleculares única e identificándose a través del receptor de reconocimiento de patrones, los cuales al activarse provocan la transcripción de un grupo de genes codificantes, entre ellos citocinas y quemoquinas.(24) Por otro lado, los inductores endógenos son aquellos productos liberados de la necrosis celular o ruptura de la matriz extracelular que transcriben una señal inmunitaria aséptica identificada como patrón molecular asociado al daño. (11)

De este modo, se postula que los pacientes con ACLF presentan un estado inflamatorio exacerbado por múltiples factores (infecciones bacterianas, inflamación aséptica o translocación bacteriana) que perpetua una clara disfunción circulatoria y mala perfusión de órganos, y por otro lado, una respuesta sistémica grave con estrés oxidativo, necrosis y daño microvascular, lo que llevaría a la falla multiorgánica con la posible configuración de un ACLF.(24)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

-- **DISFUNCIÓN HEPÁTICA:** La hiperbilirrubinemia, que se manifiesta como ictericia, y la coagulopatía, son criterios fundamentales para la falla hepática aguda sobre crónica. El problema es que en los pacientes con cirrosis estas pruebas son difíciles de analizar y pueden estar alteradas por la enfermedad hepática de base, lo que hace que el diagnóstico y el pronóstico basado en los scores sea difícil de interpretar.(25)

-- **DISFUNCIÓN RENAL:** El segundo órgano que disfunciona frecuentemente después del hígado es el riñón. Su alteración puede ser catalogado en 4 tipos: prerrenal, enfermedad renal parenquimatosa, daño renal secundario a medicamentos y síndrome hepatorenal (SHR). Está definido que el componente prerrenal es la causa más común con un 68% de los casos, seguido por la parenquimatosa en un 32%. (13) Sin embargo en vista de las dificultades para definir la LRA (Lesión Renal Aguda) en pacientes con patología hepática, la segunda Conferencia de Consenso Internacional de la Iniciativa de Calidad de la Diálisis Aguda en 2010 definió el término “trastornos hepatorenales” para describir a los enfermos con cirrosis avanzada y disfunción renal concomitante. Esta definición permitió la inclusión de cualquier forma de trastorno renal que ocurra concomitantemente con cirrosis. La primera diferencia significativa en estas pautas es que el principio de diuresis (que es una característica clave de los criterios de diagnóstico de LRA sin trastorno hepático) se ha descartado dentro del precepto para establecer la LRA con afección hepática. Posterior se recomienda que se considere un incremento en la SCr (valor absoluto de la creatinina sérica) desde la línea de base en lugar del valor absoluto. Por tanto, se ha eliminado el criterio convencional de un aumento de la Crs para alcanzar un corte de 1,5 mg / dl para concluir la LRA en un paciente con enfermedad hepática. Por lo que de acuerdo con AKIN (Red de daño renal agudo) se define en niños con

- 1) Aumento de la SCr de $\geq 0,3$ mg / dl ($\geq 26,5$ mmol / L) en 48 horas o
- 2) Un aumento porcentual en la SCr de $\geq 50\%$ desde el valor inicial, que se sabe o se presume que ha ocurrido dentro de los 7 días anteriores (24)

Por otro lado de acuerdo con los criterios para definir SHR propuestos por la ICA (Club Internacional de Ascitis) en 2015, diferenciándolo de otras causas de falla renal lo definen:(26)

- 1) Diagnóstico de cirrosis y ascitis
- 2) Diagnóstico de AKIN según los criterios ICA-AKIN
Sin respuesta después de 2 días consecutivos de abstinencia de diuréticos y expansión del volumen plasmático con albúmina 1 g por kg de peso corporal
- 3) Ausencia de shock
Sin uso actual o reciente de fármacos nefrotóxicos (AINE, aminoglucósidos, medios de contraste yodados, entre otros)

- 4) Destaca el uso de biomarcadores urinarios (como NGAL, KIM1, IL-18, FABP y albúmina) para diferenciar HRS y ATN
- 5) No hay signos macroscópicos de lesión renal estructural definida como:
 - Ausencia de proteinuria (> 500 mg / día).
 - Ausencia de micro hematuria (> 50 glóbulos rojos por campo de gran aumento).
 - Hallazgos normales en la ecografía renal. (13)

Ahora bien, la hipertensión portal en los pacientes cirróticos produce vasodilatación esplácica que lleva a hipotensión arterial y que provoca que se activen mecanismos de regulación tales como la activación de la hormona antidiurética (ADH), del sistema renina-angiotensina-aldosterona y del sistema nervioso simpático que conducen a la aparición de ascitis. Finalmente, lo anterior se traduce en la presencia de síndrome hepatorenal en consecuencia de la vasoconstricción de los vasos renales. La evolución de la insuficiencia renal depende en gran medida de un diagnóstico rápido y eficaz.(27) La monitorización de la presión arterial y la diuresis deben ser infaltables en aquellos que ingresan con cirrosis complicada; así mismo, es vital una exploración física completa y exámenes de laboratorio con la medición de la creatinina sérica. Cuando aparecen signos de inestabilidad hemodinámica y falla renal, es necesario controlar la diuresis y la presión venosa central, por medio de la colocación de una sonda urinaria y un catéter central respectivamente. (28).

La presencia de ascitis, edemas e hiponatremia es consecuencia de la expansión del volumen extracelular en la insuficiencia hepática; por tal motivo, se debe reducir el aporte de líquidos y de sodio.(15) En cuanto al manejo específico, en pediatría dada la marcada hipotensión arterial, se ha considerado como primera opción el uso de terlipresina y albúmina; esta terapéutica ha logrado revertir este síndrome en el 40%- 70% de los pacientes, mejorando así el pronóstico en estos casos y considerar que el esquema de tratamiento se irá ajustando según la evolución del paciente. (29)

-- **ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA:** Las enfermedades hepáticas agudas o crónicas tienden a llevar a distintas manifestaciones neurológicas que en conjunto se denominan encefalopatía hepática, las cuales están mediadas por dos eventos: el shantung portosistémico y la

insuficiencia hepática. El proceso fisiopatológico común se basa en el paso a la circulación sistémica de sustancias nitrogenadas no depuradas por el hígado (como el amonio) y que proceden del intestino, alterando la funcionalidad del sistema nervioso.(4) Adicionalmente, se presentan alteraciones en los sistemas inhibidores de la neurotransmisión (GABAérgico, glutamatérgico, serotoninérgico), alteración en el flujo sanguíneo y en la permeabilidad cerebral a diferentes productos, lo cual provocará cambios en la forma y función de los astrocitos, afectando el metabolismo del amonio intracerebral.

La clasificación de la EH se basa en los criterios de West Haven, teniendo en cuenta las manifestaciones neurológicas de los pacientes.(30) (Anexo 10). El diagnóstico es eminentemente clínico y de exclusión con otras entidades que afectan el sistema nervioso central (SNC), como traumatismos craneales, intoxicación por medicamentos y tóxicos, epilepsias, accidentes cerebro-vasculares, infecciones del SNC, uremia, hipercapnia, alteraciones psiquiátricas. Después es necesario determinar los factores precipitantes, tales como hemorragia digestiva, ingesta de fármacos inhibidores del SNC, estreñimiento, peritonitis bacteriana espontánea, afecciones de la función renal y el equilibrio hidroelectrolítico; de esta forma se puede realizar un manejo precoz y mejor direccionado.(31)

Dichos factores pueden encontrarse en el 80% de los pacientes. El manejo terapéutico depende del grado de la misma. Si el paciente presenta una EH desde el grado II hasta el IV, no se debería restringir el consumo de proteínas, ya que esto puede complicar el metabolismo del ion amonio a nivel muscular y como en todos los grados de encefalopatía, se tiene que asegurar una adecuada nutrición. Teniendo en cuenta la afectación de conciencia y los malos hábitos de alimentación en estos casos, se opta por el uso de sonda nasogástrica, no solo para proporcionar la administración de los alimentos sino también de los medicamentos. (5) La intubación de los enfermos con EH está indicada en aquellos que se encuentran en coma (EH grado IV), con el fin de prevenir la broncoaspiración.(17)

El pilar fundamental en el manejo terapéutico es la identificación del factor precipitante, pues de esta manera es posible revertirla, evitando llegar a estados más complejos de alteración de la conciencia. Para reducir la hiperamonemia, una de las moléculas más tóxicas que desencadena la EH, se ha usado disacáridos no absorbibles (lactulosa), (8) ya que estos cortan las cadenas de los ácidos grasos con la ayuda de la microbiota del colon, logrando así una acidificación del medio; el aumento de hidrógenos favorece la conversión de amonio en una

molécula no absorbible, amoníaco.(2) Otra opción propuesta para disminuir los niveles de amonio es inhibir la microbiota intestinal; entre los fármacos usados se encuentran: la neomicina, paromicina, metronidazol, amoxicilina clavulánico y rifaximina; sin embargo, el único medicamento que ha demostrado el control de la encefalopatía aguda y en el seguimiento ha vislumbrado el control crónico de los síntomas es la rifaximina. (32)

-- **DISFUNCIÓN CARDÍACA:** Diferente a lo que sucede en los pacientes con cirrosis descompensada en la cual el gasto cardíaco se mantiene elevado, en la ACLF este se cae y puede haber una afección cardíaca sistólica y/o diastólica. Esta presentación está asociada con una mayor mortalidad, más aún cuando se suma con disfunción renal. (10) De acuerdo con esto para evaluarlo se toma en cuenta la estadificación de falla orgánica por medio de la escala pCLIF-SOFA que usa como variable la presión arterial media, establecido puntos de corte de acuerdo a percentiles aplicados en pediatría. (16)

DIAGNÓSTICO Y CRITERIOS DE ESTADIFICACIÓN EN ACLF

En niños, aún no existe un sistema de puntuación validado para el diagnóstico y estadificación de ACLF, motivo por lo cual se han utilizado sistemas de puntuación (o sus versiones modificadas) diseñados para su uso con adultos (33). Dentro de estos, en el 2013 por medio del estudio CANONIC se planteó el objetivo de establecer criterios diagnósticos en ACLF basados en el análisis de pacientes con falla orgánica para determinar su severidad; esto se logró a través de la puntuación CLIF-SOFA (puntuación de falla orgánica secuencial en insuficiencia hepática crónica), ya que es una escala aplicada en pacientes críticamente enfermos y que evalúa la disfunción multiorgánica para predecir la tasa de mortalidad a 28 días; siendo hasta hoy la definición más utilizada y citada en la literatura anglosajona. (16). En este sentido, para fines del presente trabajo consideramos necesario establecer las siguientes definiciones en el diagnóstico de ACLF y su implicación en pediatría.

A) Evaluación de falla orgánica múltiple en ACLF: Según la definición de la EASL, la falla orgánica cumple un papel central en esta entidad al comportarse como un fenómeno diferente a lo que ocurre en los pacientes con cirrosis hepática crónica descompensada (30), y esto es debido a que el desarrollo de la afección multiorgánica se caracteriza por alteraciones

significativas en la hemodinamia sistémica, lo que implica el empeoramiento de la función en el contexto de una afección aguda(12); ante esto, los criterios de fracaso de órgano utilizados para definir la gravedad es por medio del índice de CLIF-SOFA, que toman en cuenta criterios de insuficiencia hepática (bilirrubina ≥ 12 mg/dL), insuficiencia renal (creatinina sérica $\geq 2,0$ mg/dL o terapia de reemplazo renal), encefalopatía hepática (mediante la escala West Haven grado 3-4), INR ($\geq 2,5$) para considerar como fallo de la coagulación, además de falla circulatoria (por medio de la presión arterial media) e insuficiencia circulatoria (administración de vasopresores para mantener la hemodinamia), con excepción de la terlipresina en el síndrome hepatorenal y finalmente, insuficiencia respiratoria, evaluada por medio del índice de Kirby ($SpO_2 / FiO_2 \leq 214$) o ante la necesidad de ventilación mecánica (31). En niños las modificaciones al respecto a esto, incluyen el ajuste de la evaluación de la encefalopatía hepática, la presión arterial y los niveles de creatinina sérica según el grupo de edad infantil (34).

ÓRGANO/ SISTEMA	0	1	2	3	4
Hígado (bilirrubina mg/Dl)	≤ 1.2	≥ 1.2 a ≤ 2.0	≥ 1.2 a ≤ 6.0	≥ 6 a ≤ 12	≥ 12
Riñón (creatinina mg/dL)	≤ 1.5 Normal para la edad	≥ 1.5 a ≤ 2.0 Sobre valor normal para la edad	≥ 2.0 a ≤ 3.0 Sobre valor normal para la edad	≥ 3.0 Sobre valor normal para la edad	Necesidad de TSR
Cerebro	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
Circulación (Presión arterial sistólica, mmHg)	Normal para la edad	$P \leq 5$ para la edad	$NE \leq 0.5$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	$NE \geq 0.5$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	$NE \geq 0.5$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ y 2do inotrópico
PULMONAR					
PaO ₂ /FiO ₂	≥ 400	≥ 300 a ≤ 400	≥ 200 a ≤ 300	≥ 100 a ≤ 200	≤ 100

FiO₂: fracción de oxígeno inspirado; INR: cociente internacional normalizado; NE: norepinefrina; PAM: presión arterial media; PaO₂: presión parcial de oxígeno arterial; TSR: terapia de sustitución renal.

Tabla 1: Escala pCLIF-SOFA. Criterios de estadificación de falla orgánica en cirrosis hepática en pediatría. Tomada de ACLF: falla hepática aguda en crónico, CLIF/SOFA: Chronic Liver Failure-Sequential Organ Failure Assessment. Gastroenterol. latinoam 2018; Vol 29, N° 1: 16-16-20

B) Estadificación en el diagnóstico de ACLF: Se realiza por medio de la disfunción número de órganos afectados; siendo grado 1 si presenta insuficiencia renal única o cualquier otra insuficiencia orgánica cuando se combinaba con insuficiencia renal (creatinina sérica $\geq 1,5$ mg / dl) o encefalopatía hepática y grado 2 o 3 de acuerdo al número de fallas orgánicas reportadas respectivamente.(1)

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%

Tabla 2: Escala EASL-CLIF. Criterios de estadificación para falla hepática aguda sobre crónica. Tomada de ACLF: falla hepática aguda en crónico, CLIF/SOFA: Chronic Liver Failure-Sequential Organ Failure Assessment. Gastroenterol. latinoam 2018; Vol 29, N° 1: 16-16-20

A través de esta escala y por medio de su estadificación se puede inferir la mortalidad general a los 28 días (33%) en todos los casos de ACLF y la tasa de mortalidad específica en la misma temporalidad que va de acuerdo a la afección, estableciendo como grado 1, 2 y 3, representando una mortalidad del 22%, 32% y 73% respectivamente.(33)

De acuerdo a esto, en pediatría, se observan mejores pronósticos ante la presencia de falla orgánica en comparación con los adultos por tres razones principales: existen tratamientos específicos para las dos causas más comunes (EW y HAI), es probable que ellos tengan mayores reservas hepáticas y presentan menos comorbilidades (15), reportando una mortandad entre el 19% al 30%. (12)

ESCALAS DE VALORACIÓN PRONÓSTICA

Al evaluar el pronóstico debe tenerse en cuenta de que se trata de un síndrome dinámico que puede mejorar o empeorar durante la hospitalización y por lo tanto, el sistema de puntuación ideal debería poder reflejar la naturaleza cambiante de la enfermedad y la capacidad de respuesta al tratamiento médico (35).

Se han desarrollado modelos pronósticos que estiman la gravedad y supervivencia para la toma correcta de decisiones e intervenciones médicas y con esto priorizar pacientes candidatos a trasplante hepático, pero hasta la fecha no existe un biomarcador específico que evalúe el estado de compromiso de la entidad; por lo cual es a través de los datos clínicos, en conjunto con las alteraciones bioquímicas y marcadores de fibrosis no invasivos que se usan como complementación diagnóstica y evaluación de las complicaciones (36). No obstante, existen escalas aplicadas en niños que evalúan el pronóstico de la enfermedad; si bien algunas de ellas requieren más estudios para su validación si pueden ser útiles en casos graves y está indicado su aplicación. A fines del presente trabajo se describen las siguientes.

- a) **Escala pCLIF- SOFA** (Evaluación de falla orgánica secuencial de insuficiencia hepática crónica): Valora el grado de disfunción orgánica de forma cuantitativa obtenida periódicamente basado en la función de 6 órganos (hígado, riñón, cerebro, coagulación, circulación y pulmón), medido con puntaje de 0 - 24, con una puntuación para cada uno de estos componentes de 0 a 4, siendo la máxima (y que refleja la mayor intensidad) de 24 puntos (22). Los criterios generales que se toman para establecer falla orgánica se definieron previamente con la estadificación de falla orgánica en ACLF con valores ajustados para niños (10). Si bien las disfunciones orgánicas se observan con menos frecuencia en pacientes pediátricos con ACLF que en adultos, existen estudios en niños que prueban la validez de esta escala, reportando índices de confianza con sensibilidad del 100% y especificidad del 76% (AUROC = 0,95), concluyendo que CLIF-SOFA es tan precisa como el MELD y más preciso que el Child para predecir la mortalidad a los 28 días y a pesar de que se requiere mayor investigación para su validación en pediatría, de acuerdo al consenso de cirrosis hepática por la AMG, la APASL y EASL se encuentra indicado su uso para infantes en estado de riesgo vital (31). (Anexo 4)

b) Escala de Child-Pugh: Esta fue inicialmente utilizada en pacientes cirróticos que iban a cirugía de shunt porto-sistémico y posteriormente fue validada en otros escenarios clínicos en la cuales una mayor puntuación se correlacionó con disfunción hepática y aumento en la mortalidad en postrasplante (22). Tradicionalmente se ha empleado para establecer pronóstico en cirrosis; el rango varía entre 5 y 15 puntos basado en la presencia de ascitis, encefalopatía y parámetros de laboratorio (bilirrubina sérica, albúmina sérica y tiempo de protrombina) (26). Una puntuación total de 5-6 es considerada grado A (enfermedad bien compensada); 7-9 es grado B (compromiso funcional significativo); y 10-15 es grado C (enfermedad descompensada). Estos grados se correlacionan con un porcentaje de sobrevida del paciente al año y a los 2 años (36). En caso de datos de descompensación y/o Child B, es indicativo de evaluación para trasplante hepático (10) Si bien esta escala se ha utilizado en adultos aún no existe la suficiente evidencia en niños (11) ya que por el uso de variables subjetivas como el grado de encefalopatía y de ascitis la hacen menos confiable, pero está recomendado su uso en casos graves en pediatría (18). (Anexo 5).

c) Escala PELD (Puntuación de enfermedad hepática en etapa terminal pediátrica) / MELD: (Puntuación del modelo para enfermedad hepática en etapa terminal). Sistema de calificación empleado en enfermedades terminales del hígado; es un índice pronóstico de mortalidad objetivo, basado en variables analíticas simples: bilirrubina sérica, creatinina sérica y cociente internacional normalizado del tiempo de protrombina. MELD está indicada usar en menores de 12 años de edad y PELD para mayores de 12 años (38). (4) Ambas se utilizan como índices para la asignación y priorización de órganos en trasplante hepático y de acuerdo al consenso de la Asociación Mexicana de Hepatología, es el marcador más utilizado y fiable para evaluar la gravedad y el nivel de sobrevida de los pacientes con cirrosis de cualquier etiología, incluyendo aquellos que se encuentren en falla hepática aguda sobre crónica, coagulopatía y encefalopatía progresiva, (5) por lo que un índice de PELD o MELD >25, o en caso de descompensación hepática es indicativo de evaluación para trasplante (22). (Anexo 6 y 7).

d) Sistema AARC. (Consortio de investigación APASL ACLF): La APASL ha sugerido que el sistema AARC es más sensible que el CLIF-SOFA cuando se trata de determinar pronósticos. El modelo AARC ACLF es una herramienta de cabecera simple que no requiere variables sofisticadas (bilirrubina sérica, creatinina, INR, lactato y evidencia de EH) para predecir el resultado en ACLF, obteniendo una clara ventaja en relación a otras escalas que requieren de variables más complejas. El puntaje AARC ACLF varía de un mínimo de 5 a un máximo de 15 puntos, siendo grado I (5–7 puntos), grado II (8–10 puntos) y grado III (11-15 puntos) y que traduce una mortalidad a los 28 días de 12.7, 44.5 y 85.9% respectivamente. (40) De acuerdo a lo publicado se refiere que esta puntuación es mejor que las puntuaciones MELD, SOFA y CLIF SOFA, con una sensibilidad del 72% y una especificidad del 78%, así como valores predictivos positivo y negativo del 67 y el 77 %, respectivamente, siendo una clasificación de gravedad, validada a través de un modelo dinámico para el pronóstico y remisión oportuna para el trasplante de hígado. (41) (Anexo 9)

Hasta hace poco los sistemas de puntuación tradicionales (MELD/PELD, pCLIF-SOFA y Child-Pugh) se consideraban los únicos métodos disponibles para evaluar pacientes con ACLF, sin embargo, no consideran la existencia de todos los potenciales de falla orgánica extrahepática que se considera un factor trascendental en el pronóstico. Por lo que ante la necesidad de predecir el curso clínico en un estado dinámico como en esta entidad se desarrolló un score de mayor exactitud que los anteriores. (35). Se describe a continuación.

Escala PCLIF-C ACLF (Escala del Consortio de Insuficiencia Hepática Crónica para falla hepática aguda sobre crónica): Es una puntuación específica del hígado para predecir el pronóstico en ACLF. (36) Para construirla se tomó en cuenta el sistema de estadificación de falla orgánica en pacientes con cirrosis hepática (CLIF-SOFA), la cual se combinó con otras dos variables que se seleccionaron como los mejores predictores de mortalidad: la edad y el recuento de glóbulos blancos transformados logarítmicamente. (20) La puntuación CLIF-C ACLF se calcula mediante la siguiente ecuación:

$$\text{CLIF-C Acles} = 10 \times (0,33 \times \text{CLIF-C OFs} + 0,04 \times \text{edad} + 0,63 \times \ln(\text{recuento de leucocitos}) - 2)$$

La primera parte cuenta el número de sistemas de órganos defectuosos y la segunda incorpora la edad y el recuento de glóbulos blancos para calcular una tasa de mortalidad prevista, esta puntuación final varía de 0 a 100.10(1), en donde una puntuación > 65 se asocia con una mortalidad del 100% a los 3 - 7 días después del diagnóstico de ACLF y así determinar lo siguiente en su uso:

- Puede usarse para predecir la mortalidad a 1, 3, 6 y 12 meses.
- Una mortalidad prevista del 100% después de 48 horas de tratamiento en la UCI podría dar una idea de la inutilidad del soporte continuo de órganos.
- La puntuación se puede utilizar de forma dinámica; un puntaje en aumento a pesar del apoyo intensivo de órganos da lugar a una discusión sobre la retirada del tratamiento, mientras que un descenso en la puntuación después de 48 horas podría sugerir una respuesta positiva al manejo. (37)
- Aunque ese puntaje se desarrolló y validó en un entorno de cuidados intensivos también puede aplicarse sistemáticamente en las salas de gastroenterología general.(20)

De acuerdo con lo reportado dentro de una cohorte en Taiwán con ACLF, se concluyó que esta escala era estadísticamente superior a las puntuaciones de Child Pugh y MELD para predecir la mortalidad general a los 28 y 90 días y significativamente mayor de un 7%–11% de mejora en la capacidad de discriminación. (35) mientras que en otros estudios se describe que la mortalidad a los 28 días que varía desde menos del 20% en CLIF-C ACLF <45 a más del 80% en la puntuación CLIF-C ACLF ≥ 65 .(12) (Anexo 8)

MANEJO DEL ACLF

-- **Manejo general:** Actualmente, no existe un tratamiento efectivo específico disponible para pacientes con ACLF y, por lo tanto, el tratamiento se basa en el soporte orgánico y el tratamiento de las complicaciones asociadas. Hasta en el 40% de los pacientes puede no identificarse un factor precipitante. (19)

TERAPIAS ESPECÍFICAS

-- **Trasplante hepático:** Los niños con insuficiencia hepática aguda se enumeran como Estado 1A (prioridad más alta), y aquellos con insuficiencia hepática aguda sobre crónica se enumeran como Estado 1B (el siguiente en prioridad), (17) por lo cual, el trasplante de hígado representa el tratamiento definitivo para los pacientes con ACLF. (38) Otros estudios en pediatría reportan que la supervivencia posterior al trasplante empeora con el aumento del número de fallas orgánicas en el momento del trasplante por ACLF, reportando que con 2 o más fallas orgánicas, los niños tienen una probabilidad significativamente menor.(39)

-- **Sistemas de soporte hepático:** Los ensayos prospectivos han demostrado que MARS puede mejorar la colestasis, la función hepática y renal y la hemodinámica en pacientes con cirrosis descompensada; sin embargo, el efecto sobre la supervivencia no es concluyente. (10)

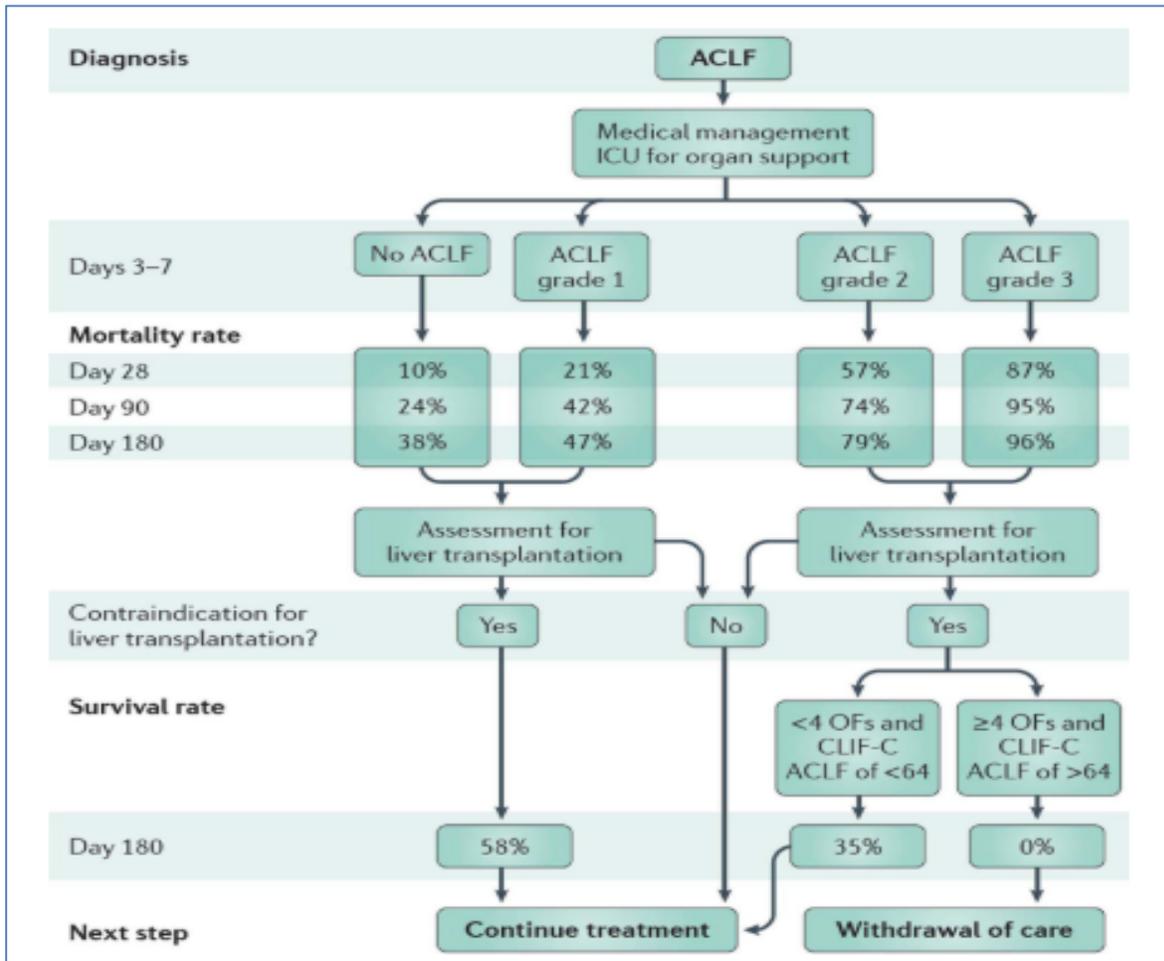


Figura 1: tomada de Hernaez R, Solà E, Moreau R, Ginès P. Acute-on-chronic liver failure : an update. 2017;1–13

PREVENCIÓN DE ACLF

APASL ha notado una "ventana dorada", un período corto de aproximadamente 1 semana antes de la aparición de sepsis y desarrollo de OF extrahepático en un paciente con ACLF.(32) Es probable que las intervenciones durante este período prevengan la falla orgánica y quizás el desarrollo de ACLF ("profilaxis primaria"). La evidencia de la última década sugiere que estos mecanismos clave son principalmente el deterioro del eje intestino-hígado que conduce a inflamación sistémica (38). Por lo tanto, las intervenciones terapéuticas dirigidas y las que modulan la respuesta inflamatoria (es decir, norfloxacin, rifaximina, albúmina, estatinas) deben investigarse como posibles tratamientos de primera línea.(4)

IV. ANTECEDENTES

El ACLF un proceso dinámico en donde el resultado final se puede predecir incluso desde el día 7. (20) Por lo tanto, el sistema de puntuación pronostico ideal debería poder reflejar la naturaleza fluctuante de la enfermedad y la capacidad de respuesta al tratamiento médico; en torno a esto y con fines del presente trabajo se describen los siguientes estudios que evalúan características clínicas, sociodemográficas y principalmente sistemas de estadificación pronóstica.(1)

- De acuerdo al estudio publicado en el año 2020 por Anna M. Banc y cols. y que evaluó la prevalencia y los factores clínicos asociados con ACLF pediátrico a través de una revisión retrospectiva de 144 niños (3 meses a 18 años) listados para trasplante de hígado y hospitalizados por cirrosis descompensada; ellos concluyeron que esta entidad se desarrolla en el 12% de las hospitalizaciones, siendo los factores clínicos asociados con mayor frecuencia el incremento de la creatinina al ingreso, acompañado de un aumento de la AST e INR, mientras que el desencadenante más frecuente de descompensación en su estudio lo ocupó el cuadro de colangitis clínica aguda (33%) seguida de la ascitis refractaria (32%). Finalmente ellos reportaron a la insuficiencia respiratoria como la principal falla orgánica presente (74 %), en contraste con la insuficiencia renal que fue la menos común (30%), con una mortalidad global del 22%. (18)
- En cuanto al artículo publicado en el 2021 por Seema Alam MD en la India, se evaluó la prevalencia y los factores predictivos de ACLF pediátrica e incluyeron a todos los niños de 3 meses a 18 años de enero de 2011 a octubre de 2015 concluyendo los siguientes resultados: De los 499 niños con enfermedad hepática crónica, 11% presentaron ACLF, con una edad media de 9,35 (\pm 4,39) año, siendo EW y HAI la patología crónica subyacente más común, representando 42% y 32% respectivamente, siendo los principales eventos que precipitaron esta patología el brote de la entidad de base en 48% y la hepatitis viral aguda en el 30%. Finalmente, el estudio reveló que la escala CLIF SOFA \geq 10 fue un predictor confiable de mal pronóstico en el día 90 del ACLF pediátrico, con una mortalidad del 50% en adultos en comparación con el 39% en niños. (40)

- Llama la atención los resultados obtenidos por Royal Cornelius Engelmann et al, del Instituto de Salud Hígado y Digestivo en universidad de Londres publicado en el 2018 en donde se analizaron los datos de 202 pacientes consecutivos con ACLF ingresados en la UCI entre 2005 y 2012 y su factor pronostico, concluyendo que CLIF-C ACLF, en comparación con todas las demás puntuaciones, predijo con mayor precisión la mortalidad a los 28 días, con un área bajo la característica del operador del receptor de 0,8 (CLIF-C OF, 0,75; MELD, 0,68; Child-Pugh, 0,66). Con esto justificaron que el punto de corte de CLIF-C ACLF ≥ 70 identificó pacientes con una mortalidad del 100% en 28 días.(4)
- El estudio publicado por Rita Barosa, et al, del departamento de gastroenterología en el hospital García de Orta en Portugal, en donde se incluyeron pacientes ingresados en un único centro entre enero de 2013 y septiembre de 2014, de un total de 289 enfermos con ACLF reportaron a la infección como el principal precipitante para la descompensación, la cual estuvo presente en el 40,7%, siendo la peritonitis bacteriana espontánea la causa más frecuente (19,2%), seguida de la infección del tracto urinario (12,4%) y la neumonía (5,6%), además de reconocer a la insuficiencia renal y encefalopatía hepática como las principales fallas orgánicas. Con esto demostraron que el CLIF-C ACLF con una puntuación ≤ 39 tenían una probabilidad del 95,1% de estar vivos, en comparación con aquellos con más de 51 puntos quienes asumían una probabilidad del 64,0% de morir después de un mes. (37)
- Un estudio publicado por Chao-Cheng Kuo, en enero 2021 perteneciente al Departamento de Gastroenterología y Hepatología en Chang-Gung del Memorial Hospital, en Taiwán, en donde se evaluó un total de ciento treinta y cinco pacientes con ACLF ingresados en la unidad de cuidados intensivos de 2012 a 2015 y seguidos hasta abril de 2017; cuya finalidad era comparar tres nuevas escalas de pronóstico de ACLF, incluida CLIF-C ACLF, CLIF-C ACLF-D (puntuación de desarrollo de CLIF-C ACLF), y CLLF-C ACLFlactate (puntuación CLIF-C ACLF ajustada al lactato), siendo el objetivo primario investigar la mortalidad general y las predicciones de la misma a los 28, 90, 180 y 365 días. De acuerdo con esto los resultados obtenidos mediante el análisis de la curva de características operativas del receptor (AUROC), la puntuación CLIF-C ACLF fue superior a las demás evaluadas en relación a la predicción de la mortalidad a 28 días.

Incluso tuvo el AUROC más alto de precisión de muerte, así como a los 90, 180 y 365 días; llegando a la conclusión que CLIF-C ACLF es un predictor significativo del resultado en enfermos críticos con cirrosis hepática y ACLF. (10)

V) JUSTIFICACIÓN

-- **MAGNITUD:** El ACLF es un síndrome que se desarrolla ante una descompensación aguda de la cirrosis y se caracteriza por la presencia de insuficiencia orgánica y alta mortalidad a corto plazo, en este sentido para identificarla con mayor precisión, el consorcio CLIF derivó y validó una nueva escala, que es la puntuación PCLIF-C ACLF, con valores que alcanzan el 43,6% y el 64,1% de mortalidad a los 28 y 90 días respectivamente; Incluso el estudio CANONIC reporta una prevalencia de esta patología de hasta un 22,6% al ingreso, con un incremento de aproximadamente 10% en los siguientes 5 días, lo que refleja la importancia de su identificación entre los niños hospitalizados, así como interpretación del grado de severidad y factor pronóstico a corto y mediano plazo, radicando aquí su magnitud con la finalidad de lograr establecer objetivos de tratamiento, indicación de TH, acentuar pronósticos objetivos que evalúen el dinamismo de la patología.

Si bien a lo largo del tiempo se han establecido categorías en modelos pronósticos en la enfermedad hepática (MELDs PELDs, AARC, Child Pugh), que además incluyen la presencia de falla orgánica (pCLIF SOFA), está descrito que el grado de complejidad de la entidad no es el factor determinante del pronóstico ante un paciente que presenta descompensación aguda, por lo que las escalas utilizadas de manera tradicional no logran establecer puntuaciones objetivas; en este sentido son las escalas que evalúan de manera conjunta la falla orgánica y el dinamismo de la enfermedad mucho más útiles en el aspecto clínico de supervivencia.

Es a través de la escala PCLIF-C-ACLF con la que se pretendió integrar una herramienta clínica, la cual es útil para pronosticar la mortalidad a corto y largo plazo (48 horas, 3 y 28 días e incluso 3, 6 y 12 meses) y con esto valorar la capacidad pronóstica en relación a las escalas manejadas hasta la fecha y aplicar un uso secuencial en nuestra población.

-- **TRASCENDENCIA:** A pesar del aumento de estudios en adultos, existen datos limitados en niños sin criterios ACLF específicos desarrollados y aunque la cirrosis en niños sigue un curso similar al de los adultos son pocas las investigaciones que describen la carga de la hospitalización y la descompensación aguda, por lo cual ante la necesidad de identificar las causas comunes de la ACLF subyacente, los eventos precipitantes agudos y los marcadores pronósticos (PCLIF C ACLF) en nuestro medio es importante la realización de este tipo de estudios. Además, se pretendió con este protocolo describir los escenarios clínicos que

traduzcan el pronóstico a través de una escala validada en pacientes adultos, pero que ha logrado excelentes resultados en predecir el índice de mortalidad en comparación con las puntuaciones tradicionales, siendo una escala dinámica y de fácil acceso para la identificación de posibles complicaciones, severidad e índices de mortalidad en distintos tiempos de evolución.

Finalmente, el conocer la probabilidad de mortalidad ayudara a tomar decisiones clínicas como el decidir trasladar a un paciente de otro estado a nuestra unidad, decidir la hospitalización o ingreso a una unidad de cuidados intensivos pediátricos, otorgar cuidados paliativos o decir el otorgamiento de un órgano para trasplante.

C) FACTIBILIDAD: Este proyecto de investigación es factible desde el punto de vista ético, clínico y metodológico. Por un lado, no se alteraron ni se modificaron las políticas de salud o de atención institucional, así mismo se contó con el permiso de las autoridades del hospital, por lo que se consideró posible su realización.

Además, al ser un hospital de concentración de tercer nivel con flujo de pacientes con esta patología (aproximadamente 40 pacientes por año), cuenta con personal de salud altamente capacitado en relación a la atención a este tipo de pacientes, con experiencia clínica y actualización frecuente en el manejo, lo que hizo factible la realización del presente estudio.

Por otro lado, al ser un estudio que requirió la revisión de expedientes clínicos, existe en la unidad un sistema físico y electrónico que permitió la recolección de la información y recepción de datos (clínicos y bioquímicos) para la obtención de nuestras variables en estudio de la escala PCLIF-C ACLF como factor pronóstico.

D) VULNERABILIDAD: Es importante enfatizar que hay una escasez de datos en la literatura pediátrica y la mayoría de los conceptos son extrapolaciones de la literatura para adultos en relación a la evaluación del algoritmo diagnóstico y pronóstico en ACLF, por lo cual la vulnerabilidad radicó en que existe hasta la fecha pocos estudios clínicos prospectivos en niños que puedan determinar la confiabilidad de la escala PCLIF C ACLF como predictor de mortalidad al no contar con criterios pediátricos específicos hasta la fecha

En cuanto a la recolección de información, al ser un estudio retrospectivo de datos recopilados de forma prospectiva, esto podría considerarse una debilidad del protocolo, ya que algunos

factores que podrían influir en el resultado de la patología y que no se hubieran evaluado en el momento del diagnóstico, podrían limitar la interpretación en nuestros resultados.

VI. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El niño afecto de hepatopatía crónica puede padecer un espectro de complicaciones derivadas de la afectación hepática con algunas similitudes respecto al adulto, pero con diferencias notables, siendo el estado de desnutrición un predisponente importante que perpetua una evolución desfavorable y de esto a que la mayoría de las hepatopatías crónicas en los niños den lugar a cirrosis de las que se derivan sus trastornos clínicos.

La cirrosis es el estadio final del paciente con afección hepática y en consecuencia se estima es la responsable de 800.000 muertes anuales en todo el mundo. En México esta afección constituye la 4ª causa de muerte en la población general, mientras que, en pediatría, los registros de defunciones por enfermedades hepáticas varían según el grupo etario, reportándose de manera global como la 15ª causa de muerte en el registro del 2019.

En cuanto a las complicaciones, está descrito que se pueden desarrollar en 15% de los pacientes incluso al año de su diagnóstico; dentro de estas, destacan la hipertensión portal, ascitis, infecciones y encefalopatía hepática, siendo el grado de severidad directamente proporcional a la reserva hepática funcional y la lesión estructural que avanza progresivamente; por lo cual, la mayoría de los pacientes con cirrosis tienen un pronóstico muy variable ya que está ligado al desarrollo de insuficiencia hepática aguda sobre crónica.

El ACLF se define ante el escenario de un paciente con hepatopatía crónica que presenta descompensación aguda de la enfermedad, asociado a una causa precipitante y que evoluciona a falla orgánica, reportando una elevada mortalidad a los 28 días, que si bien puede variar entre 23 a un 74%, esta dependerá de la disfunción de órganos afectados y justifica la mayoría de los ingresos de pacientes cirróticos en unidades de cuidados intensivos o salas de hospitalización por alto riesgo de mortalidad a corto plazo.

En un inicio, en pacientes con cirrosis y descompensación aguda, se estableció por medio del score SOFA un algoritmo de evaluación en la identificación temprana de falla de órgano, esto principalmente por su extensa utilización en pacientes críticos y por su mayor precisión pronostica sobre el MELD, PELD, AARC, y CHILD PUGH. Sin embargo, recientemente se desarrollaron y validaron dos nuevos puntajes en pacientes con ACLF ingresados en centros

terciarios: un puntaje diagnóstico (pCLIF SOFA) y un puntaje pronóstico (CLIF-C ACLF), ambas validadas en pacientes adultos, pero ya aplicadas en protocolos para su uso en niños, siendo en particular PCLIF-C ACLF una puntuación pronostica de mortalidad más precisa en comparación con las demás puntuaciones utilizadas en pediatría.

En el contexto de lo descrito, hoy en día no hay suficiente evidencia científica que evalúe la aplicabilidad y utilidad de esta escala como herramienta pronostica en pediátricos con ACLF y que haya comparado en relación a las escalas clásicas siguen vigentes en el trabajo clínico diario.

Por lo cual se planteo estudiar un sistema de puntuación que utiliza variables clínicas simples y que se pueden actualizar secuencialmente para determinar la mortalidad de los pacientes que presentan ACLF, la cual de acuerdo a las investigaciones ha tenido un rendimiento significativamente mejor que los sistemas de puntuación existentes.

Ante lo anterior nos surge la siguiente pregunta de investigación

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿La escala del Consorcio de Insuficiencia Hepática Crónica (PCLIF-C-ACLF) es una herramienta pronostica aplicable y útil en pacientes con el diagnóstico de falla hepática aguda sobre crónica para predecir mortalidad?

VII. OBJETIVOS

-- **General:** Evaluar la escala pronostica PCLIF-C-ACLF para predecir mortalidad al momento del ingreso, 28 y 90 días en pacientes pediátricos con falla hepática aguda sobre crónica.

-- **Específicos:** en expedientes de pacientes cirróticos con diagnóstico de falla hepática aguda sobre crónica

1. Describir las características demográficas y clínicas
2. Describir los paraclínicos
3. Describir las escalas pronosticas MELD, PELD, CHILD-PUGH, pCLIF-SOFA, PCLIF-C-ACLF y sistema de clasificación AARC
4. Determinar la supervivencia al ingreso, 28 y 90 días según el puntaje PCLIF-C-ACLF
5. Comparar la escala PCLIF-C-ACLF con escalas clásicas (MELD, PELD, Child Pugh, SOFA, sistema de clasificación AARC) para mortalidad.

HIPOTESIS

La escala PCLIF-C-ACLF es útil para predecir mortalidad en pacientes pediátricos con falla hepática aguda sobre crónica en pacientes pediátricos, en comparación con las escalas pronosticas clásicas.

VIII. MATERIAL Y MÉTODOS

A) TIPO DE ESTUDIO: Estudio de cohorte, retrospectivo

B) UNIVERSO DE ESTUDIO: Expedientes de pacientes del servicio de gastroenterología y nutrición pediátrica, con diagnóstico de falla hepática aguda sobre crónica.

-- **Lugar donde se realizará:** Servicio Gastroenterología y Nutrición Pediátrica de la UMAE, Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente.

C) CÁLCULO DE MUESTRA:

-- **Tamaño de Muestra:** Se incluyeron todos los pacientes de 6 meses a 18 años de edad que cumplieron con los criterios de inclusión. Al ser una entidad poco frecuente no se realizó cálculo de tamaño de la muestra; el muestreo se realizó por conveniencia no probabilística de casos consecutivos, reportando en nuestra unidad un aproximado de 25 pacientes por año con esta entidad.

D) TEMPORALIDAD: 01 de marzo del 2018 – 01 de febrero del 2022.

E) CRITERIOS DE SELECCIÓN

-- **Inclusión:**

- Expedientes de pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática que cumplan el criterio de falla hepática aguda sobre crónica al momento de su ingreso.
- Sexo indistinto. Edad 6 meses – 18 años.

-- **Exclusión:**

- Expedientes de pacientes con datos incompletos.

F) VARIABLES DE ESTUDIO

Dependiente:

- Escala CLIF C -ACLF

Independientes:

- Datos clínicos: edad, sexo, estado nutricional
- Datos bioquímicos: Leucocitos, plaquetas, creatinina, urea, electrolitos séricos, ALT, AST, GGT, Bilirrubinas, Albumina, INR, Albumina, índice de Kirby, PAM, lactato, amonio.
- Escalas pronósticas: MELD, PELD, CHILD-PUGH, pCLIF-SOFA, sistema de clasificación AARC
- Falla hepática aguda sobre crónica

G) DEFINICIÓN DE VARIABLES

- Edad: Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo, medido en años y meses.
 - Género: Características biológicas que definen a un individuo como hombre o mujer en masculino femenino.
 - Peso: Medida de proporción de los cuerpos, medido en kilogramos.
 - Talla: Altura de una persona desde los pies a la cabeza, medido en cm o más.
 - Circunferencia media de brazo (CMB): Medida de la parte media del brazo que sirve como referencia para cálculo de estado nutricional, medido en cm.
 - Conteo de leucocitos: Número de leucocitos en sangre, medido en $10^3 /\text{mm}^3$.
 - Conteo de plaquetas: Número de plaquetas en sangre, medido en $10^3 /\text{mm}^3$.
 - Aspartato amino transferasa sérica (AST): enzima mitocondrial y citosólica producida en el hígado principalmente, sensible para evaluar el grado de integridad de los hepatocitos (lesión y necrosis). Se mide a través de la enzima AST en suero en U/L.
 - Alanina amino transferasa sérica (ALT): enzima mitocondrial y citosólica más específica de daño hepático. Se mide a través de la enzima ALT en suero en U/L.
 - Gamma glutamil transferasa (GGT): enzima que se produce en el epitelio biliar que valora el grado de obstrucción e inflamación de las células epiteliales en los conductos biliares. Su medición es a través de la enzima GGT en suero en U/L.
 - Bilirrubina total: producto del catabolismo de la hemoglobina en el sistema retículo-endotelial, cuya alteración es secundaria a producción excesiva, captación o excreción. Su medición es por medio de bilirrubina total en sangre en Mg/dl.
 - Sodio sérico: catión principal del líquido extracelular, que ejerce su acción en metabolismo celular. Su medición del ion sodio en sangre es en mmol/L.
 - Albumina sérica: proteína plasmática que se sintetiza en el hígado, cuya función más importante es mantener la presión oncótica en la sangre. Su medición es a través de la proteína albumina en suero en mg/dl.
 - Creatinina sérica: producto metabólico no enzimático de la creatina y la fosfocreatina, utilizado como marcador bioquímico para valorar la función renal. Su medición es a través de la creatinina en suero en mg/dl.
- Para este estudio se tomará como elevación de creatinina a la elevación de 0.3 mg/dl de su basal o de la inicial al momento del ingreso.

- INR: Radio Internacional Normalizado, es un indicador calculado en base al tiempo de protrombina, que se mide en sangre.
- Lactato Sérico: Biomarcador sérico, con utilidad en sepsis y otros procesos agudos de gravedad, medido en Mg/dl.
- Amonio: Producto de desecho producido por las bacterias intestinales durante la digestión de las proteínas medido en Mg/L.
- Índice de Kirby (PaO₂/FiO₂): Indicador que mide el intercambio gaseoso para valoración de la lesión pulmonar medido en mmHg/ Porcentaje.
- Presión arterial media (PAM): Presión promedio en las grandes arterias durante el ciclo cardíaco medido en mmHg.
- Escala SOFA: Escala el grado de disfunción orgánica de forma cuantitativa obtenida periódicamente basado en la función de 6 órganos, medido con puntaje de 0 -24 puntos.
- Escala Child Pugh: Sistema de Estadificación utilizado para evaluar el pronóstico de una enfermedad hepática, medido con puntaje 5 -15 puntos. Es un predictor pronóstico de severidad de hepatopatía en fase de cirrosis y emplea cinco criterios clínicos de la enfermedad hepática (bilirrubina total, albumina sérica, INR, ascitis y encefalopatía hepática), cada criterio medido del 1-3, siendo el número 3 el que indica el daño más severo, con lo cual determina el porcentaje de supervivencia al año y dos años y con esto la necesidad de un trasplante de hígado.
- Escala MELD (Modelo for End-stage Liver Disease): es un índice pronóstico de mortalidad objetivo, basado en variables analíticas simples: la bilirrubina, la creatinina sérica y el cociente internacional normalizado del tiempo de protrombina (INR). Se utiliza en mayores de 12 años. Se utiliza para la asignación y priorización de órganos en TH, y también para la sobrevida de los pacientes con cirrosis.
- Escala PELD (pediatric end-stage liver disease): es un índice pronóstico para estimar la gravedad relativa de la enfermedad hepática, basado en variables analíticas simples: albumina sérica, bilirrubina y el cociente internacional normalizado del tiempo de protrombina (INR). Se utiliza en menores de 12 años para la asignación y priorización de órganos en TH, valorar la supervivencia de los pacientes con cirrosis.
- Escala MELD-Na: Fórmula modificada para el MELD (la bilirrubina, creatinina sérica y el INR) y que incorpora el valor de la natremia con la finalidad de mejorar la precisión en pacientes con

diagnóstico de cirrosis hepática y con esto estimar la probabilidad de supervivencia de un paciente con enfermedad hepática terminal

- Escala CLIF C-ACFL: Escala pronóstica de ACFL mortalidad a corto plazo en pacientes con falla hepática aguda sobre crónica, realizada por EASL (Asociación europea para el estudio de hígado) al realizar una modificación de la escala SOFA, medido en puntaje.

- Grado de Falla Hepática Aguda sobre Crónica: Nivel de severidad de la falla aguda sobre crónica, definido por el número de fallas orgánicas, medido en puntaje y clasificado en 3 estadios.

- Falla hepática crónica agudizada: síndrome que aparece en pacientes con hepatopatía crónica, con o sin cirrosis previamente diagnosticada, que se caracteriza por una descompensación hepática aguda que resulta en fallo hepático (ictericia y coagulopatía) asociada a uno o más fallos de órganos extrahepáticos y asociada con aumento de la mortalidad a los 28 días y hasta tres meses después.

- Hepatopatía crónica: Inflamación del hígado que se prolonga durante un periodo de tiempo por lo menos de 6 meses, de etiología multifactorial.

- Cirrosis hepática: es el resultado de un proceso de necrosis continua de los hepatocitos con pérdida del parénquima hepático, inflamación, fibrogénesis, cambios de regeneración celular y alteraciones de la macro y microcirculación.

H) OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	EDAD	ESCALA	UNIDAD DE MEDICIÓN	PRUEBA ESTADÍSTICA
Edad	Cuantitativa	Continua	Años y meses	Media y DE o mediana y rango
Genero	Cualitativa	Nominal	Femenino/ Masculino	Frecuencia, porcentajes
Peso	Cuantitativa	Continua	Kilogramos	Media y DE o mediana y rango
Talla	Cuantitativa	Continua	Centímetros	Media y DE o mediana y rango
CMB	Cuantitativa	Continua	Centímetros	Media y DE o mediana y rango
Conteo de leucocitos	Cuantitativa	Continua	10 ³ /mm ³	Frecuencia, Porcentaje U de Mann Whiitney
Conteo de plaquetas	Cuantitativa	Continua	10 ³ /mm ³	Frecuencia, Porcentaje U de Mann Whiitney
Aspartato amino transferasa sérica (AST)	Cuantitativa	Continua	U/L	Frecuencia, Porcentaje U de Mann Whiitney
Alanino amino transferasa sérica (ALT)	Cuantitativa	Continua	U/L	Frecuencia, Porcentaje U de Mann Whiitney
Gamma glutamil transferasa (GGT)	Cuantitativa	Continua	U/L	Frecuencia, Porcentaje U de Mann Whiitney
Bilirrubina total	Cuantitativa	Continua	Mg/dl	Frecuencia, Porcentaje U de Mann Whiitney
Sodio sérico	Cuantitativa	Continua	mmol/L	Frecuencia, Porcentaje U de Mann Whiitney
Albumina sérica	Cuantitativa	Continua	grs/dl	Frecuencia, Porcentaje U de Mann Whiitney
Creatinina sérica	Cuantitativa	Continua	mg/dl	Frecuencia, Porcentaje U de Mann Whiitney
Creatinina sérica en trastorno hepato-renales	Cuantitativa	Continua	mg/dl	Frecuencia, Porcentaje U de Mann Whiitney
INR	Cuantitativa	Continua		Frecuencia, Porcentaje U de Mann Whiitney
Lactato Sérico Biomarcador	Cuantitativa	Continua	Mg/dl	Frecuencia, Porcentaje U de Mann Whiitney
Índice de Kirby (PaO2/FiO2)	Cuantitativa	Continua	Mm Hg/ puntaje	Frecuencia, Porcentaje
Presión arterial media (PAM)	Cuantitativa	Continua	mmHg	Media y DE o mediana y rango
Escala SOFA	Cuantitativa	Intervalo	0 -24 puntos	Mediana, DE y Curvas ROC

Escala Child Pugh	Cuantitativa	Intervalo	5 -15 puntos	Mediana, DE y Curvas ROC
Escala Child Pugh	Cualitativa	Ordinal	A-B-C	Frecuencia, porcentajes
Escala MELD-Na	Cuantitativa	Continua	Puntos	Mediana, DE y Curvas ROC
Escala PELD	Cuantitativa	Continua	Puntos	Mediana, DE y Curvas ROC
Escala MELD	Cuantitativa	Continua	Puntos	Mediana, DE y Curvas ROC
Escala PCLIF C ACFL	Cuantitativa	Continua	Puntos	Mediana, DE y Curvas ROC
Grado de Falla Hepática Aguda sobre Crónica	Cualitativa	Ordinal	I-II-III	Frecuencia, porcentajes

I) DESARROLLO DEL ESTUDIO

1. Previa autorización del **COMITÉ LOCAL DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN Y COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD.**
2. Se procedió a revisar el listado de pacientes con diagnóstico hepatopatía crónica; se revisó el expediente fuente y se determinó si tienen falla hepática aguda sobre crónica de acuerdo a criterios establecidos.
3. Se realizó una hoja de recolección de datos exclusiva para este estudio, donde se le asignó un folio de identificación del paciente (no se utilizarán datos personales). Se realizó el llenado en los días descritos según los criterios de inclusión.
4. Elaboración de base de datos.
5. Procesamiento de datos y análisis estadístico.
6. Análisis de resultados e interpretación.
7. Elaboración de discusión y conclusiones.
8. Presentación de resultados del estudio y defensa de tesis.
9. Preparación de artículo de publicación.

J) ANÁLISIS ESTADÍSTICO: Se realizó a través del programa SPSS V24 PARA MAC o IBM, se realizó estadística descriptiva para las variables cualitativas con frecuencias y porcentajes; las variables cuantitativas con media y desviación estándar o mediana y rango de acuerdo a distribución de los datos. La estadística inferencial fue con correlación de Pearson y Spearman entre las escalas pronósticas (PELD, MELD, CHILD, AARC, CLIF ACLF) y la mortalidad con curva ROC. Se realizó prueba T para muestras independientes y Prueba de U de Mann Whitney. Las diferencias se consideraron estadísticamente significativas con una $p < 0.05$.

IX. CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud Título I, capítulo único, artículo 1, 2, 3 fracciones I-IV, la investigación permitió el desarrollo de vínculos entre la práctica médica y la sociedad; al estudiar la patología hepática crónica asociado y sus complicaciones que pueden causar insuficiencia orgánica y una o más fallas extra hepáticas. Al estudiar la enfermedad hepática crónico agudizada (ACLF) nos permitio identificar el impacto a corto plazo, el índice de mortalidad y perspectiva pronostica en los pacientes con enfermedad hepática crónica en pacientes pediátricos.

En este protocolo de investigación se garantizo en todo momento la dignidad y el bienestar de sus participantes, la protección de sus derechos y el cuidado de su integridad, según la primera pauta del CIOMS (Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas) y bajo la responsabilidad del Instituto Mexicano del Seguro Social.

De acuerdo al Título II, Capítulo I, artículos 13, 14 fracciones I – VIII y artículo 16, se protegio la privacidad del individuo sujeto a investigación, ya que fue identificado a través de la asignación de un folio consecutivo conforme se fueron incluyendo en el estudio; de esta forma la información de la relación de dicho número con sus datos generales se anoto en una base datos a la cual únicamente tuvo acceso el investigador principal y el director de Tesis; así mismo se elaboraron los informes preliminares necesarios que el Comité Local de Ética en Investigación cuando así lo solicito para su verificación, además toda la información se conservara por un lapso de 5 años, tras lo cual se eliminará dicha investigación del disco duro de la computadora. De igual forma el Artículo 17, fracción I, es sustentable, ya que se considero una investigación sin riesgo al tratarse de un estudio retrospectivo, en la cual no realizamos ninguna intervención o modificación intencionada, ya que solo se tomaron los datos del expediente electrónico, con la finalidad de determinar el comportamiento sociodemográfico, analizar hallazgos de laboratorio, evolución clínica y complicaciones y con esto se evaluaron las escalas pronosticas haciendo correlación de las mismas, por lo cual no fue necesario el contacto directo con el paciente o tutor y esto se prescindio también de sentimientos de susceptibilidad y tristeza, con lo que se evito de esta forma modificar variables fisiológicas, psicológicas y sociales dentro del entorno de los individuos y tutores que participaron en el estudio y con base a esto se solicito la dispensa de consentimiento informado al Comité Local de Ética en Investigación, ya que sin ella se haria imposible la realización del protocolo.

Conforme al Título VI, Capítulo I, artículos 113, 114, 115, en el cual la conducción de esta investigación estará a cargo de un profesional de la salud, siendo el investigador principal un médico certificado, con especialidad en pediatría y subespecialidad gastroenterología el cual por su grado académico, experiencia, pericia y grado de conocimiento en el tema principal permitio guiar la dirección del trabajo a realizar, además de cumplir con el apartado de ser miembro activo como médico de base en el Hospital de Pediatría CMNO, donde se llevo a cabo dicha investigación. Artículo 116, fracciones I – VII, con el cual el investigador se comprometio a cumplir los procedimientos indicados en el protocolo y se solicito autorización para la modificación en los casos necesarios sobre aspectos de ética por el comité local de Ética e Investigación en Salud de la UMAE Hospital de Pediatría del CMNO No 1302, elaborando y prensando los informes parciales y finales del protocolo, respetando los principios éticos y científicos que justifiquen la investigación. Finalmente, la investigación pudo iniciarse solamente al obtener el dictamen de aprobación por parte de los comités locales de investigación y de ética de investigación en Salud.

Se aprobo por el Comité Local de Ética en Investigación con numero de registro institucional:

R-2022-1202-060

X. RECURSOS E INFRAESTRUCTURA

****Recursos humanos:** Se conto con los recursos humanos del tesista, y la directora de tesis que cuenta con experiencia en la realización y evaluación de proyectos de investigación.

****Recursos materiales:** papel, pluma, lápiz, expedientes clínicos, computadoras, software para análisis estadístico, los cuales fueron provistos por los investigadores y el servicio de gastroenterología pediátrica.

****Financiamiento:** El financiamiento total del presente proyecto fue cubierto en su totalidad por el investigador responsable y el tesista. No se requirio de recursos institucionales o de la industria farmacéutica.

****Infraestructura:** Se conto en la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente con el personal hospitalario, sede de referencia de todo el norte y occidente de México de pacientes en estado crítico, contamos con expedientes electrónicos donde se obtuvieron los datos para la revisión y análisis de resultados.

****Factibilidad:** Este proyecto de investigación fue factible desde el punto de vista ético, clínico y metodológico. No se alteraron ni se modificaron las políticas de salud o de atención institucional, así mismo se conto con el permiso de las autoridades del hospital, por lo que se considero factible su realización.

EXPERIENCIA DEL GRUPO: El servicio de Gastroenterología Pediátrica se encuentra a cargo de médicos subespecialistas en la materia con amplia experiencia clínica, capacitados en área hepatología, de endoscopia, motilidad, hepatologia, nutrición y manejo del paciente con patología gastroenterológica certificados por la Asociación Mexicana de Gastroenterología y actualización continua. La asesora clínica es especialista en gastroenterología y nutrición Pediátrica, con alta especialidad en hígado, encargado del servicio de trasplante hepático y atención de pacientes con riesgo vital secundario, altamente calificado para el manejo de pacientes graves. Además, ha dirigido varias tesis.

XI. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades	2021			2022			2023					
	ABR- MAY	JUN- JUL	AGO- SEPT	OCT- NOV	DIC- ENE	FEB- MAR	ABR MAY	JUN JUL	AGO SEP	OCT NOV	DIC ENE	FEB
<i>Revisión de literatura</i>												
<i>Diseño de protocolo de investigación</i>												
<i>Revisión de protocolo por comité</i>												
<i>Recolección de datos</i>												
<i>Análisis de resultados</i>												
<i>Redacción del escrito final</i>												
<i>Trabajo publicado</i>												

XII. RESULTADOS

De los 95 casos revisados de acuerdo a la temporalidad establecida (5 años) y en base a los listados de pacientes con hepatopatía crónica se procedió a realizar una selección de aquellos que cumplieran con los criterios de inclusión, obteniendo una muestra de 60 casos los cuales fueron incluidos en la presente revisión para fines descriptivos.

-- Características demográficas: En lo que respecta al género, se observó un predominio del sexo femenino, con 49 pacientes (72,1%), la media de edad al momento del diagnóstico fue de 32 meses, mínima de 2 a 312 meses, así como una mediana de tiempo desde el diagnóstico de base hasta el desarrollo de la falla hepática aguda sobre crónica de 38 meses (rango: 3 a 189 meses). *(ver tabla no.1 y 2)*

-- Etiología: La distribución en el diagnóstico de la cirrosis, fue de la siguiente manera, la atresia de vías biliares fue la entidad más común en presentar ACLF, ya que representó el 80% del total, siendo en mayor frecuencia los casos que no contaban con derivación tipo Kasai al describirse en 22 pacientes (37%), seguido de aquellos con AVB derivada no funcional (23%) y continuando en frecuencia los diagnosticados como HAI tipo 1 que constituyeron el 10% del total. En lo que respecta a las demás patologías se reportaron 3 casos con síndrome de Caroli (5%), 2 con síndrome de sobreposición (3%) y solo un caso con quiste de colédoco (2%). *(ver tabla no.3)*

-- Evaluación nutricional: durante el evento de descompensación la mayoría de los casos se encontraban con afectación del estado nutricional; siendo la desnutrición crónica la más reportada (n: 26) en un 43% y de estos casos fueron los de intensidad severa los que representaron la mayor proporción (45%); Aunque hay que hacer notar que también existieron casos con malnutrición en relación a sobrepeso y obesidad (1.7%)

-- Eventos precipitantes en ACLF: En lo que respecta a las complicaciones esperadas, se evidencio que la ascitis se presentó en su mayoría (n=58) con 97% de los casos; siendo la de intensidad moderada la más frecuente (55%), en donde el uso de diuréticos como medida terapéutica fue lo más indicado (47.1%), mientras

que paracentesis evacuadora se realizó en 41% de los casos. En lo que respecta a la encefalopatía hepática, se diagnosticó en el 58.3% (n=35) y en base a los criterios de severidad de West Heaven se reportó al grado II en un 36.7% (n=22), mientras que el grado IV únicamente se reportó en un caso (1.7%), las medidas terapéuticas utilizadas en los 35 casos pediátricos con encefalopatía fueron a base de antibióticos (neomicina, metronidazol, rifaximina) y laxantes osmóticos (lactulosa) en un 20.6 % y 13.2% respectivamente.

-- De acuerdo a los factores implícitos como **detonantes** de la entidad, se encontró al menos un factor precipitante potencial para la descompensación (82,5%); siendo los eventos agudos en ACLF pediátrico como el brote de la enfermedad subyacente y las complicaciones las más comunes.

Las complicaciones infecciosas se presentaron en 39 casos (57.4%), siendo las cursadas con afección abdominal y específicamente las valoradas como colangitis bacteriana aguda (16.2%) las de mayor frecuencia; en segundo lugar, se encontró a las infecciones con foco pulmonar (8.8%), seguidas de infecciones del tracto urinario y peritonitis bacteriana espontánea, ambas en tercer lugar de frecuencia y diagnosticadas en 8 de casos (8.8%), finalmente se reportó como la infección menos común la asociada a alteración en tejidos blandos en 1.5% del total.

Otra de las complicaciones comúnmente encontrada, fue la hemorragia digestiva alta anemizante, la cual se presentó en 35.3% (n27) de los casos; esto coincidiendo con la presencia de hipertensión portal descrita en el 80.9% de los casos evaluados. De acuerdo a esto, se reportó al sangrado variceal como la principal manifestación clínica, requiriendo de tratamiento médico y endoscópico en el 60% de los casos (18 de 24 pacientes).

En relación al manejo terapéutico endoscópico, para el tratamiento de las varices esofágicas las técnicas de elección fueron la escleroterapia (19.1%), seguida ligadura (7.4%); en cuanto a las varices gástricas este se realizó en 9 casos (13.2%) mediante obliteración con cianoacrilato. (ver tabla no.4)

-- Evaluación bioquímica: En base a lo reportado durante el evento agudo y de acuerdo al comportamiento bioquímico en niveles séricos en cuanto a la biometría hemática se obtuvo una media de hemoglobina de 9.4 gr/dL (rango: 4-13), plaquetas

con media de 161,116 mm (rango: 7000 -658000); mientras que en lo que respecta a la serie blanca se reportó una media de leucocitos en 12,272 (rango 550 - 37,610), predominando en la diferencial la neutrofilia con media de 6898 (rango: 380 - 30,670), y linfocitos con media de 3908 (rango:110-16140). Con respecto a las pruebas de función hepática se observó elevación moderada <10 veces el valor normal de transaminasas (ALT y AST), con medias en valores séricos de 293.60 y 432.60 respectivamente, esto en conjunto elevación de bilirrubinas al constatar colestasis obstructiva, con niveles séricos de bilirrubina directa de 16.07 (rango: 4-56) y GGT de 382.82 (rango: 42-2,486). En cuanto a la función de síntesis hepática, predominó la hipoalbuminemia, con media de 2.27 gr/dL (rango: 1-4), la coagulopatía, observando una media del INR en 2.04 (rango: 2-6) e hiperamonemia con media de 99.65 (0.328). (ver tabla no.5)

-- Mortalidad y escalas pronósticas: De la n estudiada, se observó 24 pacientes con ACLF grado 1 (11.8%), 21 casos con grado 2 (35.3%), 14 casos con grado 3 (20.6%) y solo uno se clasificó como grado 4 (1.5%). Del total de la muestra, 28 casos se reportaron vivos (45%) y 32 casos como finados (55%). El género masculino presentó una mayor proporción de sobrevivientes que los no sobrevivientes.

Escalas pronósticas

En relación a las escalas utilizadas para evaluar el pronóstico y mortalidad, para el presente estudio se realizaron diferentes cortes de temporalidad, con el fin de valorar la gravedad de la disfunción hepática, así como describir el comportamiento en los casos vivos y finados, observando puntajes más altos en los casos de no sobrevivientes. En los casos reportados como finados, en cuanto a la escala de Child Pugh, en el puntaje obtenido al ingreso se obtuvo una media de 10.6 puntos (rango: 5-15), manteniéndose de forma muy similar en los puntajes descritos a las 48 hrs, 7, 28 y 90 días, siendo en ultimo un puntaje medio a los 3 meses de 8.7 (rango: 6-14), ambos valores en estadio B de Child Pugh. En cuanto a la puntuación MELD y PELD se obtuvo una media al ingreso de 22.3 puntos (rango:6-53), con un incremento progresivo durante la temporalidad descrita, con valor medio a los 90 días en 18.8 puntos (rango: 6-212). En contraste con los resultados previos en la

escala AARC se observó un comportamiento lineal, con valores muy similares a lo largo de la evolución, al ingreso un puntaje medio de 6.4 (rango: 5-12), a los 7 días de 7.55 (rango: 5-12) y a los 90 días de 6.1 (rango: 0-12). (ver tabla no.6)

De acuerdo a la estadística inferencial y utilizando la prueba T para variables independientes en base a escalas pronósticas y temporalidad establecidas pudimos observar significancia estadística. Por medio del análisis mediante curva ROC para pruebas diagnósticas comparamos PCLIF C- ACLF en relación a las demás escalas aplicadas en pediatría (PELD, MELD, Child Pugh, AARC), estableciendo en base a la sensibilidad (0.63), especificidad (0.85) y razón de verosimilitud que los pacientes con una puntuación de CLIF cACLF mayor de 77.5 como punto de corte al ingreso, presentaron mayor riesgo de mortalidad (índice de confianza de 95%); Si bien, tomando en cuenta el valor obtenido de las escalas al ingreso (PELD, MELD, Child Pugh), en donde se reporta un comportamiento similar en comparación con CLIF cACLF, observamos que a los 28 y 90 días esta última mejor que las escalas clásicas, mientras *que AARC* muestra un menor predictor para morbimortalidad. (ver tabla no.7)

GRUPO ETARIO	GENERO		Frecuencia	Porcentaje
	Femenino	Masculino		
Lactante	41	8	49	81
Preescolar	3	0	3	5
Escolar	4	2	6	10
Adolescente	1	1	2	4
TOTAL	49	11	60	100

Tabla no.1: Distribución de casos por frecuencia de pacientes con diagnóstico de falla hepática aguda sobre crónica (ACLF) de acuerdo a género y grupo etario. (n=60)

Tabla no. 2: Distribución de casos por frecuencia y porcentaje en pacientes con falla hepática aguda sobre crónica (ACLF) de acuerdo estado clínico y sexo (n=60)

ESTADO	HOMBRES		MUJERES		TOTAL	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje		
VIVO	4	25	12	75	16	23.3
FINADO	7	16	37	84	44	64.7
TOTAL	11	100	49	100	60	100

Tabla no. 3: Distribución de casos por frecuencia y porcentaje en pacientes que desarrollaron falla hepática aguda sobre crónica (ACLF) de acuerdo a género y diagnóstico de base (n=60)

DIAGNÓSTICO	GENERO		Frecuencia	Porcentaje
	Femenino	Masculino		
Atresia de vías biliares derivada				
■ Funcional	10	2	12	20
■ No funcional	12	2	14	23
Atresia de vías biliares no derivada	19	3	22	37
Quiste de colédoco	0	1	1	2
Hepatitis autoinmune tipo 1	6	0	6	10
Síndrome de sobreposición	1	1	2	3
Síndrome de Caroli	1	2	3	5
TOTAL	49	11	60	100

Tabla no. 4: Distribución de casos por frecuencia y porcentaje en pacientes con falla hepática aguda sobre crónica (ACLF) de acuerdo complicaciones presentadas (n=60)

COMPLICACIÓN	Frecuencia	Porcentaje
Ascitis	58	96.7
Encefalopatía hepática	35	58.3
Desnutrición	4	71.6
Infección	39	65
Hipertensión portal	55	91.7
Hemorragia gastrointestinal	24	40
Síndrome hepatorenal	10	16.7
Síndrome portopulmonar	4	6.7
Síndrome hepatopulmonar	4	6.7

Tabla no. 5: Distribución, media y desviación estándar en pacientes con falla hepática aguda sobre crónica (ACLF) de acuerdo estudio de laboratorio (n=60)

VARIABLE	RANGOS		Media	DE
	Mínimo	Máximo		
Hemoglobina (g/dL)	4	13	9.40	1.94
Plaquetas (miles/uL)	7,000	65,800	161,116	145,68
Leucocitos (10 ³ /uL)	550	37,640	12,272	8,092
Linfocitos (10 ³ /uL)	110	16,140	3,908	3,197
Neutrófilos (10 ³ /uL)	380	30,607	6,898	5,683
Glucosa(mg/dL)	45	180	89.72	28.95
Urea (mg/dL)	0	180	38.81	36.155
Creatinina (mg/dL)	0	4	0.72	.556
ALT (U/L)	15	7,267	293.60	927.63
AST (U/L)	30	9,797	432.60	1,257.57
GGT(U/L)	42	2,486	382.82	430.36
FA (U/L)	117	2,965	621.20	546.94
BT (mg/dL)	6	40	17.92	1.57
BD (mg/dL)	4	56	16.07	8.5
BI (mg/dL)	1	7	2.71	1.3
Albumina (gr/dl)	1	4	2.27	.526
TP (seg)	14	71	22.85	10.44
TTP (seg)	1	4	2.27	.526
INR	2	6	2.04	.632
Amonio (mmol/L)	0	328	99.65	71.95
Lactato (mg/L)	1	8	1.97	1.22

Tabla no. 6: Área bajo la curva (AUC) e intervalo de confianza (IC), aplicadas en escalas pronosticas utilizadas en ACLF y su comportamiento a diferente temporalidad. (n=60).

ESCALA	INGRESO			28 DIAS			90 DIAS		
	AUC	IC	P	AUC	IC	P	AUC	IC	P
CLIF C ACLF	.758	.630-.885	.002	.749	.613-.884	.003	.663	.527-838	.032
PELD/MELD	.721	.564-.878	.009	.527	.381-.673	.751	.505	.350-.660	.953
CHILD PUGH	.746	.610-.881	.004	.526	.378-.673	.763	.498	.347-649	.980
AARC	.627	.457-798	.135	.511	.357-665	.900	.439	.277-601	.472

Tabla no. 7: Prueba T para muestras independientes, aplicadas en escalas pronosticas utilizadas en ACLF de acuerdo a estado y temporalidad. (n=60). P <0.05 (significativa)

Escala	Vivos (n ±DE)	Finados (n ±DE)	P
MELD/PELD			
Ingreso	16.5 ± 8.3	22.3 ± 8.6	.02
7 días	19.7 ± 7.4	23.7 ± 9.9	.13
28 días	22 ± 4.7	23 ± 12.2	.74
90 días	31 ± 49.3	18.8 ± 14.6	.14
CHILD-PUGH			
Ingreso	8.6 ± 2	10.6 ± 2.1	.002
7 días	10.2 ± 1.8	11.3 ± 1.7	.03
28 días	11.5 ± 1.2	10.8 ± 3.8	.51
90 días	10 ± 5.1	8.7 ± 6.1	.49
AARC			
Ingreso	6.13 ± 2	6.4 ± 1.5	.54
7 días	6.75 ± 1.2	7.55 ± 2	.15
28 días	7.9 ± 1.7	7.8 ± 3.3	.87
90 días	7.31 ± 4	6.1 ± 4.4	.35
CLIF ACLF			
Ingreso	74 ± 4.3	79.2 ± 6.1	.003
28 días	94.75 ± 7.6	97.7 ± 4.5	.068
90 días	98.5 ± 3.8	99.32 ± 1.7	.14
TOTAL	16	44	

Tabla no. 8: Evaluación de paraclínicos tomados al diagnóstico de ACLF, según estadio final.

VARIABLE	VIVO		FINADO		P*
	Media	n \pm DE	Media	\pm DE	
Hemoglobina (g/dL)	33.47	502	22.82	1268	.365
Plaquetas (miles/uL)	32.66	65,800	29.72	1307.50	.564
Leucocitos (10^3 /uL)	24.84	397.50	3256	1307.50	.130
Linfocitos (10^3 /uL)	110	16,140	3,908	3,197	.098
Neutrófilos (10^3 /uL)	24.31	389	32.56	1432.50	.098
Glucosa(mg/dL)	34.84	557.50	28.92	1272.50	.245
Urea (mg/dL)	32.25	516	28.86	1314	.640
Creatinina (mg/dL)	28.13	459	31.36	1380	.552
ALT (U/L)	27.28	436.50	31.67	1393	.389
AST (U/L)	26.97	431.50	31.78	1398	.345
GGT(U/L)	42	2,486	382.82	430.36	.713
FA (U/L)	31.53	504	30.13	1325	.783
BT (mg/dL)	27.19	435	31.70	11395	.375
BD (mg/dL)	28.09	449.50	31.38	380	.519
BI (mg/dL)	25.47	432.50	31.97	1406	.272
Albumina (gr/dl)	31.81	557	28.93	1273	.245
TP (seg)	25.06	401	32.48	1482	.145
TTP (seg)	23	1462	33.23	1455	.044
INR	23.44	375	22.07	1455	.058
Amonio (mmol/L)	16	27.06	31.75	1397	.065
Lactato (mg/L)	27.28	436.50	31.67	11393.50	.358

* Prueba de U de Mann Whitney.

Gráfico no. 2: Área bajo la curva (AUC). Escalas pronósticas en falla hepática aguda sobre crónica (PELD/MELD – Child Pugh – AARC y CLIF cACLF) del diagnóstico. (Ingreso)

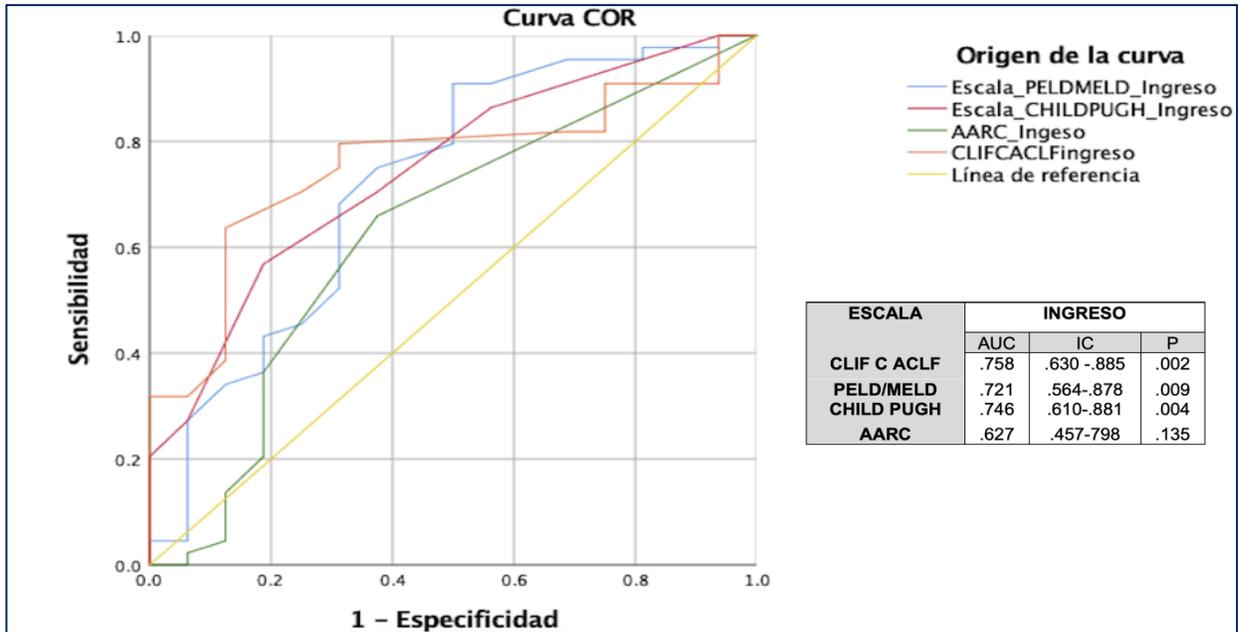


Gráfico no. 3: Área bajo la curva (AUC). Escalas pronósticas en falla hepática aguda sobre crónica (PELD/MELD – Child Pugh – AARC y CLIF cACLF) a los 28 días del diagnóstico.

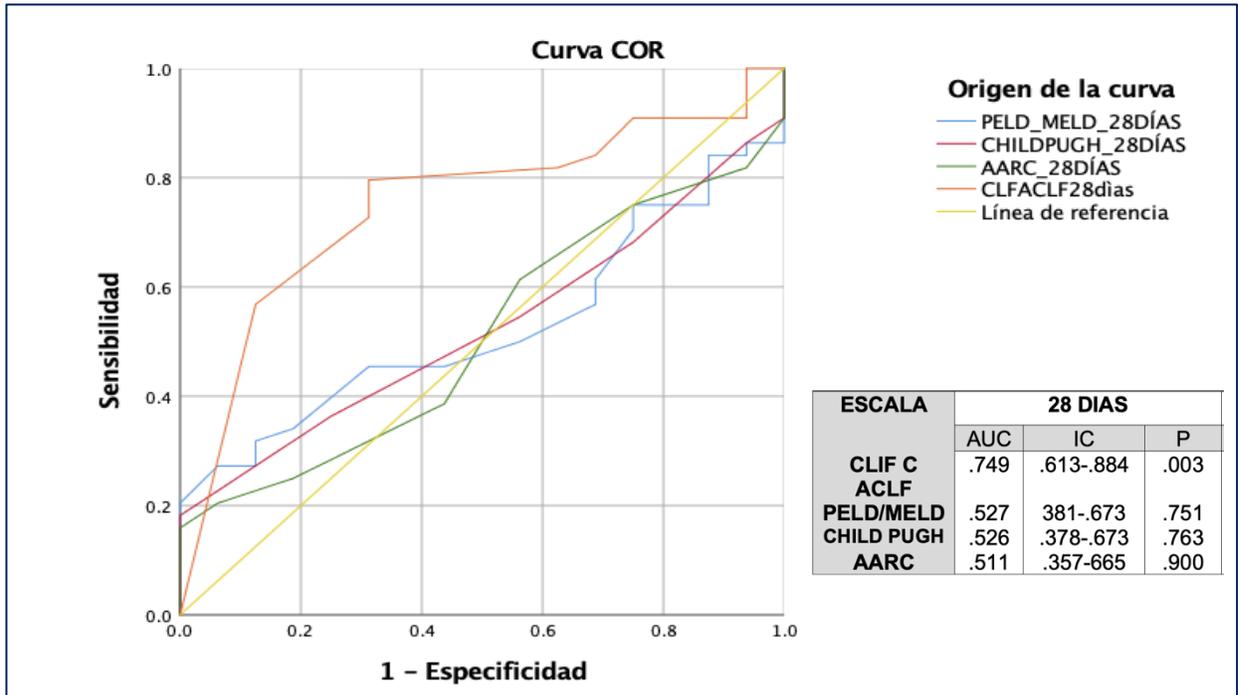


Gráfico no. 4: Área bajo la curva (AUC). Escalas pronósticas en falla hepática aguda sobre crónica (PELD/MELD – Child Pugh – AARC y CLIF cACLF) a los 90 días del diagnóstico.

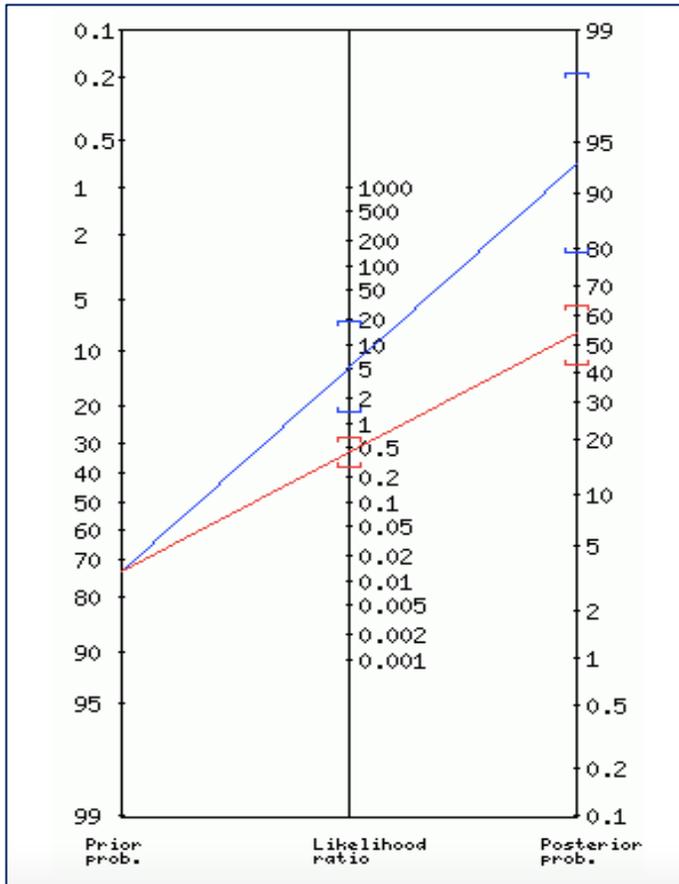
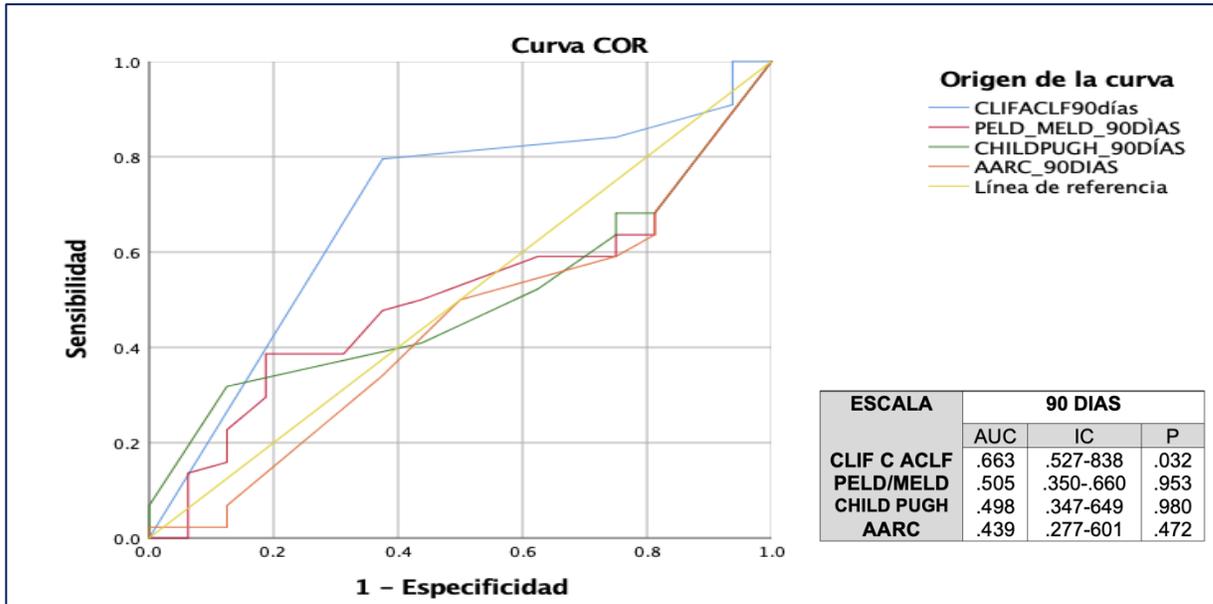
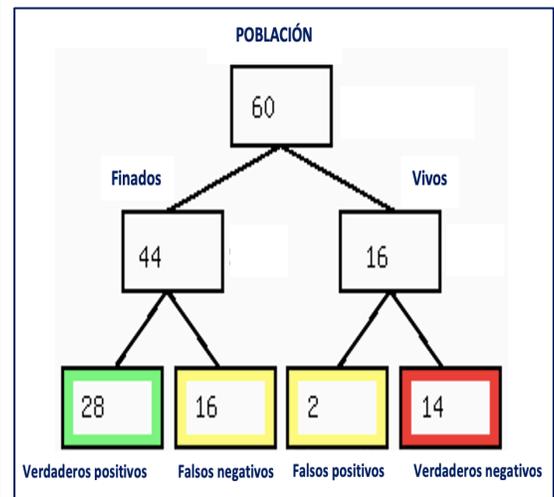


Gráfico no. 5 y 6 Prueba de significancia estadística.



-- **POSITIVOS:** Razón de verosimilitud: 5.09. Intervalo de confianza: 95%

-- **NEGATIVOS:** Razón de verosimilitud: 0.42. Intervalo de confianza: 95%

XIII. ANALISIS DE RESULTADOS

Se trata de un estudio de corte, realizado en UMAE pediatría, el cual al ser un hospital de referencia atiende un flujo importante de pacientes con afecciones hepáticas y cuyas complicaciones son un motivo frecuente de hospitalización. En nuestro medio, la cirrosis como estadio final la enfermedad, se reporta con una incidencia de 26 casos al año.

Para nuestro estudio, se extrajeron en base a registros clínicos un total de 95 casos reportados con hepatopatía crónica. El tiempo de evaluación fue retrospectivo, con un seguimiento de 5 años (marzo del 2018 a febrero del 2022), los cuales se recopilaban prospectivamente (mayo a noviembre del 2022).

En base a criterios de selección, del total de casos (n 95), consideramos excluir los considerados como enfermedad hepática compensada (n18), en los cuales la función de síntesis se encuentra conservada, con ausencia de complicaciones secundarias (ascitis, hipertensión portal). Durante el seguimiento decidimos eliminar los que contaran con datos incompletos e inconsistentes (n8) y los de enfermedad hepática descompensada (n9), ya que si bien desarrollan complicaciones como consecuencia de la progresión de la enfermedad, no hay afección extrahepática. Ante lo anterior, los casos considerados como ACLF (descompensación hepática aguda duplicada con insuficiencia orgánica), fue considerada nuestra población de estudio (n60).

En base a nuestra corte inicial (n95), pudimos observar que la mayoría de los pacientes con hepatopatía crónica desarrollaron ACLF en un 63%, con una mediana de tiempo del diagnóstico de base al desarrollo de la entidad de 38 meses.

La atresia de vías biliares se consideró como el diagnóstico más común (80%), lo cual pudiera explicarse al ser la principal causa de afección hepática en menores de 2 años. En cuanto a la portoenteroanastomosis, aquellos casos que no contaban con derivación tipo Kasai (n27), fueron los de peor pronóstico, lo cual se podría explicar ya que está descrito un mayor riesgo de progresión a cirrosis hepática (40-

90% durante el primer año). Siguiendo en frecuencia la HAI tipo 1 se presentó en un 10%. Si bien esto difiere de lo publicado por Seema Alam MD y cols (2021) en donde la enfermedad de Wilson y la HAI son las principales patologías en un 42% y 32% respectivamente, debemos considerar que la edad media de su población fue de 9,35 (\pm 4,39) año, mientras que en nuestro estudio el 81% de casos fueron lactantes.

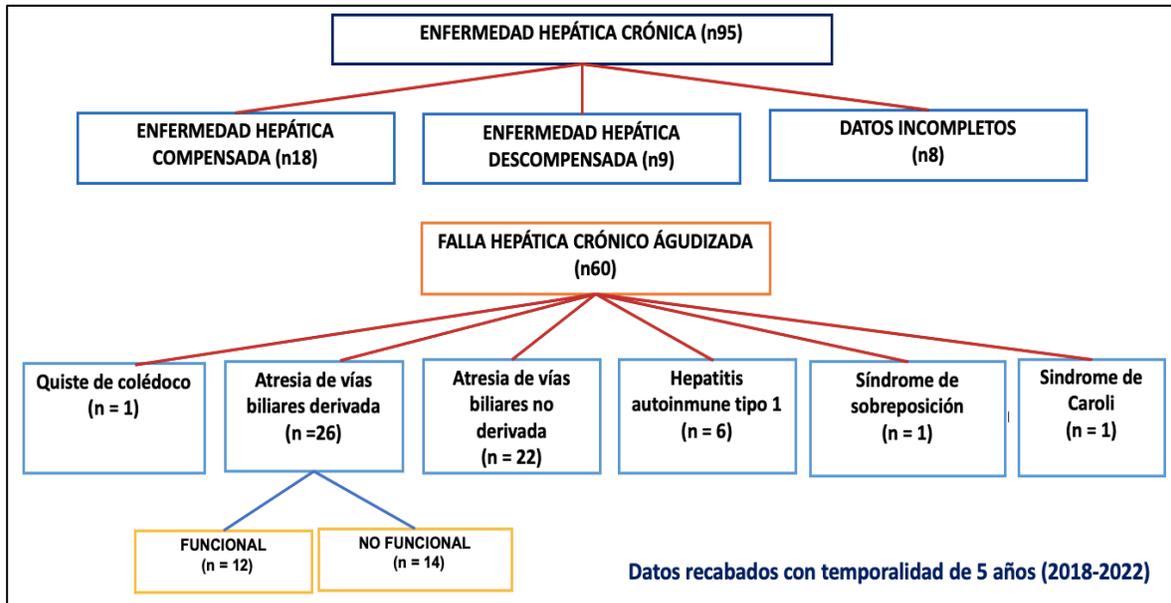


Figura no.1: Distribución de casos por frecuencia de pacientes con diagnóstico de hepatopatía crónica . (n=95) y falla hepática aguda sobre crónica (ACLF) de acuerdo a género y grupo etario. (n=60). Datos recabados con temporalidad de 5 años.

En relación a la descompensación, la mayoría de los casos se presentaron como ACLF grado II en el 35.3% (n21), con una mortalidad de 41%, en donde las infecciones agudas fueron los factores precipitantes más comunes, provocados en su mayoría, por eventos de colangitis aguda (57.4%); este dato coincide con los hallazgos de laboratorio, cuyo comportamiento bioquímico reporta datos indirectos de infección como leucocitosis (media 12,272) y neutrofilia (media 6,898), además de predominar la colestasis obstructiva, con afección del patrón de síntesis hepática, esto consecuencia de la progresión de la enfermedad. Tomando en cuenta lo publicado por Anna M. Banc y cols (2020), los datos reportados fueron

similares en donde la colangitis clínica aguda (33%), seguida de la ascitis refractaria (32%) fueron los principales hallazgos.

De acuerdo a estos hallazgos, en lo que respecta a nuestros resultados, si bien a pesar de que se logró identificar clínicamente un foco de infección, no se administró antimicrobianos de manera dirigida en base a antibiograma en el 42% de las infecciones documentadas, lo que pudo repercutir en mecanismos de resistencia y susceptibilidad microbiana.

En segundo lugar, fueron los cuadros de hemorragia gastrointestinal los reportados con mayor frecuencia, esto como consecuencia de la progresión de la hipertensión portal, presentándose en un 80.9% de los casos.

En cuanto al comportamiento bioquímico, mediante la prueba de Mann Whitney se realizó una comparación estadística de variables dependientes, en la cual se observó que el TP e INR, (valoran la función de síntesis hepática) y con esto la coagulopatía, fueron estadísticamente significativos para predecir mortalidad.

En lo relacionado al pronóstico, está descrito que la puntuación CLIF-C ACLF proporciona una alternativa fiable y mejor a otros sistemas de puntuación de pronóstico para pacientes con falla hepática aguda sobre crónica; lo cual, de acuerdo al análisis estadístico de nuestro estudio, se concluyó que la puntuación CLIF-C ACLF, en comparación con todas las demás puntuaciones, predijo con mayor precisión la mortalidad a los 28 días con un AUC de 0.758 (PELD, MELD .721) (Child Pugh .746), (AARC.621) e incluso a los 90 días describiendo AUC de 0.663 (PELD, MELD .505) (Child Pugh .598), (ARC .357).

Podemos concluir como punto de corte en PCLIF-C ACLF ≥ 77.5 se identificaron pacientes con aumento en la mortalidad en los cortes de 28 y 90 días.

XIV. CONCLUSIONES

Al evaluar el pronóstico en pacientes con ACLF, debe tenerse en cuenta de que se trata de un síndrome con comportamiento variable, rápidamente progresivo y que conlleva a una elevada mortalidad. En este contexto, el sistema de puntuación ideal debe reflejar la naturaleza dinámica de la enfermedad, afección orgánica y capacidad de respuesta al tratamiento médico, escala que que hasta hoy en día, no existe en pediatría.

A través de nuestro estudio, describimos un punto de corte de PCLIF-C-ACLF ≥ 77.5 como valor predictivo positivo que aumenta el pronóstico de mortalidad en nuestros casos estudiados. Siendo un predictor significativo, accesible y aplicable a nuestra población en enfermos críticos con cirrosis hepática y ACLF, por lo que recomendamos utilizar de manera rutinaria PCLIF-C-ACLF en pacientes que cumplan con los criterios diagnósticos de acuerdo a pCLIF SOFA al ingreso para evaluar riesgo, así como en los demás cortes de tiempos establecidos.

Sugerimos ampliar la muestra del estudio con fines de mejorar capacidad predictiva y evaluar comportamiento a diferente temporalidad.

XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Perdigoto DN, Figueiredo P, Tomé L. The Role of the CLIF-C OF and the 2016 MELD in Prognosis of Cirrhosis with and without Acute-on-Chronic Liver Failure. *Ann Hepatol* [Internet]. 2019;18(1):48–57. Available from: <http://dx.doi.org/10.5604/01.3001.0012.7862>
2. Pina DI, Cantón OS. Hepatopatía aguda.
3. Gustot T, Fernandez J, Garcia E, Morando F, Caraceni P, Alessandria C, et al. Clinical Course of Acute-on-Chronic Liver Failure Syndrome and Effects on Prognosis. 2015;243–52.
4. Calder JF, Ch A. Complicaciones de la cirrosis hepática en pediatría.
5. P GM. Falla hepática aguda sobre crónica (ACLF) ¿ qué es , que sabemos y hacia dónde vamos ? 2018;29:16–20.
6. Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, et al. Acute-on-Chronic Liver Failure Is a Distinct Syndrome That Develops in Patients With Acute Decompensation of Cirrhosis. *YGAST* [Internet]. 2013;144(7):1426-1437.e9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2013.02.042>
7. Magallán AR, Said H, Romero V, Altamirano JT. Etiología y complicaciones de la cirrosis hepática en el Hospital Juárez de México. 2008;75(4):257–63.
8. Albacete D. CIRROSIS I.VFA.VTJL, AGUDA. FAAfILIAR 301. :301–8.
9. Hadzic N, Mclin A, Molleston JP, Neimark E, Mack CL, Ng VL, et al. Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants : Joint Recommendations of the North American. 2017;64(1):154–68.
10. Kuo C, Huang C, Chang C, Chen P, Chen B, Chen W, et al. Comparing CLIF-C ACLF , CLIF-C ACLF lactate , and CLIF-C ACLF-D Prognostic Scores in Acute-on-Chronic Liver Failure Patients by a Single-Center ICU Experience. 2021;
11. Godfrey E, Desai M, Lam F, Goss J, Rana A, Miloh T. Higher waitlist mortality in pediatric acute-on-chronic liver failure in the UNOS database. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2021;72(1):80–7.
12. Engelmann C, Thomsen KL, Zakeri N, Sheikh M, Agarwal B, Jalan R, et al. Validation of CLIF-C ACLF score to define a threshold for futility of intensive

- care support for patients with acute-on-chronic liver failure. 2018;1–8.
13. Maipang K, Potranun P, Chainuvati S, Nimanong S. Validation of the prognostic models in acute- on-chronic liver failure precipitated by hepatic and extrahepatic insults. 2019;1–16.
 14. Islek A, Tunggor G. Acute-on-chronic liver failure in children. 2021;13(10):1289–98.
 15. Matloff RG. The Kidney in Pediatric Liver Disease. 2015;17(9):1–9.
 16. Jalan R, Pavesi M, Saliba F, Amorós A, Fernandez J, Holland-fischer P, et al. The CLIF Consortium Acute Decompensation score (CLIF-C ADs) for prognosis of hospitalised cirrhotic patients without acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* [Internet]. 2015;xxx:1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.11.012>
 17. Mataya LA, Srinivasan V, Rand EB, Alcamo AM. Multiple organ involvement and ICU considerations for the care of acute liver failure (ALF) and acute on chronic liver failure (ACLF) in children. 2021;10(10):2749–62.
 18. Banc-husu AM, Neighbors ĀK, Rychlik K, Mohammad ĀS, Harris ZL, Alonso ĀEM. Admission Characteristics Identify Risk of Pediatric Acute-on-Chronic Liver Failure. 2020;70(6):783–8.
 19. Guerra VP, Cardona LR, Mauricio O, Grajales Y, David J, Rivera V, et al. Falla hepática aguda sobre crónica Acute-On-Chronic Liver Failure. 2016;(1).
 20. Sofa C. Validation of prognostic scores to predict short-term mortality in patients with HBV-related acute-on-chronic liver failure. 2017;0(April):1–6.
 21. Prevalence LU. Pediatric Acute-on-Chronic Liver Failure in a Specialized and Predictive Factors. 2016;63(4):400–5.
 22. Jennings RW, Manfredi MA. Commentary on "break the rule of three: Critical thoughts from a tertiary care experience with bougie dilators. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2021;72(1):E29.
 23. Hernaez R, Solà E, Moreau R, Ginès P. Acute-on-chronic liver failure : an update. 2017;1–13.
 24. Arroyo V, Moreau R, Jalan R, Ginès P, Unit L, Clinic H, et al. Review Acute-on-chronic liver failure : A new syndrome that will re-classify cirrhosis. *J*

- Hepatol [Internet]. 2015;62(1):S131–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.11.045>
25. Kieboom JK, Verkade HJ, Burgerhof JG, Bierens JJ, Van Rheeën PF, Kneyber MC, et al. Outcome after resuscitation beyond 30 minutes in drowned children with cardiac arrest and hypothermia: Dutch nationwide retrospective cohort study. *BMJ*. 2015;350.
 26. Aiello FI, Bajo M, Marti F, Musso CG, Aiello FI, Bajo M, et al. How to evaluate renal function in stable cirrhotic patients How to evaluate renal function in stable cirrhotic patients. *Postgrad Med [Internet]*. 2017;129(8):866–71. Available from: <https://doi.org/10.1080/00325481.2017.1365569>
 27. Angeli P, Garcia-tSao G, Nadim MK, Parikh CR. News in pathophysiology , definition and classification of hepatorenal syndrome : A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document q. *J Hepatol [Internet]*. 2019;71(4):811–22. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.07.002>
 28. Fern A, Universitario H, Sof R, General H, Gregorio U. Daño renal agudo. 2014;(1).
 29. Deep A, Saxena R, Jose B. Acute kidney injury in children with chronic liver disease. 2019;45–59.
 30. Chi A, Chan Y, Tat S. Criteria for liver transplantation in ACLF and outcome. 2014;10–4.
 31. Leão GS, Lunardi FL, Picon R V, Tovo C V, Mattos AA De, Mattos ÂZ De. Annals of Hepatology Acute-on-chronic liver failure : A comparison of three different diagnostic criteria. *Ann Hepatol [Internet]*. 2019;18(2):373–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2019.01.001>
 32. Escala ACLF CLIS SOFA.pdf.
 33. Picon RV, Bertol FS, Tovo CV, Mattos ÂZ De, Picon RV, Bertol FS, et al. Chronic liver failure-consortium acute-on-chronic liver failure and acute decompensation scores predict mortality in Brazilian cirrhotic patients. 2017;23(28):5237–45.
 34. Xiang X, Feng D, Hwang S, Ren T, Wang X, Trojnar E, et al. Interleukin-22

- ameliorates acute-on-chronic liver failure by reprogramming of impaired regeneration pathways in mice. *J Hepatol* [Internet]. 2019; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.11.013>
35. Portosystemic TI, Sturm L, Schultheiß M, Kaeser R, Chang J, Jansen C, et al. Prognostic Value of the CLIF-C AD Score in Patients With Implantation of. 2021;5(4):650–60.
 36. Mahmud N, Goldberg DS, Hubbard RA, Kaplan DE, Taddei TH. Risk prediction scores for acute on chronic liver failure development and mortality. 2020;(December 2019):1159–67.
 37. Barosa R, Roque-ramos L, Patita M, Nunes G, Fonseca J. CLIF-C ACLF score is a better mortality predictor than MELD , MELD-Na and CTP in patients with acute on chronic liver failure admitted to the ward. 2017;109(6):399–405.
 38. Reynolds SL. P e d i a t r i c T h o r a c i c Tra u m a Recognition and Management Pediatric Thoracic trauma Chest Child. *Emerg Med Clin NA* [Internet]. 2017; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.emc.2017.12.013>
 39. Pham YH. L i v e r Tr a n s p l a n t a t i o n i n C h i l d r e n. *Clin Liver Dis* [Internet]. 2018;22(4):807–21. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cld.2018.06.004>
 40. Verma, N., Choudhury, A., Singh. APASL ACLF Research Consortium (AARC) for APASL ACLF working Party (2022). Model Precisely Predicts Outcomes in Acute-on-Chronic Liver Failure Patients. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 10.1111/liv.15361. Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/liv.15361>
 41. Choudhury, A., Jindal, A., Maiwall, R., Sharma. APASL ACLF Working Party (2017). Liver failure determines the outcome in patients of acute-on-chronic liver failure (ACLF): comparison of APASL ACLF research consortium (AARC) and CLIF-SOFA models. *Hepatology international*, 11(5), 461–471. <https://doi.org/10.1007/s12072-017-9816-z>

XIi. ANEXOS

A) HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS



HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN



PARTE 1) VALORACIÓN INICIAL: DEMOGRÁFICA / CLÍNICA / BIOQUÍMICA

Número de ficha				Fecha de llenado									
1.- FICHA DE IDENTIFICACIÓN													
Identificación		Edad		Sexo		Fem _____ Masc _____							
Fecha de ingreso		Días EIH		Motivo alta		Mejoría _____ Máximo beneficio ____ Defunción _____							
2.- DATOS AL INGRESO HOSPITALARIO													
Diagnóstico de base		Fecha de diagnóstico		Diagnóstico histológico									
Lista trasplante hepático		Comorbido agregado		SI _____ NO _____ NO APLICA _____									
2.2.- VALORACIÓN ESTADO NUTRICIO													
Peso /Talla		IMC		CMB									
Percentiles		Diagnóstico nutricional											
2.3.- MOTIVO DE INGRESO HOSPITALARIO													
Ascitis		Grado de ascitis		Conducta		Tx médico: SI ___ NO ___ ■ Cual _____ Paracentesis: SI ___ NO ___ ■ Cuantas _____							
Encefalopatía hepática		Grado de encefalopatía		Conducta		Niveles Amonio: _____ Tx médico: SI ___ NO ___ ■ Cual _____							
Infección		Foco de infección		Conducta		Aislamiento: _____ ABO: _____ Cambio ABO: _____							
Sangrado variceal		Anemizante		Conducta		SI ___ NO ___ Tx Médico: _____ Endoscopia: _____ Procedimiento end: _____ Dx end _____							
Otra causa		Especifique		Conducta									
3.- VALORACIÓN INICIAL													
T/A _____ PAM _____ TEMP _____		FC _____ FR _____ SaO2 _____		Escala Coma Glasgow _____		Especifique: _____ Uso de oxígeno _____ Especifique: _____ Protección vía aérea _____ Especifique: _____ Apoyo vasopresor _____ Especifique: _____							
3.2.- PARACLINICOS													
DESTINO FINAL HOSPITAL _____ TERAPIA _____ DOMICILIO _____		BH HB _____ PLAQ _____ LT _____ NT _____ LINFOS _____		QS/ES Glu _____ Urea _____ Creat _____ ES _____		PFH ALT _____ AST _____ GGT _____ FA _____ BT ___ BD ___ BI ___		GASOMETRÍA SI ___ NO ___ Diagnóstico gasométrico _____		COAGULOPATIA TP _____ INR _____ TTP _____ Fibrinógeno ____ DD _____		OTROS Amonio ____ Lactato ____ Alb ____ Kirby ____	

PARTE 2) APLICACIÓN DE ESCALAS DIAGNÓSTICAS Y PRONÓSTICAS ACLF

1.- ESCALA DIAGNÓSTICA FALLA HEPÁTICA ÁGUDA SOBRE CRÓNICA CLASIFICACIÓN pCLIF- ACLF

ACLF O NO ACLF	TIPO Y NUMERO DE ÓRGANOS AFECTADOS	MORTALIDAD A LOS 28 DÍAS
No ACLF	a) Sin falla de órgano b) Falla 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 I	a) Falla renal b) Falla 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 y creatinina 1.5-1.9 mg/dL	18%
ACLF grado II	a) Falla de 2 órganos	41%
ACLF grado III	a) Falla de 3 órganos	91%

2.- ESCALAS PRONÓSTICAS ACLF

CLASIFICACIÓN	INGRESO	48 HRS	7MO DÍA	28 DÍAS	90 DÍAS
■ CHILD PUGH					
PUNTAJE					
TRADUCCIÓN					
■ MELD/PELD					
PUNTAJE					
TRADUCCIÓN					
■ PCLIF-SOFA					
PUNTAJE					
TRADUCCIÓN					
■ CLIF C ACFL					
PUNTAJE					
TRADUCCIÓN					

3.- TIEMPO DE HOSPITALIZACIÓN

≤1 semana	7-14 días	15-30 días	1-2 meses	2-3 meses	≥3 meses

4.- ESTADO ACTUAL

CONDICIONES CLÍNICAS	VIVO ■ Estado de salud _____	FINADO ■ Causa defunción _____	DESCONOCE ■ Especifique ____

COMENTARIOS AGREGADOS

B) CLASIFICACIONES Y ESTADIFICACIONES UTILIZADAS

- **Anexo 2) Escala EASL-CLIF.** Criterios de estadificación para falla hepática aguda sobre crónica.

ACLF O NO ACLF	TIPO Y NUMERO DE ÓRGANOS AFECTADOS	MORTALIDAD A LOS 28 DÍAS
No ACLF	a) Sin falla de órgano b) Falla 1 órgano (hígado, coagulación, circulatorio), con creatinina \leq 1.5 mg/dL y ausencia de encefalopatía c) Encefalopatía y creatinina \leq 1.5 mg/dL	\leq 5%
ACLF grado I	a) Falla renal b) Falla 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 y creatinina 1.5-1.9 mg/dL	18%
ACLF grado II	a) Falla de 2 órganos	41%
ACLF grado III	a) Falla de 3 órganos	91%

ACLF: Falla hepática aguda sobre crónica

*** Calculadora online: <https://www.efclif.com/scientific-activity/score-calculators/clif-c-aclf>

- **Anexo 3) Escala CLIF-SOFA.** Criterios de estadificación de falla orgánica en cirrosis hepática. El puntaje se incrementa a medida que aumenta la discapacidad del órgano/sistema

ÓRGANO/ SISTEMA	0	1	2	3	4
Hígado (bilirrubina mg/Dl)	\leq 1.2	\geq 1.2 a \leq 2.0	\geq 1.2 a \leq 2.0	\geq 6 a \leq 12	\geq 12
Riñón (creatinina mg/dL)	\leq 1.2	\geq 1.2 a \leq 2.0	\geq 2.0 a \leq 3.5	\geq 3.5 a \leq 5.0	\geq 5.0
			Uso de terapia de reemplazo renal		
Cerebro	No EH	I	II	III	IV
Coagulación (INR)	\geq 1.1	\geq 1.1 a \leq 1.25	\geq 1.25 a \leq 1.5	\geq 1.5 a \leq 2.5	\geq 1.5 o plaquetas \leq 20 mil
Circulación (Presión arterial media, mmHg)	\geq 70	\leq 70	Dopamina \leq 5 o dobutamina o terlipresina	Dopamina \geq 5 o E \leq 0.1 o NE \leq 0.1	Dopamina \geq 15 o E \geq 0.1 o NE \geq 0.1
PULMONAR					
PaO₂/FiO₂	\geq 400	\geq 300 a \leq 400	\geq 200 a \leq 300	\geq 100 a \leq 200	\leq 100
SaO₂/FiO₂	\geq 512	\geq 357 a \leq 512	\geq 214 a \leq 357	\geq 89 a \leq 214	\leq 89

FiO₂: fracción de oxígeno inspirado; INR; cociente internacional normalizado; PAM: presión arterial media; PaO₂: presión parcial de oxígeno arterial; SpO₂ saturación de oxígeno; TSR: terapia de sustitución renal.

*** Calculadora online: <https://www.efclif.com/scientific-activity/score-calculators/clif-c-aclf>

- **Anexo 4) Escala pCLIF-SOFA:** Criterios de estadificación de falla orgánica en cirrosis hepática modificado para pediatría. El puntaje se incrementa a medida que aumenta la discapacidad del órgano/sistema

ÓRGANO/ SISTEMA	0	1	2	3	4
Hígado (bilirrubina mg/dl)	≤ 1.2	≥1.2 a ≤ 2.0	≥1.2 a ≤ 6.0	≥6 a ≤ 12	≥12
Riñón (creatinina mg/dL)	≤ 1.5 Normal para la edad	≥1.5 a ≤ 2.0 Sobre valor normal para la edad	≥ 2.0 a ≤ 3.0 Sobre valor normal para la edad	≥3.0 Sobre valor normal para la edad	Necesidad de TSR
Cerebro	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
Circulación (Presión arterial sistólica, mmHg)	Normal para la edad	P≤ 5 para la edad	NE ≤ 0.5 µg/kg/min	NE ≥ 0.5 µg/kg/min	NE ≥ 0.5 µg/kg/min y 2do inotrópico
PULMONAR					
PaO ₂ /FiO ₂	≥ 400	≥300 a ≤ 400	≥200 a ≤ 300	≥100 a ≤ 200	≤ 100

FiO₂: fracción de oxígeno inspirado; INR: cociente internacional normalizado; NE: norepinefrina; PAM: presión arterial media; PaO₂: presión parcial de oxígeno arterial; TSR: terapia de sustitución renal.

*** Calculadora online: <https://www.efclif.com/scientific-activity/score-calculators/clif-c-aclf>

- **Anexo 5) Clasificación Child-Pugh:** La clasificación modificada Child-Pugh de severidad de enfermedad hepática se realiza de acuerdo al grado de ascitis, las concentraciones plasmáticas de bilirrubina y albúmina, el tiempo de protrombina, y el grado de encefalopatía.

PARÁMETROS	PUNTOS ASIGNADOS		
	1	2	3
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada
Bilirrubina (mg/100 ml)	≤2	2-3	≥3
Albumina (g/dL)	≥3.5	2.8-3.5	≤2.8
Tiempo de protombina (seg)	≥60	40-60	≤40
INR	≤1.7	1.8-2.3	≥2.4
Encefalopatía	No	Grado I y II	Grado III y IV

INR: cociente internacional normalizado

Una puntuación total de 5-6 es considerada grado A (enfermedad bien compensada); 7-9 es grado B (compromiso funcional significativo); y 10-15 es grado C (enfermedad descompensada). Estos grados se correlacionan con una sobrevida del paciente al año y a los 2 años.

*** Calculadora online: <https://www.rccc.eu/calculadoras/CHILD.html>

GRADO	PORCENTAJE SOBREVIDA		
	Puntos	Sobrevida a 1 año	Sobrevida 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%

- **Anexo 6) Escala MELD:** Sistema de calificación empleado en enfermedades terminales del hígado. Utilizado en niños de 12 a 17 años de edad. El MELD se calcula a partir de unos parámetros de laboratorio: Bilirrubina sérica, INR de la protrombina, creatinina sérica.

Formula: MELD = 0,957 Loge creatinina (mg/dl) + 0,378 Loge bilirrubina (mg/dl) + 1,120 Loge INR + 0,643

El resultado se multiplica por 10 y se redondea al número entero más cercano.

Trasplante hepático en MELD > 33 // MELD < 9 mortalidad 1.9 %, MELD > 40 mortalidad 71.3%

MELD: Puntuación del modelo para enfermedad hepática en etapa terminal

*** Calculadora online: <https://www.msmanuals.com/medical-calculators/PELD-es.htm>

- **Anexo 7) Escala PELD:** Sistema de calificación empleado en enfermedades terminales del hígado. Utilizada en niños menores de 12 años de edad. El PELD prescinde de la creatinina, y utiliza la albúmina y el retraso de crecimiento del niño: Bilirrubina sérica, INR, albúmina sérica. Retraso de crecimiento y edad menor de 1 año. El término **Crecimiento** en la ecuación se establece en 0.667 cuando la estatura y el peso del sujeto es inferior a 2 desviaciones estándar por debajo de los valores medios para esa edad. Por tanto, la presencia de fallo de crecimiento aporta casi 7 puntos a la puntuación **PELD**. El término **factor de edad en el listado** se establecerá en 0.436 si el sujeto tiene menos de 1 año, o si el sujeto tiene menos de 2 años Y se le incluyó en el listado antes de tener 1 año.

Formula: Valor PELD = 0,480 × Loge bilirrubina (mg/dl) + 1,857 Loge INR – 0,687 Loge albúmina (g/d) + 0,436 (< 1 año*) + 0,667 (retraso crecimiento)**

El resultado se multiplica por 10 y se redondea al número entero más cercano.

PELD: Puntuación de enfermedad hepática en etapa terminal pediátrica

*** Calculadora online: <https://www.msmanuals.com/medical-calculators/PELD-es.htm>

- **Anexo 8) Escala PCLIF-C ACLF:** esta puntuación final varía de 0 a 100.10. Puntuación específica del hígado para predecir el pronóstico en pacientes con ACLF. Para construirla se toma en cuenta el sistema de estadificación para falla orgánica en pacientes con cirrosis hepática (CLIF-SOFA), con otras dos variables como predictores de mortalidad: la edad y el recuento de glóbulos blancos transformados logarítmicamente

Formula: $CLIF-C\ ACLFs = 10 \times (0,33 \times CLIF-C\ OFs + 0,04 \times edad + 0,63 \times \ln(\text{recuento de leucocitos}) - 2)$

Puede usarse para predecir la mortalidad a 1, 3, 6 y 12 meses.

CLIF C-ACLF: Escala del Consorcio de Insuficiencia Hepática Crónica para falla hepática aguda sobre crónica

*** Calculadora online: <https://www.efclif.com/scientific-activity/score-calculators/clif-c-aclf>

- Anexo 9) Sistema AARC. (Consortio de investigación APASL ACLF). Puntuación de la Asociación Asiática del Pacífico para el Estudio de la Insuficiencia Hepática Aguda sobre Crónica del Hígado. Criterios de estadificación para falla hepática aguda sobre crónica y determinar mortalidad a los 28 días.

Puntos	Bilirrubina total (mg/dl)	Grado EH	INR	Lactato (mmol/L)	Creatinina (mg/dl)
1	≤15	0	≤1.8	≤1.5	≤0.7
2	15-25	I-II	1.8-2.5	1.5-2.5	0.7-1.5
3	≥25	III-IV	≥2.5	≥2.5	1.5

INR: Cociente internacional normalizado EH: Encefalopatía hepática

Criterios de estadificación para falla hepática aguda sobre crónica y determinar mortalidad a los 28 días. Grado I: 5–7 puntos; Grado II: 8–10 puntos; Grado III: 11-15 puntos. Mortalidad a 28 días de 12,7, 44,5 y 85,9% respectivamente.

- Anexo 10) Clasificación de ascitis según el grado

GRADO	CARACTERISTICAS CLÍNICAS DE ASCITIS	MANEJO RECOMENDADO
Grado I	Ascitis leve. Sólo detectable por ultrasonido	Sin tratamiento
Grado II	Ascitis moderada evidente por distensión moderada y simétrica del abdomen.	Restricción de sodio en la dieta y uso de diuréticos
Grado III	Ascitis a tensión que causa restricción y compromiso respiratorio	Restricción de sodio en la dieta, uso de diuréticos más paracentesis

- Anexo 11) Criterios de West Haven y descripción clínica para encefalopatía hepática

NIÑOS MENORES DE 4 AÑOS DE EDAD					
GRADO	CLÍNICA	ESTADO MENTAL	REFLEJOS	SIGNOS NEUROLÓGICOS	CAMBIOS EGG
Grado I y II	Asintomático	Llanto inconsolable, sueño, inversión del sueño, falta de atención	No confiable, normal o hiperreflejo	Difícil de probar. Las respuestas pueden retrasarse y acortar la capacidad de atención	Enletecimiento normal o leve
Grado III	Sintomático	Somnolencia, estupor, combatividad	No confiable, puede ser disminuido, ausente o aumentado	Disminución en la respuesta a estímulos externos	Alteraciones leves o moderadas, con anomalías en la desaceleración
Grado IV	Sintomático	Comatoso, despierta con estímulos dolorosos o ausencia de respuesta	Disminuido, ausente o aumentado	Desacerebrado o decorticado	Alteración severa o enletecimiento

NIÑOS MAYORES DE 4 AÑOS DE EDAD				
GRADO	CLÍNICA	DESCRIPCIÓN	CRITERIOS	COMENTARIOS
Mínima	Asintomático	Alteraciones en pruebas psicométricas y neuropsicológicas que exploran la velocidad psicomotora, funciones ejecutoras o alteraciones neurofisiológicas. Sin evidencia clínica de cambios mentales	Resultados anormales de pruebas neurofisiológicas y psicométricas sin manifestaciones clínicas	No existen criterios universales para el diagnóstico y los estándares locales y la experiencia requerida son limitados
Grado I	Asintomático	Carencia de convivencia trivial. Euforia o ansiedad. Atención corta. Deterioro en la suma/resta. Alteración del ritmo del sueño	Desorientación en tiempo y espacio, deterioro conductual y cognitivo manifestado por el cuidador y corroborado por el médico	Los hallazgos clínicos usualmente no son consistentes
Grado II	Sintomático	Letargo o apatía. Desorientación en el tiempo. Cambio de personalidad. Comportamiento inapropiado. Dispraxia o asterixis	Desorientación en el tiempo (al menos 3 de las preguntas son erróneas: día del mes, de la semana, año +/- los otros síntomas mencionados)	Los hallazgos clínicos usualmente no son consistentes
Grado III	Sintomático	Somnolencia o estado semiestuporoso. Respuesta a estímulos. Confusión. Grado de desorientación. Comportamiento extraño	Desorientación en el tiempo (al menos 3 de las preguntas son erróneas: lugar, ciudad, estado, país)	Los hallazgos clínicos son consistentes hasta cierto punto
Grado IV	Sintomático	Coma	No responde al dolor	Estado comatoso



GOBIERNO DE
MÉXICO



C) CARTA DE CONFIDENCIALIDAD

Fecha: 05/Abril/2022

SOLICITUD DE EXCEPCION DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité de Ética en Investigación de **UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA CMNO** que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación **Escala PCLIF-C-ACLF para predecir mortalidad en pacientes pediátricos con falla hepática aguda sobre crónica**, es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos:

- a) Datos clínicos: edad, sexo, estado nutricional
- b) Fecha de ingreso, días de estancia intrahospitalaria, motivo y fecha de egreso
- c) Motivo de ingreso hospitalario (ascitis, encefalopatía hepática, sangrado varicela, otra causa)
- d) Signos vitales al ingreso
- e) Conducta terapéutica
- f) Datos bioquímicos a su ingreso: Leucocitos, plaquetas, creatinina, urea, electrolitos séricos, ALT, AST, GGT, Bilirrubinas, Albumina, INR, Albumina, PO2/FIO2, PAM, lactato, amonio.
- g) Escalas pronósticas: MELD, PELD, CHILD-PUGH, CLIF-C-SOFA
- h) Condiciones clínicas a su egreso o causa de defunción



GOBIERNO DE
MÉXICO



D) MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCION DE DATOS

En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo.

La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo **Escala PCLIF-C-ACLF para predecir mortalidad en pacientes pediátricos con falla hepática aguda sobre crónica**, cuyo propósito es producto de tesis de postgrado.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables.

Atentamente

Nombre: Dra. Elizabeth Hernández Chávez

Categoría contractual: 02

Investigador(a) Responsable

