

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



**FACULTAD DE MEDICINA DIVISION DE ESTUDIOS DE
POSTGRADO**

**PREDICTORES DE MORTALIDAD EN FALLA
HEPÁTICA AGUDA SOBRE CRÓNICA EN
POBLACIÓN MEXICANA**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGÍA

P R E S E N T A

DRA. GUADALUPE ZAFRA HERNÁNDEZ

DIRECTOR DE TESIS

DR. RICARDO SANDOVAL SALAS



CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

H. CONSEJO TÉCNICO DE LA FACULTAD DE MEDICINA

Presente

El que suscribe Guadalupe Zafra Hernández alumno de la especialidad de

Gastroenterología, con número de cuenta 519229655, presenta el siguiente tema de tesis:

Predictores de mortalidad en falla hepática aguda sobre crónica en población mexicana

Bajo la asesoría de Dr. Ricardo Sandoval Salas (asesor principal) y la Dra.

Rosalba Moreno Alcantar (asesor)

El protocolo consta de los siguientes puntos:

I. Título

II. Resumen

III. Introducción

IV. Hipótesis

V. Objetivos

VI. Material y Métodos

VII. Resultados

VIII. Discusión

IX. Referencias

ATENTAMENTE

Dra. Guadalupe Zafra Hernández

Vo. Bo. Vo.Bo

Dr. Ricardo Sandoval Salas

Dra. Rosalba Moreno Alcantar



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité de Ética en Investigación **36018**.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS **17 CI 09 015 034**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082**

FECHA **Martes, 04 de abril de 2023**

Dr. RICARDO SANDOVAL SALAS

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **PREDICTORES DE MORTALIDAD EN FALLA HEPATICA AGUDA SOBRE CRÓNICA EN POBLACION MEXICANA** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional
Sin número de registro

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. MARTHA LETICIA GONZALEZ BAUTISTA
Presidente del Comité de Ética en Investigación No. 36018

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

**PREDICTORES DE MORTALIDAD EN FALLA HEPÁTICA AGUDA SOBRE CRÓNICA
EN POBLACIÓN MEXICANA**

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL S. XXI
"DR. BERNARDO SEPULVEDA"



11 AGO 2023



DIRECCION DE EDUCACION
E INVESTIGACION EN SALUD

DOCTORA
VICTORIA MENDOZA ZUBIETA
JEFA DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTORA
ALEIDA BAUTISTA SANTOS
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE GASTROENTEROLOGÍA

DOCTOR
RICARDO SANDOVAL SALAS
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA
ASESOR DE TESIS

AGRADECIMIENTOS

I. A mi familia por apoyarme en cada una de mis decisiones y ser mi motivación, en especial a mis abuelos por darme la fortaleza para seguir adelante durante mi carrera y la especialidad, por creer en mí en todo momento; a mis padres por brindarme su apoyo incondicional y haberme formado con buenos hábitos y valores que me han ayudado a lograr mis objetivos.

II. También agradecer a mis hermanos por confiar en mí.

III. A Eder por haberme apoyado en los momentos buenos y malos durante el curso de mi especialidad, por lo sabios consejos brindados para poder seguir adelante y por darme motivación en los momentos difíciles.

IV. A mis docentes por las enseñanzas brindadas que contribuyeron a mi formación académica.

V. Finalmente, a mis amigos Raúl y Alex por compartir conmigo sus enseñanzas y poder crecer juntos personal y académicamente, así como por brindarme su amistad incondicional.

IDENTIFICACION DE LOS INVESTIGADORES

Director de tesis: Dr. Ricardo Sandoval Salas

Matricula: 99362912

Cargo: Médico adscrito.

Adscripción: Departamento de Gastroenterología.

Domicilio: Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores.

Teléfono: 55 56 27 69 00.

Correo: ricsansalas@hotmail.com

Tesista: Dra. Guadalupe Zafra Hernández

Matricula: 97364860

Cargo: Médico residente

Adscripción: Departamento de Gastroenterología.

Domicilio: Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores.

Teléfono: 22 24 97 26 15

Correo: zafrah.guadalupe@gmail.com

Asesor: Dra. Rosalba Moreno Alcantar

Matricula: 10681639

Cargo: Jefe de servicio de Gastroenterología.

Adscripción: Departamento de Gastroenterología, Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez del CMN Siglo XXI, IMSS.

Domicilio: Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Delegación Cuauhtémoc, México, D.F. .

Teléfono: 55 56 27 69 00. ext. 21565 y 21566

Correo: Rosalba.morenoal@imss.gob.mx

Lugar del estudio: Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Delegación Cuauhtémoc, Ciudad de México.

ÍNDICE GENERAL

1. IDENTIFICACION DE LOS INVESTIGADORES	6
2. RESUMEN.....	8
3. JUSTIFICACIÓN.....	27
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	28
5. OBJETIVOS.....	29
7 HIPÓTESIS CIENTÍFICA.....	30
8 MATERIAL Y MÉTODOS.....	31
9. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES	44
10. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD	46
11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	47
12. RESULTADOS.....	47
13. DISCUSIÓN.....	82
14. CONCLUSIÓN.....	85
15. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	86
16. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	87
17. ANEXOS.....	91
17.1 SOLICITUD DE EXCEPCION DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	91
17.2 HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	92

1. RESUMEN

TÍTULO: PREDICTORES DE MORTALIDAD EN FALLA HEPÁTICA AGUDA SOBRE CRÓNICA EN POBLACIÓN MEXICANA

ANTECEDENTES: La falla hepática aguda sobre crónica se caracteriza por tener un deterioro agudo de la función hepática la cual se desarrolla en últimas 2-4 semanas en pacientes con cirrosis hepática compensada, con una incidencia de 5 al 7% anualmente, se estima afecta aproximadamente al 30% de los pacientes cirróticos hospitalizados, con una tasa de mortalidad a 28 días del 33%.

OBJETIVO GENERAL: Determinar los predictores de mortalidad en falla hepática aguda sobre crónica en población mexicana.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio observacional, comparativo, retrospectivo, homodémico y unicéntrico. Se revisaron expedientes de pacientes con diagnóstico de falla hepática aguda sobre crónica acorde a los criterios de la Asociación Europea para el estudio del Hígado, que hayan sido hospitalizados durante el periodo de 2017 a 2022 en el servicio de gastroenterología de la UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI "Dr. Bernardo Sepúlveda". Se excluyeron pacientes con diagnóstico enfermedades extrahepáticas crónicas terminales: enfermedad cardiopulmonar grave, enfermedad renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y cáncer. Se valoró la mortalidad a los 7, 28, 90 y 180 días, el estudio se realizó durante el periodo enero-marzo 2023. Se llevó a cabo un análisis de estadística descriptiva. En todas las evaluaciones se obtuvieron áreas bajo la curva, especificidad, sensibilidad y valor p. En todas las pruebas estadísticas determinó una significancia mediante $p < 0.05$. Se utilizó Microsoft® Excel® para la elaboración de base de datos inicial, posteriormente se procesaron los datos a través del paquete estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)® v.26.

RESULTADOS: Incluimos 186 sujetos, 51.10 % (n= 95) fueron mujeres, con una edad media 56.95 (DE.: 12.42) años. La principal etiología fue enfermedad del hígado graso no alcohólica (EHGNA) 29% (n= 54) de los sujetos. El principal precipitante fue infeccioso 59.07 % (n= 111). El 84.90 % (n= 158) de los sujetos reportaron antecedente de descompensación previa. En cuanto al tipo de falla que se presentó, la falla renal fue la más frecuente en un 71%. En la evaluación para clase ACLF al ingreso, el 41.40 % (n= 77) de los sujetos presentó una clase III, 38.70 % (n= 72) clase II y el 19.90 % (n= 37)

clase I. El desenlace a los 7 días falleció el 39.5% (n=73) de la población, a los 28 días el 78.9%(n=146), a los 90 días el 85.9 %(n=159) y a los 180 días el 93% (n=172). La población presentó una media para estancia hospitalaria de 6.33 (DE.: 4.950) días. La falla circulatoria, coagulación, hepática y síndrome hepatorenal se asoció con mortalidad (<p0.05). Los valores bioquímicos con significancia para mortalidad a los 7 días fue el conteo plaquetario y leucocitos, a los 28 días la glucosa, a los 90 y 180 días los niveles de bilirrubina, ALT, AST y glucosa. El uso de betabloqueador se asoció a reducción en la mortalidad a los 90 días y el índice lactato albúmina no fue útil. En la evaluación de mortalidad a los 7, 28 y 90 días, CLIF-SOFA tuvo mayor AUC y a los 180 días la escala CLIF-C.

PALABRAS CLAVE: mortalidad; falla hepática; mexicana.

MARCO TEÓRICO

Historia

El concepto de falla hepática aguda sobre crónica (ACLF en inglés o FHASC en español) tal como lo conocemos hoy en día fue descrito por primera vez por Jalan y Williams en el año 2002, acentuando las bases fisiopatológicas de las opciones terapéuticas para esta patología. Observaron pacientes relativamente jóvenes con cirrosis que ingresaban al hospital por primera vez con insuficiencia multiorgánica, reconociendo la importancia de la inflamación sistémica como causante de dicha disfunción. La primera reunión se tituló "Hacia la definición del ACLF" que se llevó a cabo en la reunión de la Asociación Americana para el Estudio de la Enfermedad Hepática (AASLD) en año 2003 con el objetivo de establecer definición universal. En 2007 se formó el Consorcio EASL-CLIF, esta asociación realizó el primer estudio prospectivo para desarrollar criterios diagnósticos y pronósticos para la ACLF, el cual inició en año 2009. La Asociación de Asia y el Pacífico para el Estudio del Hígado (APASL) adoptó un enfoque diferente y definió el ACLF en 2009 basándose en un consenso. (1)

Definiciones

El concepto de falla hepática aguda sobre crónica fue introducido por Jalan y Williams en el año 2002 para describir el deterioro de la función hepática que se desarrollaba en últimas 2-4 semanas en pacientes con cirrosis hepática compensada. Dividiendo los eventos precipitantes de origen hepático (hepatitis viral, daño hepático inducido por drogas, hepatotóxina, consumo excesivo de alcohol) o extrahepático (hemorragia variceal o sepsis), causando severo deterioro del estado clínico con ictericia, encefalopatía hepática y síndrome hepatorenal. (2) El Consorcio Asociación Europea para el Estudio del Hígado - Insuficiencia Hepática Crónica (EASL-CLIF) considera a pacientes con cirrosis agudamente descompensada, con o sin episodios previos de descompensación, toma en cuenta precipitantes causas intra y extrahepáticas, e involucra 6 órganos o sistemas (hígado, riñón, cerebro, coagulación, circulación y respiración), dividiéndolo en 3 grados de severidad. (3) El Consorcio Norteamericano para el Estudio de la Enfermedad Hepática en Fase Terminal (NACSELD) incluye a

pacientes con cirrosis agudamente descompensada, con o sin episodios previos de descompensación, cuyo desencadenante son los procesos infecciosos, con involucro de 4 órganos o sistemas (riñón, cerebro, circulación y respiración) considerándose como falla cuando hay afección de 2 órganos. (3) La Asociación Asiática del Pacífico para el Estudio del Hígado (APASL) y el Consorcio de Investigación ACLF (AARC) considerando a pacientes con cirrosis compensada como la enfermedad hepática crónica no cirrótica y excluye a pacientes con cirrosis hepática con descompensación previa, siendo el evento precipitante de etiología intrahepática. Esta definición toma en cuenta la presencia de disfunción hepática, en donde las fallas de órganos extrahepáticos pueden desarrollarse posteriormente. (4) El Grupo chino sobre el estudio de la hepatitis B grave (COSSH) considera pacientes con descompensación aguda de la enfermedad hepática crónica con o sin cirrosis relacionada con infección por virus de hepatitis B, siendo la reactivación de este último el causante de la descompensación, así como procesos infecciosos extrahepáticos, toma en cuenta afección de 6 órganos o sistemas (hígado, riñón, cerebro, coagulación, circulación y respiración), estadificándolo en 3 grados de severidad. (2).

Epidemiología:

En el mundo la cirrosis es la doceava causa de muerte acorde al Centro para control de enfermedades en Estados Unidos. La transición de enfermedad hepática compensada a descompensada es del 5-7% por año. (5) Los resultados del estudio CANONIC mostraron que la ACLF ocurre con mayor frecuencia en individuos relativamente jóvenes, afecta aproximadamente al 30 % de los pacientes cirróticos hospitalizados, puede desarrollarse en pacientes sin descompensación previa; se asocia con una tasa de mortalidad a 28 días del 33 % (51% a los 90 días). (6) La falla renal es la más frecuente en el 56%, seguida por la falla hepática (44%), en tercer lugar la falla en proceso de coagulación en el 28%, cerebro (24.1%), circulación (16.8%) y pulmón (9.2%); se ha asociado a una mortalidad a los 28 días en ACLF I del 22 % hasta el 77% en pacientes con ACLF III. (7)

Prevalencia

De acuerdo a las diferentes definiciones antes mencionadas, la prevalencia varía, habiéndose documentado acorde a la definición europea CLIF-C una prevalencia de ACLF del 23%, así como una tasa de mortalidad más alta con respecto a pacientes que no desarrollaron esta entidad (33,9% vs. 4,7% en pacientes sin ACLF). El análisis estadístico utilizando la definición norteamericana reporta una prevalencia del 10%. Acorde a la definición COSSH la prevalencia de ACLF fue del 30,2 % con una tasa de mortalidad a 28 días (52,1 % frente a 4,5 % sin ACLF).(8) La prevalencia global de ACLF en pacientes ingresados con cirrosis en estudios publicados fue del 35%, con un aumento de la frecuencia de Asia Oriental del 15%, a Asia del Sur en 65%. La ACLF-1 fue la forma más frecuente de ACLF en 44% en todo el mundo, seguido de ACLF-2 y ACLF-3 (32% y 21% respectivamente).(8)

Etiología:

A nivel mundial, las infecciones bacterianas (35 %) representan el desencadenante más frecuente, seguido de hemorragia gastrointestinal (22%) y el alcohol (19 %). Asia tiene la mayor prevalencia de desencadenantes virales (12%-21%). El alcohol fue más frecuente en Asia Oriental (30%) y América del Norte (29%), infección en Asia Meridional y Europa (47%), y hemorragia gastrointestinal en América del Sur (33%). Por lo tanto, los desencadenantes extrahepáticos fueron los más frecuentemente reportados a nivel mundial (56%).(8)

Fisiopatología:

Hipertensión portal:

La hipertensión portal es el elemento central que predispone a descompensación hepática aguda y desarrollo de ACLF, es una condición en la cual se incrementa la presión hidrostática en la vena porta permitiendo una dilatación de la arteriola esplácnica y disfunción circulatoria debida a vasodilatación de arterias periféricas, angiogénesis colateral excesiva con la formación de varices esofágicas, gástricas y rectales, así como translocación bacteriana causando una respuesta inflamatoria. Estos

eventos predisponen a hemorragia variceal así como desarrollo de peritonitis bacteriana espontánea. (7)

Disfunción metabólica

La descompensación hepática aguda predispone a un estado hipermetabólico, en donde la privación de nutrientes combinado con un estado inflamatorio permite la disfunción mitocondrial, la cual es crucial para el funcionamiento de órganos como riñón, corazón e hígado, lo cual facilita la génesis de ACLF. Se ha observado incremento de lípidos en torrente sanguíneo, en particular leucotrieno E4 y LXA5 los cuales son sintetizados por 3 familias enzimáticas (ciclooxigenasa, lipoxigenasa y citocromo P 50 epoxigenasa). Éstos inducen procesos inflamatorios y regulan la actividad bactericida de los neutrófilos, estos procesos contribuyen al desarrollo de ACLF.(7)

Inflamación:

La ACLF se ha relacionado con inflamación sistémica, con elevación de leucocitos, niveles incrementados de proteína C reactiva, así como de citocinas proinflamatorias como la interleucina-6, interleucina -1B e interleucina -8. Se ha observado la presencia de una tormenta de citocinas, estas últimas contribuyendo al desarrollo de falla orgánica. Se plantean dos teorías, en la primera la inflamación es inducida por productos bacterianos y la segunda en donde hay inductores endógenos. Dentro de la primera teoría se involucran los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) y factores de virulencia, los cuales a su vez activan a los receptores de reconocimiento de patrón (PRRs) y estos últimos activando a los factores de transcripción, codificando genes involucrados en procesos inflamatorios. En la segunda teoría se asocian los patrones moleculares asociados a daño (DAMPs), derivados de células necróticas o producidas por la matriz extracelular dañada; éstos a su vez son conocidos por receptores del hospedador resultando en una inflamación estéril. Los efectores involucrados en la respuesta inmune son los neutrófilos, monocitos, linfocitos Th1 y Th 17, así como linfocitos T citotóxicos.(9)

-Inductores identificados de la inflamación: 1) Sepsis: la infección bacteriana está presente en aproximadamente el 30 % de los pacientes con ACLF, siendo la peritonitis

bacteriana espontánea la infección mas frecuente, causada por bacterias Gram-negativas que han migrado de la luz intestinal al líquido ascítico a través de la circulación sistémica. 2) Hepatitis alcohólica grave: representa aproximadamente el 25% de los casos de ACLF; inflamación es impulsada por lipopolisacaridos bacterianos desempeña un papel importante en el desarrollo de falla orgánica y la muerte posterior. 3) ACLF sin desencadenante reconocido: Alrededor del 40 % al 50 % de los pacientes con ACLF tienen inflamación sistémica para la que no hay desencadenantes clínicamente identificables. (4)

Eje intestino-hígado

La composición del microbiota intestinal ha mostrado asociación con resultados adversos in pacientes cirróticos, especialmente relacionado con los taxones de proteobacterias (Enterobacteriaceae, Campylobacteriaceae, and Pasteurellaceae). Su incremento tiene asociación con el riesgo de falla orgánica extrahepática al momento de la admisión hospitalaria. La función hepática normal sirve para filtrar y detoxificar productos bacterianos de la circulación, sin embargo en pacientes con cirrosis se ve alterado este mecanismo de defensa, permitiendo entrar a la circulación sistémica e inducir una respuesta inflamatoria sistémica. (10)

Diagnóstico:

La falla hepática aguda sobre crónica es definida por el número y tipo de falla orgánica hepática y extrahepática, que ocurre únicamente en pacientes con enfermedad hepática adyacente. (10) La aparición de ascitis, sangrado gastrointestinal, encefalopatía hepática y/o síndrome hepatorenal (SHR) define la cirrosis descompensada. Si los eventos precipitantes, como la hepatitis viral, la lesión hepática inducida por medicamentos y la hepatitis relacionada con el alcohol, se superponen a la enfermedad hepática crónica, el resultado puede ser la insuficiencia hepática y extrahepática de órganos. (11) Los consorcios en los países occidentales han desarrollado definiciones que se aplican a los pacientes con cirrosis, mientras que los consorcios de Asia han desarrollado definiciones que se aplican a los pacientes con enfermedades hepáticas crónicas con o sin cirrosis. (12) Dada la ambigüedad y heterogeneidad en los criterios

diagnósticos para ACLF, un consenso propuso clasificarla en 3 subtipos basada en la severidad de la enfermedad hepática adyacente (tipo A no cirrótica, tipo B cirrosis compensada y tipo C cirrosis descompensada).(10) A continuación se muestran los diferentes criterios acorde a cada consorcio. El Consorcio de la EASL-CLIF define la falla hepática con una bilirrubina total ≥ 12 mg/dl; falla renal una creatinina ≥ 2 mg/dl o uso de terapia de reemplazo renal; coagulación un INR $\geq 2,5$; falla cerebral la presencia de encefalopatía hepática grado 3-4 en la clasificación de West Haven o uso de ventilación mecánica debido a la encefalopatía hepática; la falla circulatoria la definen por el uso de vasopresores, incluida la terlipresina; Falla pulmonar una $PaO_2/FiO_2 \leq 200$ o $SpO_2/FiO_2 \leq 214$, o uso de ventilación mecánica por una razón distinta a encefalopatía hepática. (12) La ACLF se divide en 3 grados de creciente gravedad. El grado 1 de ACLF incluye 3 subgrupos: El grado 1 de ACLF incluye 3 subgrupos: 1) pacientes con insuficiencia renal única, 2) pacientes con insuficiencia hepática, coagulación, circulatoria o pulmonar que se asocia con niveles de creatinina que van de 1,5 mg/dl a 1,9 mg/dl o encefalopatía hepática de grado 1 o grado 2, o ambos. 3) pacientes con insuficiencia cerebral única con niveles de creatinina que oscilan entre 1,5 mg/dl y 1,9 mg/dl. El grado 2 de ACLF incluye pacientes con 2 fallos de órganos y el grado 3 de ACLF incluye pacientes con 3 fallos de órganos o más. (3). El consorcio norteamericano NACSELD toma en cuenta la falla de 4 órganos, define falla renal al grupo de pacientes con necesidad de diálisis u otras formas de terapia de reemplazo renal; falla hepática por la presencia de encefalopatía hepática de West-Haven grado 3-4; falla circulatoria por la presencia de shock definido por una presión arterial media < 60 mm Hg o una reducción de 40 mm Hg en la presión arterial sistólica desde el inicio, a pesar de la reanimación de líquidos y el gasto cardíaco adecuados; falla pulmonar la necesidad de ventilación mecánica. (4) Los pacientes están estratificados según el número de fallos de órganos 2, 3 o los 4 fallos de órganos, y se excluyen pacientes con presencia de una falla del sistema de un solo órgano.(12). El Consorcio AARC de la Asociación Asiática del Pacífico para el Estudio del Hígado (APASL) define la ACLF como un insulto hepático agudo que se manifiesta como ictericia (bilirrubina sica ≥ 5 mg/dL (85 micromol/L) y coagulopatía (INR $\geq 1,5$ o actividad de protrombina $< 40\%$) complicada en 4 semanas por ascitis clínica y/o encefalopatía en un paciente, dentro de la fallas

solo se consideran el hígado y, finalmente, el cerebro; otras fallas del sistema de órganos extrahepáticos pueden desarrollarse posteriormente, pero no se incluyen en la definición. La gravedad del ACLF se evalúa utilizando la puntuación de AARC. El sistema de calificación define el grado 1 por puntuaciones de 5-7, el grado 2 por puntuaciones de 8-10 y el grado 3 para 11-15. Se excluye ACLF por la presencia de cirrosis agudamente descompensada.(13)

Tratamiento

Una terapia específica establecida para controlar la inflamación no existe actualmente. Por lo tanto, el tratamiento se centra en la mejorar la terapia posible para la insuficiencia orgánica respectiva y la descompensación hepática, así como la rápida eliminación del desencadenante. Se debe considerar la admisión en una estación de atención intermedia para un grado 1 de ACLF. En el caso de un ACLF de grado 2 y/o un fallo en las categorías de respiración, circulación o cerebro, generalmente está indicada la supervisión de cuidados intensivos. (11) La sepsis es un precipitante clave de la ACLF y debe buscarse y excluirse activamente en las primeras etapas de deterioro. En pacientes con enfermedad hepática crónica (LCP) que desarrollan sepsis, la administración temprana de antibióticos efectivos es clave, ya que existe una estrecha relación entre la supervivencia y el tratamiento antibiótico retrasado y/o inapropiado. Los precipitantes no antibacterianos frecuentes de la ACLF incluyen el sangrado varicoso, la hepatitis alcohólica (AH) y la reactivación de la infección por hepatitis B, que requieren exclusión a través de la investigación y, si se identifican, un manejo específico (14). Se debe establecer un tratamiento específico para cada falla como se muestra a continuación:

Tratamiento de la falla cerebral:

Para cualquier paciente con cirrosis ingresado con estado mental alterado, los siguientes 4 pasos deben llevarse a cabo simultáneamente 1) manejo de las vía aérea para prevenir la neumonía por aspiración; 2) confirmación de afección por encefalopatía hepática (o la búsqueda de causas alternativas según sea necesario); 3) manejo de factores precipitantes; y (4) terapia empírica para la encefalopatía hepática. (11) El uso

mínimo de agentes sedantes permite evaluaciones neurocognitivas continuas y facilita la extubación temprana. El propofol es el agente de elección para el uso a corto plazo y se deben evitar las benzodiazepinas. La lactulosa sigue siendo el agente de primera elección para el tratamiento de la encefalopatía hepática, aunque la dosis de lactulosa demasiado liberal puede causar hipovolemia y trastornos electrolíticos que pueden empeorar la encefalopatía hepática. La lactulosa sigue siendo el agente de primera elección, aunque la dosis de lactulosa demasiado liberal puede causar hipovolemia y trastornos electrolíticos que pueden empeorar el estado neurológico.(15)

Apoyo cardiovascular:

El enfoque principal de la terapia cardiovascular y reanimación por volumen o inicio de agentes vasoconstrictores es preservar la entrega de oxígeno suficiente a los tejidos para satisfacer el aumento de la demanda de oxígeno manteniendo una presión de perfusión adecuada. Debido a que la presión arterial en pacientes con cirrosis tiende a ser más baja que en la población general, un objetivo de presión arterial media de 60 mmHg es razonable; los cristaloides son el fluido inicial de elección en pacientes con signos de hipoperfusión. La albúmina se asocia con una reducción de la inflamación sistémica y la disfunción cardiocirculatoria, y se utiliza ampliamente para tratar la peritonitis bacteriana espontánea. El uso de norepinefrina como vasopresor de primera línea, adición de vasopresina como agente vasoactivo de segunda línea para el tratamiento del shock séptico . El bloqueo β -adrenérgico ha surgido como una posible opción de tratamiento para disminuir la respuesta adrenérgica en la sepsis temprana con posibles efectos sobre la modulación de los trastornos cardiogénicos, metabólicos, inmunológicos y coagulopáticos. (15).

Tratamiento de la coagulopatía:

En pacientes con cirrosis y ACLF, las guías están en contra del INR como un medio para medir el riesgo de coagulación. En pacientes con ACLF y parámetros de coagulación alterados, no está indicada la transfusión en ausencia de sangrado o un procedimiento planificado. En ausencia de contraindicaciones, como sangrado reciente y trombocitopenia significativa, los pacientes cirróticos hospitalizados deben recibir

profilaxis farmacológica de TEV. (11) Se debe evitar la transfusión de plasma fresco congelado (FFP) en pacientes sin signos de sangrado. Una alternativa a la FFP es el uso de factores de coagulación. Los productos más utilizados son el concentrado de fibrinógeno, el complejo de protrombina (PCC) (factor II, VII, IX, X) y el factor XIII en casos seleccionados. (15)

Tratamiento de la falla renal:

En pacientes con cirrosis y lesión renal aguda (AKI) en estadios 2 y 3, se sugiere albúmina intravenosa y vasoconstrictores en comparación con la albúmina sólo, para mejorar la creatinina. (11). El enfoque pragmático para la insuficiencia renal aguda en evolución o establecida es excluir la obstrucción y retirar o minimizar los agentes nefrotóxicos, optimizar el volumen circulante con la expansión del líquido intravenoso y garantizar una perfusión renal adecuada a través de la descompresión de la ascitis tensa. En pacientes que cumplan criterios de síndrome hepatorenal se utilizan los enfoques estándar y efectivos de albúmina y vasoconstricción con una infusión continua de terlipresina es mejor tolerada. La terapia sustitutiva de la función renal está convencionalmente restringida a aquellos con insuficiencia renal aguda que no han respondido a las medidas descritas anteriormente y las mismas indicaciones para la población general. (15)

Tratamiento de la falla pulmonar:

La insuficiencia respiratoria se define como PaO_2/FiO_2 de <200 o SpO_2/FiO_2 de 214 o la necesidad de ventilación mecánica. El riesgo de neumonía asociada a la ventilación se puede disminuir en una elevación de la cabecera a 30 a 45 grados y una succión subglótica. (11) En la insuficiencia respiratoria, además de las causas de parenquimatosas (incluyendo neumonía) se deben tener en cuenta las razones extrapulmonares (incluido el hidrotórax hepático, ascitis) y las complicaciones específicas del hígado (síndrome hepatopulmonar). (16)

Terapia específica para ACLF:

(i) Infecciones bacterianas: La infección ocurre en hasta el 40 % de los pacientes con ACLF en la presentación inicial, siendo la peritonitis bacteriana espontánea las más frecuente (23%), las infecciones del tracto urinario (19%), las infecciones de la piel/tejido blando (10 %), las infecciones respiratorias (9%) y Clostridiodes difficile (5%). La terapia con antibióticos de primera línea debe determinarse por la etiología y la gravedad de la infección, cuándo/cómo se adquirió (adquirida en la comunidad, asociada a la atención médica o nosocomial) y los patrones de resistencia locales. En pacientes hospitalizados con ACLF debido a una infección bacteriana que no han respondido a la terapia antibiótica, sospechar de un organismo Multidrogoresistente o infección fúngica para mejorar la detección, ya que esta última se ha documentado hasta entre el 2 % y el 15 % encontrándose con mayor frecuencia con especies de Candida. (11)

(ii) Hemorragia gastrointestinal aguda: El diagnóstico y la terapia endoscópica deben realizarse rápidamente (dentro de las primeras 12 horas) después de la estabilización hemodinámica. En pacientes de alto riesgo (Child-Pugh B y sangrado activo en endoscopia de detección o Child-Pugh C < 14 puntos), se puede considerar principalmente una derivación trasjugular portosistémica intrahepática dentro de las primeras 24-72 horas. En caso de hemorragias graves, se pueden utilizar medidas locales de hemostasia, como taponamiento con globo (sonda de Linton). (16)

(iii) Hepatitis viral: Los pacientes con infección crónica por el virus de hepatitis B pueden desarrollar "flares" (aumento significativo de la transaminasas), por lo cual los pacientes con cirrosis hepática siempre deben recibir terapia antiviral si el ADN del virus de hepatitis B es detectable. Por lo cual debe iniciarse tratamiento inmediatamente con nucleósidos o análogos de nucleótidos como tenofovir, tenofovir alafenamida o entecavir lo cual ha mostrado mejoría de la supervivencia a los 3 meses. (16)

(iv) Hepatitis alcohólica: La estrategia terapéutica que permanece como piedra angular en el tratamiento de la hepatitis alcohólica aguda es la abstinencia de alcohol, el inicio de corticoesteroides está indicado en casos de hepatitis alcohólica aguda grave (índice de Maddrey mayor a 32 o índice de MELD mayor a 20). La prednisona en dosis de 40 mg por día es limitado, ya que se ha demostrado mejorar la supervivencia a corto plazo a los 28 días. El tratamiento oportuno de las infecciones en hepatitis alcohólica es

primordial ya que se han documentado hasta en el 25% de los casos, aumentando la tasa de fallas orgánicas y de muerte. El trasplante hepático constituye actualmente una indicación de tratamiento para la hepatitis alcohólica grave (Maddrey > 32), en pacientes no respondedores (Lille > 0.45) o no elegibles a corticosteroides, en su primer evento de descompensación hepática, con perfil psicosocial y apoyo social favorables. (17)

Medicina paliativa: La evidencia reciente sugiere que continuar los cuidados intensivos cuando la puntuación de ACLF CLIF-C es ≥ 70 a pesar de las 48 horas de cuidados intensivos puede ser poco útil. (11) La medicina paliativa se recomienda en pacientes con ACLF con un mínimo 4 fallas orgánicas y solo después de una terapia intensiva adecuada de 1 semana sin opción de trasplante. (16)

Consideraciones endocrinas, metabólicas y nutricionales: se recomienda una ingesta calórica diaria de 35 a 40 calorías/kg de peso corporal/día que incluya una ingesta diaria de proteínas de 1,2 a 2,0 g/kg de peso corporal/día. (11) Tanto la hipoglucemia como la hiperglucemia son perjudiciales en los enfermos críticos y, en consecuencia, en los que tienen ACLF se recomienda control glucémico estricto de 80-100 mg/dl. Se ha evidenciado que tres cuartas partes de los pacientes desarrollan insuficiencia suprarrenal, por lo cual se sugiere un curso corto de 200 mg/día de hidrocortisona, como infusión intravenosa continua para evitar fluctuaciones glucémicas, con un régimen de reducción rápida una vez que se inicia la reversión del choque, ya que su uso prolongado se asocia a infecciones recurrentes. (15)

Nuevas terapias:

- (i) Factor estimulante de colonias de granulocitos: En centros europeos no demostró un beneficio en la supervivencia libre a los 90 días o 360 días sin trasplantes, la supervivencia general, la puntuación CLIF-C OF, la puntuación MELD o la aparición de infecciones. Reduce la mortalidad a corto plazo en cohortes adultas en Asia, pero no en cohortes occidentales o en niños por lo cual no se recomienda su uso. (11)
- (ii) Terapia con células madre: Existen estudios que han evaluado el efecto de la terapia con células madre en pacientes con ACLF los cuales han demostrado una

disminución general en la puntuación total de bilirrubina, ALT, albúmina y MELD a los 12 meses de terapia, pero no en INR, ya que se han demostrado tasas más bajas de muerte en el brazo tratado con células madre a las 72 semanas (21 % frente al 47 %; $P = 0,02$). Se considera una estrategia terapéutica novedosa y prometedora, pero la evidencia para apoyar su uso en la práctica clínica de rutina es actualmente insuficiente.(11)

(iii) Apoyo hepático artificial: La mayoría de los dispositivos de apoyo hepático artificial libres de células hacen uso de procesos que incluyen adsorción y filtración, bajo el supuesto de que la eliminación de toxinas del plasma mejorará el estado clínico del paciente con insuficiencia hepática. 1) Hemodiálisis: elimina toxinas solubles en agua más pequeñas, como el amoníaco. En pacientes sometidos a terapia de reemplazo renal intermitente, se observó recuperación de la conciencia en el 62 %, sin embargo no cambió la tasa de supervivencia en comparación con un grupo de control (23 frente al 18 %), por lo cual aun no hay evidencia suficiente que lo apoye. 2) Albúmina diálisis: La diálisis de albúmina elimina las sustancias solubles en agua y vinculadas a la albúmina y se ha sugerido que es más eficaz en la eliminación de toxinas que explica el deterioro de la condición clínica y la muerte de los pacientes con ALF y ACLF. Se han utilizado dos dispositivos; el sistema de recirculación de adsorbentes moleculares (MARS) y Prometeo. La terapia MARS reduce la bilirrubina sérica, los ácidos biliares, el amoníaco, la urea y la creatinina en pacientes con ACLF, tiende a restaurar la baja resistencia vascular sistémica, la hipotensión arterial y reducir la necesidad de soporte vasopresor, así como mejoría en el grado de encefalopatía, sin embargo no tiene impacto en mejorar la supervivencia. El uso del dispositivo prometeus mostró mejora estadística en la supervivencia en pacientes con ACLF con un MELD >30 a 1 mes y 6 meses. (18)

Trasplante hepático: La importancia del trasplante hepático en estos pacientes se ve subrayada por el hecho de que aún no hay una terapia específica disponible para ACLF, lo que hace que sea la única opción de tratamiento viable. Pacientes con ACLF grado 1, se sugieren pasen a una lista de trasplante regular y en paciente con ACLF grado 2 y 3 que no presenten contraindicaciones relativas como infecciones no controladas, multidrogoresistentes, infección por VIH, infecciones fúngicas, insuficiencia respiratoria

aguda, choque refractario, insuficiencia respiratoria aguda o un CLIF C ACLF > 64 puntos, debe considerarse como prioridad para ser trasplantados. Los pacientes con ACLF de grado 1 y 2, de acuerdo con los criterios EASL-CLIF, mostraron una alta supervivencia post-LT de 90 días del 85,3% y 83,3%, respectivamente, respectivamente, mientras que los pacientes trasplantados con ACLF de grado 3 solo tuvieron una supervivencia 79 %. (19)

Predictores de mortalidad:

(i) **Betabloqueadores:** Los betabloqueadores no selectivos (NSBB) tienen muchas otras acciones benéficas potenciales en pacientes con cirrosis a través de su acción en el aumento de la motilidad intestinal y la reducción de la translocación bacteriana, lo que reduciría la inflamación sistémica y, por lo tanto, tendría efectos benéficos en pacientes con ACLF por encima de sus efectos hemodinámicos. Existen estudios derivados de pacientes incluidos en el estudio CANONIC en donde evaluaron retrospectivamente pacientes cirróticos hospitalizados con deterioro agudo con uso de NSBB, su tipo y dosis con especial atención a los datos de los 3 meses anteriores hasta el desarrollo de ACLF. Se observó que las puntuaciones de ACLF CLIF-C fueron similares en la presentación, más pacientes en el grupo tratado con NSBB tenían grados más bajos de ACLF en la presentación, el 24,4% murieron en el grupo tratado con NSBB en comparación con el 34,1%, la mejora en la supervivencia se asoció con un recuento significativamente más bajo de glóbulos blancos. (20). En otro estudio realizado por Manoj Kumar et al; incluyeron 136 pacientes con ACLF (con o sin varices pequeñas esofágicas y un gradiente de presión venosa portal ≥ 12 mmHg) fueron aleatorizados a brazos carvedilol o placebo. Se encontró que a los 28 días el 10,6% de los pacientes del grupo carvedilol murieron en comparación 24,3% de los de los pacientes del grupo placebo ($p = 0,044$). En el grupo carvedilol en comparación con el placebo desarrollaron lesión renal aguda el 3,6% frente al 35,7%, así como menor incidencia de peritonitis bacteriana espontánea (6,1% frente al 21,4 %, $p = 0,013$), sin encontrar diferencia significativa en la tasa de supervivencia libre de trasplantes de 90 días.(21)

(ii) **Relación neutrófilo-linfocito(NLR):** Un factor importante en la patogénesis del ACLF es la inflamación sistémica, cuya evaluación incluye el uso de marcadores sustitutos, como medición de proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular,

conteo de globulos blancos, como la relación neutrófilo-linfocito. Stefan Chiriac et al; realizaron un estudio observacional retrospectivo en pacientes con cirrosis con descompensación aguda, en donde utilizan el NLR como predicción de mortalidad, el cual se calculó dividiendo el recuento absoluto de neutrófilos por el recuento absoluto de linfocitos. En pacientes con ACLF, se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre sobrevivientes y no sobrevivientes en términos de NLR (5.6 vs. 12.5 $p < 0,05$), así como la tasa de mortalidad aumentó significativamente en pacientes con cirróticos con ACLF y NLR de más de 5 y hubo correlaciones significativas entre la puntuación NLR y MELD. (22)

(iii) Criterios EASL-CLIF/ NACSELD: Las 2 definiciones más utilizadas en Europa y América del Norte son EASL-CLIF y NACSELD como criterios diagnósticos en pacientes con ACLF. FengL Paul et al; realizaron un estudio, en donde compararon la prevalencia y la mortalidad a los 30 días por todas las causas en pacientes con ACLF utilizando estos dos criterios, encontrando que (21%) de los pacientes tenían ACLF grado 1-3 por criterios EASL-CLIF, de estos solo el 15,3% tenía ACLF por NACSELD. La mortalidad fue del 1,5 %, 7,7 %, 13,3 % y 25,8 % para el grado EASL-CLIF 0-3, respectivamente, y fue del 15,4 % y 28,1 % en aquellos sin y con NACSELD-ACLF. Se mostró que los criterios EASL-CLIF tienen una mejor sensibilidad para detectar ACLF y tienen una mejor capacidad de pronóstico. (23) Sin embargo otro estudio reportó que pacientes que cumplían criterios NACSELD-ACLF tuvieron una peor supervivencia en comparación de pacientes quienes no entraban dentro de los criterios (48 % frente a 94 %; $P < 0,001$), así como la falta de 2 o más fallos de órganos se asoció con una supervivencia de los pacientes hospitalizados $>94\%$, sobre todo en pacientes sin acceso a trasplante hepático que tienen muchas probabilidades de morir antes del alta, por la facilidad de su utilización. (24)

(iv) Sarcopenia: La sarcopenia, una complicación común de la cirrosis, está estrechamente asociada con un mal pronóstico y un aumento de la mortalidad, se define como una pérdida progresiva y generalizada de masa musculoesquelética, fuerza y función. Hong Peng et al; desarrollaron un nuevo modelo para predecir el riesgo progresivo de 90 días en pacientes con ACLF midiendo el índice del músculo esquelético L3 en combinación con otros indicadores clínicos clave. La masa muscular

esquelético se evaluó de acuerdo con el índice del músculo esquelético basado en los escaneos de tomografía computarizada en L3. La sarcopenia se definió de acuerdo con las directrices de la Sociedad Japonesa de Hepatología para la sarcopenia en la enfermedad hepática como L3 SMI < 38 cm²/m² para pacientes femeninas y < 42 cm²/m² para pacientes masculinos. Utilizaron el modelo AMPAS1 (edad, puntuación MELD, recuento de plaquetas, nivel de alfafetoproteínas, sarcopenia y más de una combinación de complicaciones) para la predicción de la progresión de ACLF. Encontraron que la sarcopenia fue un factor de riesgo independiente para la progresión en la población de ACLF (HR 3.771) y AMPAS1 fue un buen predictor, con un área bajo la curva de 0,865, y el valor de corte para la predicción de resultados deficientes fue de 0,31 (sensibilidad 79,4%, especificidad 76,4 %). (25)

(v) Escalas pronósticas: Existen estudios desarrollados y validados para obtener puntuaciones pronósticas específicas para los pacientes con ACLF. Los autores Jalan R. et al; analizaron 1349 pacientes incluidos en el estudio CANONIC con ACLF acorde a criterios puntuación de insuficiencia hepática crónica-SOFA (CLIF-SOFA) adaptada para pacientes cirróticos insuficiencia orgánica de sepsis (SOFA). Desarrollaron una puntuación pronóstica específica para ACLF (puntuación ACLF del Consorcio CLIF [CLIF-C ACLFs]) y capacidad de discriminación entre las puntuaciones CLIF-C ACLF, MELD, MELD-sodium (MELD-Na) y Child-Pugh. Encontraron que CLIF-C mostró una precisión predictiva significativamente mayor que MELD, MELD-Na y Child-Pugh, reduciendo (19-28%) las tasas de error de predicción correspondientes en todos los puntos de tiempo principales después del diagnóstico de ACLF (28, 90, 180 y 365 días).

(6) En otro estudio realizado por Li N, et al; para valorar mortalidad a corto plazo a los 28 días en pacientes con ACLF se encontró que la puntuación de insuficiencia orgánica del Consorcio CLIF es superior que el resto de escalas con OF CLIF-C (AUROC: 0,906), CLIF-SOFA (AUROC: 0,876) y CLIF-C (AUROC: 0,858). (26)

(vi) Infecciones bacterianas: Las infecciones bacterianas son factores precipitantes bien reconocidos de este síndrome, se ha documentado que la ACLF se produce en el 24 % de pacientes que cursan con infecciones graves con una mortalidad hospitalaria del 50 %. La mortalidad hospitalaria esta relacionada con los niveles de albúmina, el

índice de comorbilidad de Charlson >1 y la aparición de uno o más fallos de órganos ($p > 0,05$). (27)

(vii) Otros predictores: En otros estudios se han encontrado que las infecciones y el alcoholismo activo fueron el principal insulto agudo precipitante en el 43 % y el 37 % de los pacientes, respectivamente. La mortalidad hospitalaria incrementa en pacientes con sepsis (67,8 %) y la presencia del síndrome hepatorenal y la necesidad de ventilación se asocia con un mal pronóstico. La escala APACHE-II tiene un área bajo curva $> 0,8$ con una mayor capacidad adecuada para predecir la mortalidad. (28) En otro análisis retrospectivo de los pacientes ingresados en ACLF de acuerdo al estudio CANÓNIC se encontró que una puntuación MELD superior a 26, el grado 3 de ACLF y la necesidad de terapia de reemplazo renal se identificaron como factores predictivos para la mortalidad a los 28 días, y se definieron los puntos de corte para facilitar la identificación clínica de los pacientes con alto riesgo de muerte. (29) La puntuación AARC ACLF es un factor predictivo independiente de mortalidad de 28 días (HR: 1.375) con AUROC de 0,754, ayuda a clasificar en 3 categorías de riesgo (bajo riesgo: AARC ACLF <9 , riesgo intermedio: AARC ACLF 9 a <12 , y alto riesgo: AARC ACLF ≥ 12). Se ha demostrado que tiene un buen valor predictivo para la mortalidad de 28 días, 90 días y 180 días en pacientes no asiáticos gravemente enfermos con cirrosis y ACLF, que no es inferior a CLIF-C ACLFsLact y otros modelos. (30) En el estudio PREDICT se encontró que los 4 eventos distintos precipitantes consistentemente relacionados con descompensación aguda fueron infecciones bacterianas probadas, hepatitis alcohólica grave, sangrado gastrointestinal con shock y encefalopatía tóxica. El número de precipitantes se asoció con un aumento significativo de la mortalidad a 90 días y fue paralelo al aumento de los niveles de sustitutos para la inflamación sistémica (niveles de leucocitos, neutrófilos, monocitos y proteína C reactiva). El tratamiento antibiótico adecuado de primera línea de las infecciones bacterianas probadas redujo el desarrollo de ACLF y mejoró la supervivencia a 90 días, que se observó que la prevalencia de infecciones causadas por cepas de MDR fue significativamente mayor en las infecciones que precipitaban el ACLF. (31) Los estudios muestran que la relación lactato/albúmina puede servir como un marcador pronóstico temprano en pacientes cirróticos. La albúmina es una proteína que se secreta del hígado, la administración a largo plazo de

albúmina a pacientes con cirrosis descompensada mejora la supervivencia y previene complicaciones. Se ha demostrado que los niveles de lactato y su eliminación predicen el resultado de los pacientes gravemente enfermos en la unidad de cuidados intensivos y, específicamente, mejoran la predicción de la mortalidad a corto plazo en pacientes críticos con cirrosis, así como en pacientes ancianos cirróticos. En una cohorte de pacientes cirróticos con ACLF de 279 pacientes realizado por Krispin I. et al; del año 2010-2021 observaron que la relación lactato/albúmina fue un predictor estadísticamente significativo ($p < 0,001$) de muerte durante la hospitalización en este grupo de pacientes con OR 13.196 con AUC igual a 0,77, con una sensibilidad del 66,7% y una especificidad del 76,2% cuando la relación lactato/albúmina elegida como punto de corte fue de 0,9061. (32)

2. JUSTIFICACIÓN

La investigación sobre la falla hepática aguda sobre crónica es fundamental, debido a que tiene una incidencia del 5 al 7% al año en pacientes con patología hepática subyacente, se estima que afecta aproximadamente al 30 % de los pacientes cirróticos hospitalizados, con una tasa de mortalidad a 28 días del 33%.

La necesidad de conocer el pronóstico de los pacientes con falla hepática aguda sobre crónica es una prioridad, debido a la alta morbimortalidad en el paciente hospitalizado, por ello, la trascendencia de esta investigación, al indagar sobre la efectividad de los índices de predicción mortalidad.

La viabilidad del estudio para recopilar la información de los pacientes que han debutado con falla hepática aguda sobre crónica es adecuada, al tener en los expedientes clínicos las notas médicas del estado de salud, la gravedad, resultados de estudio de laboratorio y de gabinete, así como los resultados de predictores elaborados por los médicos residentes y médicos de base.

La factibilidad del estudio es adecuada, al tener médicos especialistas en gastroenterología con amplia experiencia en la valoración, estadificación, tratamiento y seguimiento de pacientes con falla hepática aguda sobre crónica, aunado a sus conocimientos en la elaboración de protocolos de investigación. Se tendrá beneficio del uso de predictores de mortalidad para los pacientes mexicanos hospitalizados en la UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI "Dr. Bernardo Sepúlveda".

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los pacientes que debutan con falla hepática aguda sobre crónica han sido estadificados con la escala de ACLF para conocer la severidad del padecimiento, así como la Escala AARC y la Escala MELD, así como la variante MELD-Na para aquellos con hemorragia variceal, así como CLIF-SOFA. Se contemplan las variables clínicas y bioquímicas para estimar el pronóstico tórpido en los pacientes entre las que se incluyen ascitis, hipoalbuminemia, anemia, trombocitopenia, hiperbilirrubinemia, hipertransaminasemia, INR, VSG y PCR aumentado, hiperlactatemia, desequilibrio hidroelectrolítico, falla renal aguda, infecciones, encefalopatía y ascitis. Entre los marcadores que se han contemplado a la sarcopenia (AUC 0.865) el cual es considerado un predictor confiable, pero no se han reportado si esto influye en población mexicana, debido a que estos marcadores han sido validados en estudios internacionales, así como el uso de betabloquedores que impactan en la mortalidad y los índices relación lactato-albúmina y relación neutrófilo linfocito, es por ello, que se formula la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son los predictores de mortalidad en falla hepática aguda sobre crónica en población mexicana?

4. OBJETIVOS

6.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar los predictores de mortalidad en falla hepática aguda sobre crónica en población mexicana.

6.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Identificar las características sociodemográficas de los pacientes con falla hepática aguda sobre crónica.
- Describir los casos con mortalidad a los 7, 28, 90 y 180 días asociados con falla hepática aguda sobre crónica.
- Reportar las áreas bajo la curva de la sarcopenia, Escala AARC, Escala MELD y Escala MELD-Na , MELD 3.0, CLIF-SOFA , CLIC-C ACLF, para conocer el pronóstico para mortalidad.
- Reportar las áreas bajo la curva de las alteraciones bioquímicas como ascitis, hipoalbuminemia, anemia, trombocitopenia, hiperbilirrubinemia, hipertransaminasemia, INR, VSG y PCR aumentado, hiperlactatemia, desequilibrio hidroelectrolítico, infecciones, falla renal aguda, encefalopatía y ascitis, hemorragia variceal, TSH, así como el uso de betabloqueadores no selectivos, relación neutrófilo-linfocito y relación lactato-albúmina para conocer el pronóstico para mortalidad
- Describir la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la sarcopenia, Escala AARC, Escala MELD, Escala MELD-Na, MELD 3.0, CLIF-SOFA, CLIC-C ACLF.
- Describir la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la ascitis, hipoalbuminemia, anemia, trombocitopenia, hiperbilirrubinemia, hipertransaminasemia, INR aumentado, hiperlactatemia, desequilibrio hidroelectrolítico, falla renal aguda, TSH, hemorragia variceal, encefalopatía y ascitis, así como el uso de beta bloqueadores no selectivos y la relación neutrófilo-linfocito y relación lactato-albúmina para conocer el pronóstico para mortalidad.

7 HIPÓTESIS CIENTÍFICA

HIPÓTESIS DE TRABAJO

Se consideran como predictores de mortalidad para pacientes mexicanos la presencia de ascitis, hipoalbuminemia, anemia, trombocitopenia, hiperbilirrubinemia, hipertransaminasemia, INR, VSG y PCR aumentado, hiperlactatemia, desequilibrio hidroelectrolítico, falla renal aguda, encefalopatía, ascitis, sarcopenia y los estadios de la Escala AARC, Escala MELD Escala MELD-Na, CLIF-SOFA, MELD 3.0, CLIC-C ACLF, así como niveles de TSH, uso de beta bloqueadores no selectivos, relación neutrófilo-linfocito y lactato-albúmina.

HIPÓTESIS NULA

No son considerados como predictores de mortalidad para pacientes mexicanos la presencia de ascitis, hipoalbuminemia, anemia, trombocitopenia, hiperbilirrubinemia, hipertransaminasemia, INR, VSG y PCR aumentado, hiperlactatemia, desequilibrio hidroelectrolítico, falla renal aguda, encefalopatía, ascitis, sarcopenia y los estadios de la Escala AARC, Escala MELD y Escala MELD-Na, MELD 3.0, CLIF-SOFA, CLIC-C ACLF, así como niveles de TSH, uso de beta bloqueadores no selectivos, relación neutrófilo-linfocito y lactato-albúmina.

8 MATERIAL Y MÉTODOS

8.1 TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional, comparativo, retrospectivo, transversal, homodémico y unicéntrico.

8.2 UNIVERSO DE TRABAJO

Expedientes de pacientes con diagnóstico confirmado de falla hepática aguda sobre crónica que hayan sido hospitalizados durante el periodo de 2017 a 2022 en el servicio de gastroenterología del Centro Médico Siglo XXI, durante el periodo enero-marzo 2023.

8.3 TÉCNICA MUESTRAL

Muestreo no probabilístico

8.4 TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se utilizará la fórmula para una población finita de 170 expedientes de pacientes en los últimos 5 años con falla hepática aguda sobre crónica en el servicio de gastroenterología de la UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI “Dr. Bernardo Sepúlveda” Centro Médico Siglo XXI.

Tamaño muestral para una proporción en una población finita o conocida		
Tamaño de la población	N	170
Error Alfa	α	0.05
Nivel de Confianza	1- α	95
Z de (1-α)	Z (1- α)	1.96
Prevalencia de la Enfermedad	p	0.05
Complemento de p	q	0.95
Precisión	d	0.05
Tamaño de la muestra	n	51.28

$$n = \frac{N * Z_{1-\alpha}^2 * p * q}{d^2 * (N-1) + Z_{1-\alpha}^2 * p * q}$$

8.5 LUGAR DONDE SE DESARROLLARÁ EL ESTUDIO

Servicio de archivo clínico, imagenología y servicio de gastroenterología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Ciudad de México.

8.6 CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- ❖ Pacientes adultos mayores de 18 años.
- ❖ Ambos sexos.
- ❖ Expediente clínico con diagnóstico confirmado de falla hepática aguda sobre crónica (definida de acuerdo con los criterios de la Asociación Europea de Estudio del Hígado)
- ❖ Resultados de laboratorio y gabinete tomados en la UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI “Dr. Bernardo Sepúlveda”.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- ❖ Expedientes de pacientes trasladados de otras unidades médicas del IMSS sin expediente completo.
- ❖ Expedientes de pacientes con traslado a otro servicio hospitalario sin seguimiento continuo por gastroenterología.
- ❖ Pacientes con diagnóstico enfermedades extrahepáticas crónicas terminales: enfermedad cardiopulmonar grave, enfermedad renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y cáncer.
- ❖ Pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma o neoplasias malignas extrahepáticas

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- ❖ Expedientes de pacientes incompletos.
- ❖ Defunción de pacientes ajenos al padecimiento de la falla hepática aguda sobre crónica.

8.7 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

NOMBRE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR
Edad	Periodo de tiempo transcurrido desde el nacimiento	Número de años vividos hasta el momento del registro que se recopilará del expediente clínico.	Cuantitativa Continua De intervalo	Años
Sexo	Se refiere a las características biológicas y fisiológicas que definen al hombre y a la mujer.	Características, fenotípicas del individuo que serán recopiladas en el expediente clínico	Cualitativa Nominal dicotómica	Masculino Femenino
Comorbilidades	Padecimientos que regularmente asociadas con la edad y el envejecimiento	Son aquéllas que están reportadas en el expediente de los pacientes desde su ingreso hospitalario.	Cualitativa Nominal Politómica	Diabetes tipo 2 Hipertensión Enfermedad renal crónica Cáncer Obesidad
Tabaquismo	Consumo excesivo de tabaco.	La información será recopilada por medio de la revisión del expediente.	Nominal Dicotómica	Si No
Alcoholismo	Consumo excesivo de bebidas alcohólicas.	La información será recopilada por medio del expediente clínico.	Nominal Dicotómica	Si No
Infecciones	Presencia de un agente infeccioso que desencadena un proceso inflamatorio.	La información será recopilada por medio del expediente clínico.	Nominal Dicotómica	Si No
VSG	Medida indirecta del grado de inflamación presente en el organismo.	La información será recopilada por medio del expediente clínico.	Cuantitativa Continua	mm/h

PCR	Es una proteína inespecífica de fase aguda producida en el hígado	La información será recopilada por medio del expediente clínico.	Cuantitativa Continua	Mh/L
TSH	Estimula la liberación de la hormona tiroidea a partir de la tiroglobulina.	La información será recopilada por medio del expediente clínico.	Cuantitativa Continua	mUI/L
Ascitis	Acumulación patológica de líquido en la cavidad peritoneal.	La información será recopilada por medio del expediente clínico.	Nominal Dicotómica	Si No
Hipoalbuminemia	Valores de albúmina sérica inferiores a 3.5 g/dL	La información será recopilada por medio del expediente clínico.	Nominal Dicotómica	Si No
Anemia	Valores de hemoglobina inferiores al rango normal de hombres como para mujeres	La información será recopilada por medio del expediente clínico.	Nominal Dicotómica	Si No
Trombocitopenia	Concentración sérica de plaquetas inferior a 150,000 mm ³	La información será recopilada por medio del expediente clínico.	Nominal Dicotómica	Si No
Hiperbilirrubinemia	Aumento de la concentración sérica de la bilirrubina indirecta o directa >1 mg/dL	La información será recopilada por medio del expediente clínico.	Nominal Dicotómica	Si No
Hipertransaminasemia	Aumento de la concentración sérica de las transaminasas.	La información será recopilada por medio del expediente clínico.	Nominal Dicotómica	Si No
Hiperlactatemia	Aumento de la concentración sérica de lactato	La información será recopilada por medio del	Nominal Dicotómica	Si No

		expediente clínico.		
INR aumentado	Prueba de coagulación superior a 1.2	La información será recopilada por medio del expediente clínico.	Nominal Dicotómica	Si No
Desequilibrio hidroelectrolítico	Alteración en la concentración sérica de Na, K, Ca, Cl, P, y Mg.	La información será recopilada por medio del expediente clínico.	Nominal Dicotómica	Si No
Encefalopatía hepática	Deterioro neurológico por incapacidad de del organismo de eliminar toxinas del torrente sanguíneo.	La información será recopilada por medio del expediente clínico.	Nominal Dicotómica	Si No
Lesión renal aguda	Disminución de la tasa de filtración glomerular.	La información será recopilada por medio del expediente clínico.	Nominal Dicotómica	Si No
Ascitis	Acumulación de líquido en la cavidad peritoneal.	La información será recopilada por medio del expediente clínico.	Nominal Dicotómica	Si No
Sarcopenia	Afección que se caracteriza por la pérdida de masa, fuerza y funcionamiento de los músculos	La información fue recopilada por medio del servicio de imagenología.	Nominal Dicotómica	Si No
Falla circulatoria	Requerimiento de vasopresor para lograr presión arterial perfusoria, si se identifica una presión arterial media <65 mm Hg	La información será recopilada por medio de las notas médicas del servicio de gastroenterología en el expediente.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Presente/ausente

Falla renal	Elevación de niveles de creatinina >2mg/dl	La información será recopilada por medio de las notas médicas del servicio de gastroenterología en el expediente.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Presente/ausente
Falla pulmonar	Disminución de función pulmonar, si el paciente que presenta PaO ₂ / FiO ₂ ≤ 200 ó SpO ₂ / FiO ₂ ≤ 214	La información será recopilada por medio de las notas médicas del servicio de gastroenterología en el expediente.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Presente/ausente
Falla neurológica	Paciente que presenta Encefalopatía, según la escala de West-Haven grado 3-4	La información será recopilada por medio de las notas médicas del servicio de gastroenterología en el expediente.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Presente/ausente
Falla circulatoria	Paciente que presenta la necesidad de uso de vasopresores	La información será recopilada por medio de las notas médicas del servicio de gastroenterología en el expediente.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Presente/ausente
Falla hematológica	Presencia de coagulopatía por deficiencia en producción de factores de coagulación con INR ≥ 2.5	La información será recopilada por medio de las notas médicas del servicio de gastroenterología en el expediente.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Presente/ausente
Falla hepática	Disminución de la función hepática, al tener niveles de bilirrubina > 12 mg/dL	La información será recopilada por medio de las notas médicas del servicio de gastroenterología en el expediente.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Presente/ausente
Grado de ACLF	Numero de fallas orgánicas que presenta un	La información será recopilada por medio de las notas médicas	Cuantitativa Continua	Grado 1: 1 falla Grado 2: 2 fallas Grado 3: >3 fallas

	paciente con cirrosis hepática	del servicio de gastroenterología en el expediente.		
Uso de betabloqueador	Agente bloqueante betaadrenérgico	La información será recopilada por medio de las notas médicas del servicio de gastroenterología en el expediente.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Carvedilol Propanolol
Escala Child Pugh	<p>Índice para determinar clase funcional hepática, incluye 5 variables, 3 bioquímicas, bilirrubina total, albúmina y tiempo de protrombina y 2 clínicas, ascitis y encefalopatía hepática. A las 5 variables se les otorga un puntaje (a. ascitis: ausente (1), leve (2), moderada (3), b. encefalopatía: no (1), grado I-II (2), grado III-IV (3), c. albúmina: >3.5 gr/dL (1), 2.8-3.5 gr/dL (2), <2.8 gr/dL (3), d. BT: <2 (1), 2-3 (2), >3 (3),</p> <p>y, e. tiempo de protrombina: <2 segundos (1), 2-4 segundos (2), >4 segundos (3)), este puntaje puede ir de 5 a 15</p>	La información será recopilada por medio de las notas médicas del servicio de gastroenterología en el expediente.	Cualitativa Nominal Politómica	Child Pugh A (5-6 puntos) Child Pugh B (6-9 puntos) Child Pugh C (10-15 puntos)

	y se clasifica en 5 grupos funcionales,			
Escala AARC	<p>Escala que se utiliza para establecer la severidad en pacientes con Falla Hepática Aguda sobre Crónica, incluye 4 variables bioquímicas, bilirrubina total, INR, lactato y creatinina y 1 variable clínica, grado de encefalopatía hepática</p> <p>Definición operacional: A las 5 variables se les otorga un puntaje, 1 punto: a. Bilirrubina total <15 mg/dl, b. Grado de encefalopatía hepática 0, c. INR <1.8, d. lactato 1.5 mmol/L, e. creatinina < 0.7 mg/dl. 2 puntos: a. Bilirrubina total 15-25 mg/dl, b. Grado de encefalopatía hepática I-II, c. INR 1.8-2.5, d. Lactato 1.2-2.5 mmol/L, e. Creatinina 0.5-1.5 mg/dl. 3 puntos: a. Bilirrubina total > 25 mg/dl, b.</p>	La información será recopilada por medio de las notas médicas del servicio de gastroenterología en el expediente.	Cualitativa Nominal Politómica	<p>Grado 1 (5-7 puntos)</p> <p>Grado 2 (8-10 puntos)</p> <p>Grado 3 (11-15 puntos)</p>

	Grado de encefalopatía hepática III-IV, c. INR >2.5, d. Lactato >2.5 mmol/L, e. Creatinina >1.5 mg/dl.			
Escala MELD	Escala que se utiliza para predecir significativamente la mortalidad en pacientes con cirrosis y hemorragia variceal	La información será recopilada por medio de las notas médicas del servicio de gastroenterología en el expediente.	Ordinal Continua	Puntos
Escala MELD-Na.	Escala que se utiliza para predecir significativamente la mortalidad en pacientes con cirrosis y hemorragia variceal.	La información será recopilada por medio de las notas médicas del servicio de gastroenterología en el expediente.	Ordinal Continua	Puntos
Mortalidad	Defunción de un paciente	Pérdida de la vida reportada en las notas médicas o certificado de defunción	Cualitativa Nominal Dicotómica	Si No
Puntaje MELD 3.0	Puntaje que identifica la supervivencia en pacientes con cirrosis hepática.	Puntaje que clasifica la gravedad de la función hepática.	Cuantitativa	Discreta
Índice de Masa Corporal	Medida para calcular la cantidad de grasa corporal y comprobar si una persona tiene un peso saludable.	Medida que relaciona el peso y la estatura del cuerpo humano reportada en el expediente clínico.	Cuantitativa	Discreta

Relación relación neutrófilo-linfocito	Relación el recuento absoluto de neutrófilos por el recuento absoluto de linfocitos.	Medida que relaciona el grado de inflamación sistémica será calculada con los resultados de laboratorio del expediente clínico	Cuantitativa	Puntos
Punto de partida infeccioso	Sitio identificado de proceso infeccioso identificado	Proceso infeccioso a nivel abdominal, urinario, pulmonar o tejido blandos reportado en el expediente clínico	Cualitativa	Nominal
Relación lactato-albúmina	Relación del nivel de lactato sérico entre el nivel de albúmina sérica. Sirve como marcador pronóstico temprano en pacientes cirróticos. Es un predictor estadísticamente significativo ($p < 0,001$) de muerte, tiene una sensibilidad del 66.7% y una especificidad del 76.2%.	Medida que se relaciona con el grado de disfunción hepática.	Cuantitativa	Puntos

8.8 DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

1. La autorización del protocolo de estudio será sometido a valoración por el asesor experto y metodológico para sus respectivas observaciones y correcciones.
2. Se subirá a la plataforma del CLIEIS para obtener el número de registro y ser autorizado por el comité de investigación.
3. Posterior a la autorización del proyecto de investigación, se acudirá al servicio de archivo clínico, gastroenterología e imagenología, en el que se revisarán los expedientes de pacientes con diagnóstico de insuficiencia hepática aguda sobre crónica del Centro Médico Nacional Siglo XXI, del IMSS.
4. Al detectar los expedientes de pacientes que cumplan con los criterios de selección se recopilarán los resultados de las variables de estudio, se hará una sola revisión del expediente, pero se analizará si hubo mortalidad a los 7, 28, 90 y 180 días para que sean vaciados en la hoja de recolección de datos.
5. Los datos registrados incluirán un perfil demográfico completo, detalles de los parámetros clínicos (ascitis, sangrado gastrointestinal, lesión renal, infecciones, encefalopatía, síndrome hepatorenal, deterioro hemodinámico y uso de vasoactivo, índice de masa muscular etc.). Las investigaciones de laboratorio a recabar incluirán hemograma completo, electrolitos séricos, pruebas de función hepática, glucosa, creatinina sérica, urea en la sangre, INR, reactantes de fase aguda, procalcitonina, TSH y T4L, alfafetoproteína.
6. La puntuación Child Pugh se obtendrá por medio de la aplicación MedCalc, para el cálculo de escalas CLIF-SOFA y CLIC-C ACLF y estadificación del grado de ACLF y puntaje correspondiente se utilizará calculadora disponible en línea en la página <https://www.efclif.com>. Para obtener los puntajes de MELD, MELD 3.0 y MELD NA se utilizará la calculadora disponible en línea <https://medcalculators.stanford.edu/meld>. El cálculo del grado de ACLF acorde a la escala AARC y puntaje correspondiente se obtendrá de la calculadora disponible en la página http://www.aclf.in/?page=doctor_aarc_grade_cal.
7. Se evaluará por el servicio de imagenología el índice músculo esquelético a nivel de tercera vertebra lumbar por medio de la masa muscular del músculo psoas,

erector espinal, cuadrado lumbar, transverso abdominal, oblicuo interno y oblicuo externo por medio de identificación por unidades hounsfield, de los pacientes que cumplen criterios para falla hepática aguda sobre crónica quienes durante su seguimiento se les realizó tomografía computarizada abdominal en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI. Se valorará la presencia de sarcopenia utilizando los resultados del índice de músculo esquelético en base al cálculo normalizando de las áreas del músculo esquelético L3 por el cuadrado de la altura del paciente, definiendo sarcopenia un índice músculo esquelético ≤ 38 cm²/m² mujeres y < 42 cm²/m² hombre.

8. La relación neutrófilo-linfocito se calculará dividiendo el recuento absoluto de neutrófilos por el recuento absoluto de linfocitos.
9. La relación lactato/albúmina se calculará dividiendo el nivel de lactato sérico entre el nivel de albúmina sérica.
10. Se evaluará el tipo de betabloqueador utilizado, tiempo de toma de dicho fármaco, y utilización durante la hospitalización, así como dosis utilizada.
11. La información recopilada se vaciará en una base de datos en el programa de Excel de Office y posteriormente serán codificadas para que sean analizadas por el programa de estadística Statistical Package for the Social Sciences versión 25 (SPSS v.25).
12. Al obtener los resultados de las pruebas estadísticas se harán gráficos de barras, de curvas y tablas de contingencia.

8.9 PROCESAMIENTO DE DATOS Y ANALISIS ESTADISTICO

Se elaborará una base de datos en Excel, los datos serán analizados en el programa estadístico SPSS, se procederá a la comparación de los mismos, así mismo se valorará mediante la curva de ROC y área bajo la curva se realizará un análisis multivariado para valorar la asociación de los diversos factores.

De esta manera se analizará la sensibilidad y especificidad de las Escalas AARC, Escala MELD y Escala MELD-Na.

La curva de ROC se realizará para definir la especificidad y la sensibilidad de cada una de las escalas descritas en el presente estudio, se clasificarán según sus puntos de corte, para estadificar cada grado, así como se reportaran los valores que influyen en los resultados clínicos a partir de datos bioquímicos.

Al termino de graficar el punto de ROC se obtendrá el área bajo la curva, el porcentaje de sensibilidad y especificidad considerándo el pronóstico de mortalidad.

9. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

La investigación será realizada apeándose al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación, conforme el artículo 17, el cual clasifica a la investigación como sin riesgo, riesgo mínimo y riesgo mayor, por tal motivo esta investigación se clasifica como **“sin riesgo”** debido a que se hará la revisión de expedientes clínicos en el área de archivo clínico. Con respecto al beneficio será para la comunidad científica, aunque no se tendrá ninguno para los expedientes de los participantes, a estos se les seleccionará las variables de estudio, para cumplir con el tema de predictores de mortalidad en falla hepática aguda sobre crónica en población mexicana.

La investigación adhiere a las indicaciones del Código de Núremberg, en el que se busca proteger al sujeto implicado, para evitar algún tipo de lesión, incapacidad o muerte, por ello, esta investigación se enfoca en el expediente clínicos de los pacientes, siendo conducida únicamente por personas científicamente calificadas.

En la declaración de Helsinki, en su última actualización, refiere: El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos), por ello, la investigadora hará la recolección de información de los expedientes clínicos de la forma más segura, eficaz, efectiva, accesible y de calidad.

La información se adhiere al informe de Belmont el cual reafirma la necesidad de hacer investigación que justifique el beneficio con los seres humanos, solicitando haya consentimiento informado, sin embargo, esta investigación será enfocada solo en la revisión del expediente clínico, por lo que se agrega la Carta de Excepción de Consentimiento Informado.

En la investigación médica toda la información de los pacientes será absolutamente confidencial, y resguardada por la investigadora en un periodo de 2 a 5 años, de los expedientes de pacientes que hayan cumplido con los criterios de selección identificados

por la médico residente, posteriormente se regresaran los expedientes al archivo, así evitar que se maneje información confidencial adicional.

10. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

RECURSOS Y FINANCIAMIENTO:

a. Recursos Humanos:

Se cuenta con un asesor clínico y metodológico especialista en gastroenterología con experiencia en el tema y que han participado en otros proyectos de investigación, y un médico tesista residente de gastroenterología, con experiencia en el tema.

b. Recursos Físicos:

Centro Médico Nacional Siglo XXI.

c. Recursos Materiales:

Laptop

Impresora

Material de papelería (Hojas, bolígrafos y gomas)

Software SPSS versión 26.

Programa de paquetería Office.

d. Recursos Financieros:

Los gastos generados por la presente investigación serán cubiertos por la médico responsable de investigación.

FACTIBILIDAD:

La investigación será viable de realizarse debido al acceso a la información del registro de pacientes con insuficiencia hepática aguda sobre crónica, acceso a la infraestructura, y al ser asesorada por médicos especialistas en el tema e investigación.

11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se llevó a cabo un análisis de estadística descriptiva, obteniendo los resultados en frecuencias ponderadas al 100 % de acuerdo con las categorías de cada variable cualitativa del estudio; para las variables cuantitativas se obtuvieron medidas de tendencia central (media-desviación estándar [DE]).

Se realizaron curvas ROC. Evaluando los resultados cuantitativos de escalas reportadas y resultados de laboratorio por mortalidad a 7, 28, 90 y 180 días. En todas las evaluaciones se obtuvieron áreas bajo la curva, especificidad, sensibilidad y valor p. Se realizaron tablas de contingencia para características clínicas, tipo ACLF. y uso de beta bloqueadores o vasoactivos por desenlace a 7, 28, 90 y 180 días utilizando prueba chi-cuadrada. En todas las pruebas estadísticas determinó una significancia mediante $p < 0.05$.

Se utilizó Microsoft® Excel® para la elaboración de base de datos inicial, posteriormente se procesaron los datos a través del paquete estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)® v.26.

12. RESULTADOS

RESULTADOS DEL OBJETIVO PRIMARIO Y SECUNDARIO

Se evaluaron 186 sujetos, 51.10 % (n= 95) de los sujetos fueron de sexo femenino y el 48.90 % (n= 91) de sexo masculino, con una media para edad de 56.95 (DE.: 12.429) años. Las principales etiologías de hepatopatía crónica fueron EHGNA en el 29.00 % (n= 54) de los sujetos, etilismo en el 22.60 % (n= 42) y hepatitis C en el 13.40 % (n= 25) de los sujetos, los detalles de etiología se muestran en la figura 1.

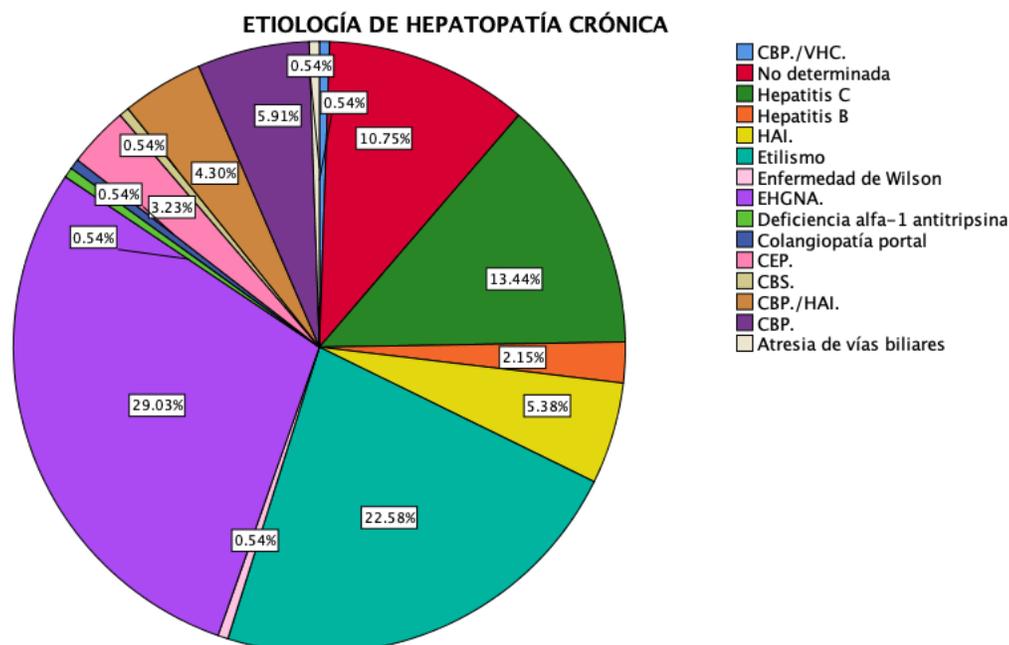


Figura 1. Gráfico circular con etiología de hepatopatía crónica

El 84.90 % (n= 158) de los sujetos reportaron antecedente de descompensación previa, con un promedio de 2 descompensaciones (mínimo 1, máximo 3, DE.: 0.752); los sujetos evaluados presentaron una media para índice de masa corporal de 26.78 (DE.: 5.392) kg/m². La falla renal fue la que se presentó con mayor prevalencia en el 71% (n= 132), seguido de la falla neurológica en el 31.20% (n=58) (En la tabla 1 se muestran las características clínicas de los sujetos evaluados; los principales hallazgos clínicos presentados en los sujetos fue ascitis en el 75.80 % (n= 141) seguido de falla renal en el 71.00 % (n= 132) sujetos.

CARACTERÍSTICA	ATRIBUTO	% / \bar{X}	n / DE.
EDAD (Años)		56.95	12.429
SEXO	Femenino	51.10%	95
	Masculino	48.90%	91
ETIOLOGÍA DE HEPATOPATÍA CRÓNICA	Atresia de vías biliares	0.50%	1
	CBP.	5.90%	11
	CBP./HAI.	4.30%	8
	CBS.	0.50%	1
	CEP.	3.20%	6
	Colangiopatía portal	0.50%	1

CARACTERÍSTICA	ATRIBUTO	% / \bar{x}	n / DE.
	Deficiencia alfa-1 antitripsina	0.50%	1
	EHGNA.	29.00%	54
	Enfermedad de Wilson	0.50%	1
	Etilismo	22.60%	42
	HAI.	5.40%	10
	Hepatitis B	2.20%	4
	Hepatitis C	13.40%	25
	No determinada	10.80%	20
	CBP./VHC.	0.50%	1
DESCOMPENSACIONES PREVIAS	No	15.10%	28
	Sí	84.90%	158
NÚMERO DE DESCOMPENSACIONES	1	32.90%	52
	2	43.00%	68
	3	24.10%	38
ASCITIS	No	24.20%	45
	Sí	75.80%	141
HIPERTENSION PORTAL HEMORRÁGICA	No	60.80%	113
	Sí	39.20%	73
ENCEFALOPATÍA	No	48.90%	91
	Sí	51.10%	95
TIPO DE ACLF.	A	0.50%	1
	B	3.20%	6
	C	96.20%	179
ÍNDICE DE MASA CORPORAL (kg/m²)		26.79	5.392
POTENCIAL PRECIPITANTE	Colitis isquémica	0.50%	1
	Etilismo	3.20%	6
	Glomerulonefritis rápidamente progresiva	0.50%	1
	Hemorragia diagestiva	21.00%	39
	Hepatitis A	0.50%	1
	Hepatitis alcohólica	0.50%	1
	Hepatotóxicos	1.10%	2
	Infecioso	59.70%	111
	Isquemia intestinal	0.50%	1
	Leucemia linfoblástica aguda	0.50%	1
	Ninguno	11.30%	21
	Vascular	0.50%	1
FALLA HEPÁTICA	No	51.10%	95
	Sí	48.90%	91
FALLA RENAL	No	28.60%	53
	Sí	71.40%	132
FALLA NEUROLÓGICA	No	68.80%	128

CARACTERÍSTICA	ATRIBUTO	% / \bar{X}	n / DE.
	Sí	31.20%	58
FALLA CIRCULATORIA	No	76.30%	142
	Sí	23.70%	44
FALLA RESPIRATORIA	No	85.50%	159
	Sí	14.50%	27
FALLA COAGULACIÓN	No	49.50%	92
	Sí	50.50%	94
PUNTO DE PARTIDA INFECCIOSO	Abdominal	49.60%	59
	Pulmonar	8.40%	10
	Respiratorio	1.70%	2
	Hemático	0.80%	1
	Tejidos blandos	5.00%	6
	Urinario	33.60%	40
	Vaginal	0.80%	1
PERITONITIS BACTERIANA ESPONTÁNEA	No	69.40%	129
	Sí	30.60%	57
SÍNDROME HEPATORRENAL	No	93.50%	174
	Sí	6.50%	12
AGENTE AISLADO	<i>A. baumannii</i>	2.90%	2
	<i>Aeromonas sobria</i>	1.40%	1
	<i>Bacillus SP.</i>	1.40%	1
	<i>C. difficile</i>	1.40%	1
	<i>Candida albicans</i>	2.90%	2
	<i>Candida lusitaniae</i>	1.40%	1
	<i>Candida SP.</i>	1.40%	1
	<i>Candida tropicalis</i>	1.40%	1
	<i>Citrobacter freundii</i>	1.40%	1
	<i>Corynebacterium</i>	1.40%	1
	<i>E. coli</i>	37.10%	26
	<i>E. coli</i> BLEE.+	14.30%	10
	<i>E. Faecalis</i>	5.70%	4
	<i>E. faecium</i>	7.10%	5
	<i>K. pneumoniae</i>	1.40%	1
	<i>K. oxytoca</i>	1.40%	1
	<i>P. aeruginosa</i>	1.40%	1
	<i>S. aureus</i>	2.90%	2
	<i>S. epidermidis</i>	2.90%	2
	SARS. CoV-2	2.90%	2
<i>Serratia marcescens</i>	1.40%	1	

CARACTERÍSTICA	ATRIBUTO	% / \bar{X}	n / DE.
	<i>S. hominis</i>	1.40%	1
	<i>S. mitis</i>	1.40%	1
	<i>Salmonella</i>	1.40%	1
CLASE ACLF. INGRESO	I	19.90%	37
	II	38.70%	72
	III	41.40%	77
CLASE ACLF. 3 DÍAS	I	21.00%	34
	II	32.10%	52
	III	46.90%	76
USO DE BETABLOQUEADOR	No	61.30%	114
	Sí	38.70%	72
USO DE VASOACTIVO	No	70.40%	131
	Sí	29.60%	55
DIAS ESTANCIA INTRAHOSPITALARIA		6.33	4.95
DESENLACE 7 DÍAS	Vivo	60.50%	112
	Defunción	39.50%	73
DESENLACE 28 DÍAS	Vivo	21.10%	39
	Defunción	78.90%	146
DESENLACE 90 DÍAS	Vivo	14.10%	26
	Defunción	85.90%	159
DESCENLACE 180 DÍAS	Vivo	7.00%	13
	Defunción	93.00%	172

Tabla 1. Distribución características clínicas en sujetos evaluados. Los resultados se muestran como porcentaje y conteo absoluto. Fuente: Investigación propia.

El principal potencial precipitante presentado en la población fue infeccioso en el 59.07 % (n= 111) de los sujetos, seguido por hemorragia digestiva en el 21.00 % (n= 39), mientras que el principal punto de partida infeccioso fue abdominal en el 31.70 % (n= 59) de los sujetos; los detalles se encuentran en la tabla 2.

Potencial precipitante	%	n (N= 186)
Infecioso	59.7	111
Hemorragia digestiva	21	39
Ninguno	11.3	21
Etilismo	3.2	6
Hepatotóxicos	1.1	2
Vascular	0.5	1
Leucemia linfoblástica aguda	0.5	1
Isquemia intestinal	0.5	1
Hepatitis alcohólica	0.5	1
Hepatitis a	0.5	1
Glomerulonefritis rápidamente progresiva	0.5	1
Colitis isquémica	0.5	1

Punto de partida infeccioso	%	n (n= 111)
Abdominal	49.5	55
Urinario	33.3	37
Pulmonar	8.1	9
Tejidos blandos	5.4	6
Respiratorio	1.8	2
Vaginal	0.9	1
Hemático	0.9	1

Tabla 2. Distribución potencial precipitante y punto de partida infeccioso en sujetos evaluados. Los resultados se muestran como porcentaje y conteo absoluto. Fuente: Investigación propia.

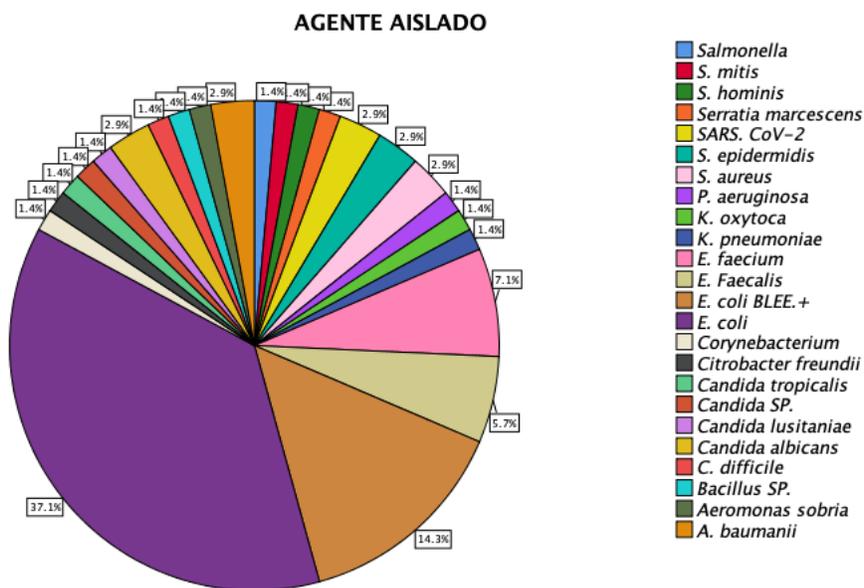


Figura 2. Gráfico circular con frecuencias de agente aislado.

El principal agente aislado fue la bacteria *E. coli*, identificada en el 37.10 % (n= 26) de los sujetos, seguido de *E. coli* BLEE+. En el 14.30 % (n= 10), la figura 2 muestra los detalles de agentes aislados en población estudiada.

En la evaluación para clase ACLF al ingreso, el 41.40 % (n= 77) de los sujetos presentó una clase III, 38.70 % (n= 72) clase II y el 19.90 % (n= 37) clase I; en la evaluación a los 3 días el 40.90 % (n= 76) presentó clase III, el 28.00 % (n= 52) clase II y el 18.30 % (n= 34) clase I, en esta evaluación 12.90 % (n= 24) de los sujetos no presentaron ACLF. a los 3 días.

El 63.40 % (118) de los sujetos presentaron un grado AARC. III, 34.40 % (n= 64) grado II y el 2.20 % (n= 4) grado I; el 88.70 % (n= 165) de los sujetos presentaron ascitis categorizada en grados; de ellos, el 72.10 % (n= 119) presentaron ascitis grado I, el 22.40 % (n= 37) grado II y el 5.50 % (n= 9) grado I.

La tabla 3 muestra los puntajes para AARC. Al ingreso, CLIF-SOFA, CLIF-C, Child-Pugh, MELD., MELD. 3.0, MELD.-NA. y D-AMICO., la tabla 4 muestra los resultados

cuantitativos de laboratorios realizadas en los sujetos; los resultados se muestran como media y desviación estándar.

Escala		\bar{X}	DE.	Mín.	Máx.
Score ingreso	AARC.	10.94	1.706	6	15
CLIF-SOFA		12.16	5.397	8	80
CLIF-C		55.69	7.364	31	74
CHILD-PUGH		11.64	3.755	7	57
MELD.		33.39	7.632	16	54
MELD 3.0		35.44	6.496	19	51
MELD-NA		34.52	6.558	18	52
D-AMICO		5.54	0.758	3	6

Tabla 3. Distribución resultados de escalas aplicadas. Resultados descritos como media, desviación estándar, mínimo y máximo. DE.: Desviación estándar, Máx: Máximo, Mín: Mínimo. Fuente: Investigación propia.

Laboratorio	\bar{X}	DE.	Mín.	Máx.
Leucocitos (/mm ³)	12.37	7.313	2	47
Linfocitos (/mm ³)	1.63	2.148	0	23
Neutrófilos (/mm ³)	10.83	10.693	0	86
Relación neutrófilo/linfocito	12.45	28.174	0	358
Hemoglobina (g/dl)	10.31	2.807	2	19
Plaquetas (/mm ³)	119,286.57	80,247.38	16	559,000
Bilirrubina total (μmol/l)	14.98	12.509	0	49
Bilirrubina directa (μmol/l)	10.59	9.643	0	47
Bilirrubina indirecta (μmol/l)	4.42	4.642	0	30
TSH. (mUI/l)	3.1	4.097	0	21
T4L. (ng/dl)	1.12	0.315	0	2
Procalcitonina (ng/ml)	3.6	10.087	0	86

VSG. (mm/h)	13.08	12.66	0	56
PCR. (mg/l)	7.44	14.624	0	151
INR.	2.99	2.487	1	30
ALT. (U/l)	91.5	152.762	3	1,351
AST. (U/l)	164.74	276.642	10	2,826
GGT. (U/l)	138.33	174.542	10	1,487
Fosfatasa alcalina (ui/l)	196.18	172.562	12	1,266
Albúmina (g/dl)	2.55	0.633	1	5
Creatinina (mg/dl)	2.88	1.775	0	14
Glucosa (mg/dl)	112.52	65.666	3	515
Lactato (mg/dl)	4.04	3.182	1	20
Sodio (meq/l)	131.81	12.258	8	169
Índice lactato/albúmina	1.74	1.542	0	10

Tabla 4. Distribución resultados de laboratorios. Resultados descritos como media, desviación estándar, mínimo y máximo. ALT.: Alanino transaminasa, AST: Aspartato transaminasa, AUC.: Área bajo la curva, DE.: Desviación estándar, GGT.: Gamma-glutamyl transferasa, INR.: Radio internacional normalizado, Máx.: Máximo, Mín.: Mínimo, PCR.: Proteína C reactiva, T4L: Tiroxina libre, TSH.: Hormona estimulante de tiroides, VSG.: Velocidad de sedimentación globular. Fuente: Investigación propia.

El 38.70 % (n= 72) de los sujetos utilizó beta bloqueador, donde el 94.40 % (n= 68) utilizaron propranolol, con dosis promedio de 40 mg/24 h, 2.80 % (n= 2) metoprolol con dosis promedio de 100.00 mg/24 h y 2.80 % (n= 2) carvedilol con una dosis promedio de 9.38 mg/24h. Los sujetos que utilizaron beta bloqueador tuvieron una exposición promedio de 26.29 (DE.: 31.698) meses. Un solo sujeto presentó uso de beta bloqueador durante hospitalización. El uso de este grupo de fármacos se asoció con disminución de la mortalidad a los 90 días, la lesión renal se desarrolló en el 70.2% de los pacientes que no utilizaron beta bloqueador contra el 73.2% de los pacientes que si utilizaron con una p=0.654. El desarrollo de peritonitis bacteriana espontánea se desarrolló en 57 de los pacientes, de los cuales el 49% utilizaba beta bloqueador; de este grupo el 61.10%(n=44) no desarrollaron peritonitis bacteriana espontanea, mientras que el

38.90% (n=28) si desarrollaron dicha infección p=0.053. Del total de pacientes con peritonitis bacteriana espontanea los pacientes que estuvieron expuestos a beta bloqueador el 15.1% presento dicha infección contra el 15.6% de los pacientes que no estuvieron expuestos a dicho fármaco. Los pacientes con uso de betabloqueador desarrollaron menor incidencia de ACLF en comparación con los que no estuvieron expuestos con un diferencia del 24%, también se encontró una asociación con menor grado de ACLF como se muestra en la tabla 6. En la tabla 5 se muestran los resultados para frecuencia cardiaca, tensión arterial sistólica y diastólica al ingreso hospitalario de pacientes con uso previo de beta bloqueador.

Signo vital	\bar{X}	DE.	Min.	Máx.
Frecuencia cardiaca beta-bloqueador (lpm)	80.75	17.248	50	127
Presión arterial sistólica beta-bloqueador (mmhg)	102.44	18.518	50	150
Presion arterial diastólica beta-bloqueador (mmhg)	61.34	12.139	30	89

Tabla 5. Distribución resultados de signos vitales. Resultados descritos como media, desviación estándar, mínimo y máximo. DE.: Desviación estándar, Máx: Máximo, Mín: Mínimo. Fuente: Investigación propia.

Clase ACLF ingreso	Sin uso de betabloqueador (n°pacientes)	Porcentaje	Con uso de betabloqueador (n°pacientes)	Porcentaje	Total general
III	50	26%	27	15%	77 (41.4%)
II	47	25%	25	13%	72 (38.7%)
I	19	10%	18	9%	37 (19.9%)
Total general	116	61%	70	37%	186 (100%)

Tabla 6. Grado de ACLF al ingreso hospitalario. Se realiza comparación entre pacientes que tomaron betabloqueador y quienes no lo tomaron.

			FALLA RENAL		Total
			No	Sí	
USO DE BETABLOQUEADOR	No	Recuento	34	80	114
		% dentro de USO DE BETABLOQUEADOR	29.8%	70.2%	100.0%
		% dentro de FALLA RENAL	64.2%	60.6%	61.6%
		% del total	18.4%	43.2%	61.6%
	Sí	Recuento	19	52	71
		% dentro de USO DE BETABLOQUEADOR	26.8%	73.2%	100.0%
		% dentro de FALLA RENAL	35.8%	39.4%	38.4%
		% del total	10.3%	28.1%	38.4%
Total	Recuento	53	132	185	
	% dentro de USO DE BETABLOQUEADOR	28.6%	71.4%	100.0%	
	% dentro de FALLA RENAL	100.0%	100.0%	100.0%	
	% del total	28.6%	71.4%	100.0%	

Tabla 7. Falla renal en pacientes con ACLF. Se realiza comparación entre pacientes que tomaron betabloqueador y quienes no lo tomaron.

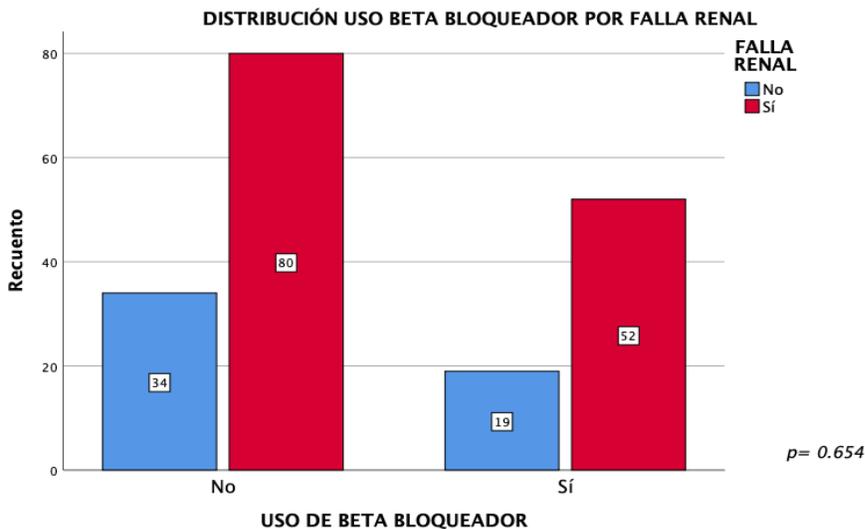


Figura 3. Falla renal en pacientes con ACLF. Recuento de pacientes que tomaron betabloqueador y quienes no lo tomaron.

		PERITONITIS BACTERIANA ESPONTÁNEA		Total	
		No	Sí		
USO DE BETABLOQUEADOR	No	Recuento	85	29	114
		% dentro de USO DE BETABLOQUEADOR	74.6%	25.4%	100.0%
		% dentro de PERITONITIS BACTERIANA ESPONTÁNEA	65.9%	50.9%	61.3%
		% del total	45.7%	15.6%	61.3%
	Sí	Recuento	44	28	72
		% dentro de USO DE BETABLOQUEADOR	61.1%	38.9%	100.0%
		% dentro de PERITONITIS BACTERIANA ESPONTÁNEA	34.1%	49.1%	38.7%
		% del total	23.7%	15.1%	38.7%
Total	Recuento	129	57	186	
	% dentro de USO DE BETABLOQUEADOR	69.4%	30.6%	100.0%	
	% dentro de PERITONITIS BACTERIANA ESPONTÁNEA	100.0%	100.0%	100.0%	
	% del total	69.4%	30.6%	100.0%	

Tabla 8. Peritonitis bacteriana espontánea en pacientes con ACLF. Se realiza comparación entre pacientes que tomaron betabloqueador y quienes no lo tomaron.

El 29.60 % (n= 55) de los sujetos reportaron uso de vasoactivo, donde el 49.10 % (n= 27) utilizaron terlipresina, 36.40 % (n= 20) utilizaron norepinefrina, 10.90 % (n= 6) octreótide, 1.80 % (n= 1) norepinefrina con octreótide y 1.80 % (n= 1) desconocido. La población presentó una media para estancia intrahospitalaria de 6.33 (DE.: 4.950) días. La tabla 9 muestra los detalles para desenlace a 7, 28, 90 y 180 días y la tabla 10, 11, 12 y 13 muestra la mortalidad asociada al grado de ACLF a los 7, 28, 90 y 180 días.

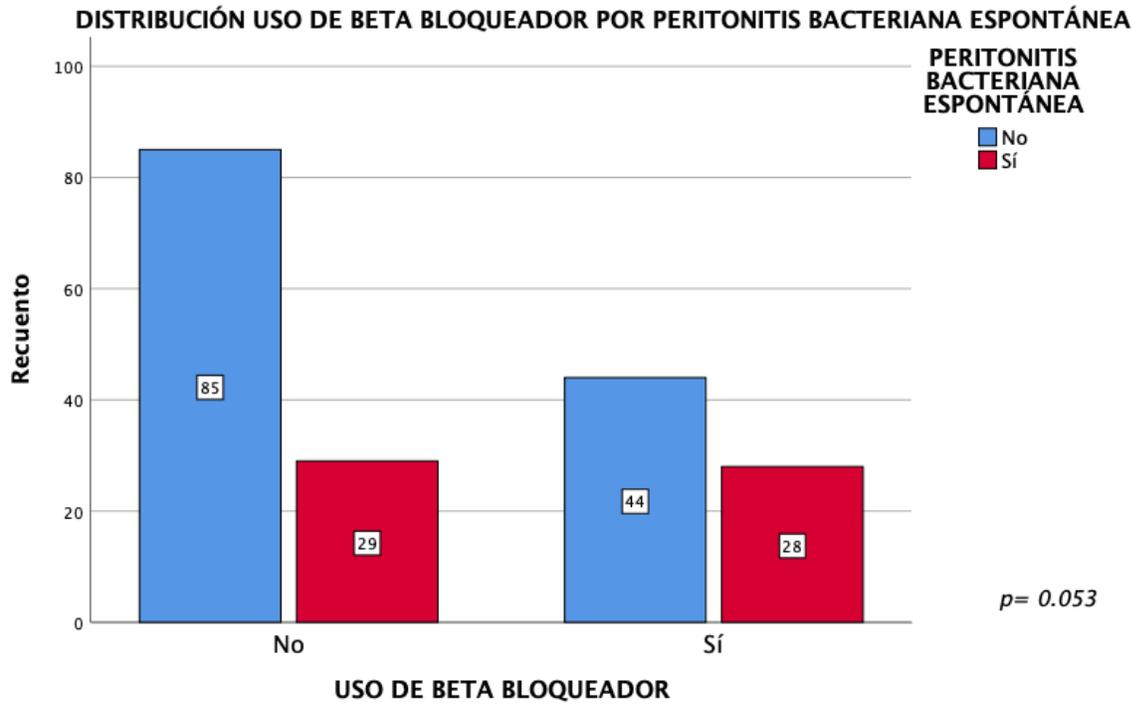


Figura 4. Peritonitis bacteriana espontánea en pacientes con ACLF. Recuento de pacientes que tomaron betabloqueador y quienes no lo tomaron.

		%	n
Desenlace 7 días	Vivo	60.50%	112
	Defunción	39.50%	73
Desenlace 28 días	Vivo	21.10%	39
	Defunción	78.90%	146
Desenlace 90 días	Vivo	14.10%	26
	Defunción	85.90%	159
Desenlace 180 días	Vivo	7.00%	13
	Defunción	93.00%	172

Tabla 9. Detalles desenlace 7, 28, 90 y 180 días. Resultados descritos como porcentaje y conteo absoluto. Fuente: Investigación propia.

			DESENLACE 7 DÍAS		Total
			Vivo	Defunción	
CLASE ACLF. INGRESO	I	Recuento	30	7	37
		% dentro de CLASE ACLF. INGRESO	81.1%	18.9%	100.0%
		% dentro de DESENLACE 7 DÍAS	26.8%	9.6%	20.0%
		% del total	16.2%	3.8%	20.0%
	II	Recuento	48	24	72
		% dentro de CLASE ACLF. INGRESO	66.7%	33.3%	100.0%
		% dentro de DESENLACE 7 DÍAS	42.9%	32.9%	38.9%
		% del total	25.9%	13.0%	38.9%
	III	Recuento	34	42	76
		% dentro de CLASE ACLF. INGRESO	44.7%	55.3%	100.0%
		% dentro de DESENLACE 7 DÍAS	30.4%	57.5%	41.1%
		% del total	18.4%	22.7%	41.1%
Total	Recuento	112	73	185	
	% dentro de CLASE ACLF. INGRESO	60.5%	39.5%	100.0%	
	% dentro de DESENLACE 7 DÍAS	100.0%	100.0%	100.0%	
	% del total	60.5%	39.5%	100.0%	

Tabla 10. Detalles desenlace 7 días acorde al grado de ACLF. Resultados descritos como porcentaje y conteo absoluto. Fuente: Investigación propia.

			DESENLACE 28 DÍAS		Total
			Vivo	Defunción	
CLASE ACLF. INGRESO	I	Recuento	14	23	37
		% dentro de CLASE ACLF. INGRESO	37.8%	62.2%	100.0%
		% dentro de DESENLACE 28 DÍAS	35.9%	15.8%	20.0%
		% del total	7.6%	12.4%	20.0%
	II	Recuento	19	53	72
		% dentro de CLASE ACLF. INGRESO	26.4%	73.6%	100.0%
		% dentro de DESENLACE 28 DÍAS	48.7%	36.3%	38.9%
		% del total	10.3%	28.6%	38.9%
	III	Recuento	6	70	76
		% dentro de CLASE ACLF. INGRESO	7.9%	92.1%	100.0%
		% dentro de DESENLACE 28 DÍAS	15.4%	47.9%	41.1%
		% del total	3.2%	37.8%	41.1%
	Total	Recuento	39	146	185
		% dentro de CLASE ACLF. INGRESO	21.1%	78.9%	100.0%
		% dentro de DESENLACE 28 DÍAS	100.0%	100.0%	100.0%
		% del total	21.1%	78.9%	100.0%

Tabla 11. Detalles desenlace 28 días acorde al grado de ACLF. Resultados descritos como porcentaje y conteo absoluto. Fuente: Investigación propia.

		DESENLACE 90 DÍAS		Total	
		Vivo	Defunción		
CLASE ACLF. INGRESO	I	Recuento	13	24	37
		% dentro de CLASE ACLF. INGRESO	35.1%	64.9%	100.0%
		% dentro de DESENLACE 90 DÍAS	50.0%	15.1%	20.0%
		% del total	7.0%	13.0%	20.0%
	II	Recuento	12	60	72
		% dentro de CLASE ACLF. INGRESO	16.7%	83.3%	100.0%
		% dentro de DESENLACE 90 DÍAS	46.2%	37.7%	38.9%
		% del total	6.5%	32.4%	38.9%
	III	Recuento	1	75	76
		% dentro de CLASE ACLF. INGRESO	1.3%	98.7%	100.0%
		% dentro de DESENLACE 90 DÍAS	3.8%	47.2%	41.1%
		% del total	0.5%	40.5%	41.1%
Total	Recuento	26	159	185	
	% dentro de CLASE ACLF. INGRESO	14.1%	85.9%	100.0%	
	% dentro de DESENLACE 90 DÍAS	100.0%	100.0%	100.0%	
	% del total	14.1%	85.9%	100.0%	

Tabla 12.
 Detalles desenlace 90 días acorde al grado de ACLF. Resultados descritos como porcentaje y conteo absoluto. Fuente: Investigación propia.

		DESCENLACE 180 DÍAS		Total	
		Vivo	Defunción		
CLASE ACLF. INGRESO	I	Recuento	9	28	37
		% dentro de CLASE ACLF. INGRESO	24.3%	75.7%	100.0%
		% dentro de DESCENLACE 180 DÍAS	69.2%	16.3%	20.0%
		% del total	4.9%	15.1%	20.0%
	II	Recuento	3	69	72
		% dentro de CLASE ACLF. INGRESO	4.2%	95.8%	100.0%
		% dentro de DESCENLACE 180 DÍAS	23.1%	40.1%	38.9%
		% del total	1.6%	37.3%	38.9%
	III	Recuento	1	75	76
		% dentro de CLASE ACLF. INGRESO	1.3%	98.7%	100.0%
		% dentro de DESCENLACE 180 DÍAS	7.7%	43.6%	41.1%
		% del total	0.5%	40.5%	41.1%
Total	Recuento	13	172	185	
	% dentro de CLASE ACLF. INGRESO	7.0%	93.0%	100.0%	
	% dentro de DESCENLACE 180 DÍAS	100.0%	100.0%	100.0%	
	% del total	7.0%	93.0%	100.0%	

Tabla 13.
 Detalles desenlace 180 días acorde al grado de ACLF. Resultados descritos como porcentaje y conteo absoluto. Fuente: Investigación propia.

En la evaluación de mortalidad a 7 días, la evaluación con mayor área bajo la curva para mortalidad fue CLIF-SOFA con 65.6 % para un punto de corte de 12 puntos; la escala con mayor sensibilidad fue el score AARC al ingreso con 74 % y un punto de corte de 11 puntos, mientras que la escala con mejor especificidad fue el MELD. 3.0 con 56.2 % y un punto de corte de 36.

En la evaluación de mortalidad a 28 días, la evaluación con mayor área bajo la curva y sensibilidad para mortalidad fue CLIF-SOFA con 65.6 % (AUC.) y 76.0 % (sensibilidad) para un punto de corte de 11 puntos; la escala con mejor especificidad fue el score AARC al ingreso y clasificación Child-Pugh con 61.4 % y un punto de corte de 11 para AARC al ingreso y 12 para Child-Pugh.

En la evaluación de mortalidad a 90 días, la evaluación con mayor área bajo la curva y sensibilidad para mortalidad fue CLIF-SOFA con 81.3 % (AUC.) y 74.8 % (sensibilidad) para un punto de corte de 11 puntos; la escala con mejor especificidad fue el score AARC al ingreso con 73.1 % y un punto de corte de 11. Esta evaluación de mortalidad fue la que mayor área bajo la curva presentó de todas las escalas utilizadas en la investigación. En la evaluación de mortalidad a 180 días, la evaluación con mayor área bajo la curva y sensibilidad para mortalidad fue CLIF-C con 79.2 % (AUC.) y 80.8 % (sensibilidad) para un punto de corte de 11 puntos; la escala con mejor especificidad fue el score AARC al ingreso con 76.9 % y un punto de corte de 11.

La tabla 14 muestra los resultados (punto de corte, área bajo la curva, sensibilidad, especificidad y valor p) de la curva ROC. para resultados de Score AARC. Ingreso, CLIF-SOFA, CLIF-C, Child-Pugh, MELD., MELD. 3.0, MELD.-NA. y D-AMICO. por mortalidad a 7 (figura 5), 28 (figura 6), 90 (figura 7) y 180 días (figura 8).

Evaluación mortalidad 7 días	Punto corte	AUC. (%)	Sens.	Esp.	p
Score AARC. ingreso	11 (10.5)	64.6	74.0	48.2	< 0.001
CLIF-SOFA	12 (11.5)	65.6	63.0	52.7	< 0.001
CLIF-C	56 (55.5)	64.0	64.4	55.4	0.001
CHILD-PUGH	12 (11.5)	57.4	58.9	53.6	0.087
MELD.	34 (33.5)	60.5	60.3	54.5	0.014
MELD 3.0	36 (35.5)	61.9	63.0	56.2	0.005
MELD-NA	35 (34.5)	60.9	63.0	53.6	0.010
D-AMICO	6 (5.5)	47.8	67.1	28.6	0.610
Evaluación mortalidad 28 días	Punto corte	AUC. (%)	Sens.	Esp.	p
Score AARC. ingreso	11 (10.5)	68.1	67.1	64.1	< 0.001
CLIF-SOFA	11 (10.5)	73.6	76.0	59.0	< 0.001
CLIF-C	53 (52.5)	71.1	75.3	51.3	< 0.001
CHILD-PUGH	12 (11.5)	62.0	55.5	64.1	0.020
MELD.	31 (30.5)	68.3	69.9	53.8	< 0.001
MELD 3.0	33 (32.5)	68.5	74.7	56.4	< 0.001
MELD-NA	32 (31.5)	68.6	74.0	51.3	< 0.001
D-AMICO	6 (5.5)	52.0	70.5	33.3	0.705
Evaluación mortalidad 90 días	Punto corte	AUC. (%)	Sens.	Esp.	p
Score AARC. ingreso	11 (10.5)	75.1	66.0	73.1	< 0.001
CLIF-SOFA	11 (10.5)	81.3	74.8	69.2	< 0.001
CLIF-C	53 (52.5)	75.5	74.8	61.5	< 0.001
CHILD-PUGH	12 (11.5)	67.9	54.7	69.2	0.003
MELD.	30 (29.5)	74.2	74.2	61.5	< 0.001
MELD 3.0	33 (32.5)	72.7	74.2	69.2	< 0.001
MELD-NA	32 (31.5)	73.2	73.6	61.5	< 0.001
D-AMICO	6 (5.5)	52.2	70.4	34.6	0.714

Evaluación mortalidad 180 días	Punto corte	AUC. (%)	Sens.	Esp.	p
Score AARC. ingreso	11 (10.5)	71.6	63.4	76.9	< 0.001
CLIF-SOFA	11 (10.5)	78.7	71.5	69.2	< 0.001
CLIF-C	51 (50.5)	79.2	80.8	69.2	< 0.001
CHILD-PUGH	11 (10.5)	71.6	74.4	53.8	0.003
MELD.	31 (30.5)	73.0	67.4	69.2	0.001
MELD 3.0	32 (31.5)	69.6	74.4	61.5	0.016
MELD-NA	30 (29.5)	71.3	77.3	53.8	0.002
D-AMICO	6 (5.5)	55.1	70.3	38.5	0.558

Tabla 14. Resultados curva ROC. para escalas evaluadas. AUC.: Área bajo la curva, Esp.: Especificidad, Sens.: Sensibilidad. Fuente: Investigación propia.

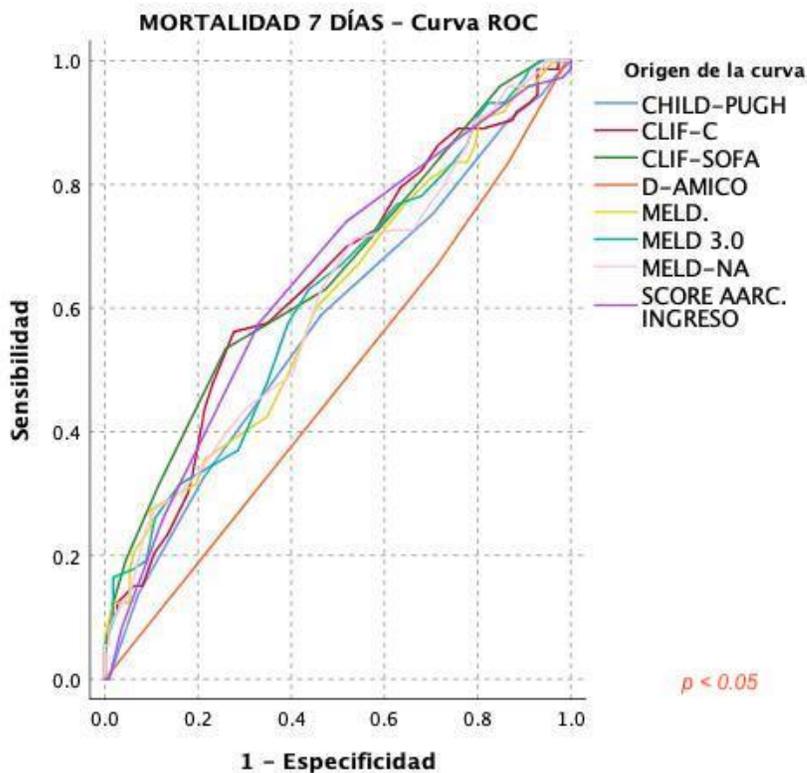


Figura 5. Curva ROC. mortalidad 7 días por escala. *Evaluación Child-Pug y D-AMICO no presentaron significancia estadística ($p < 0.05$).

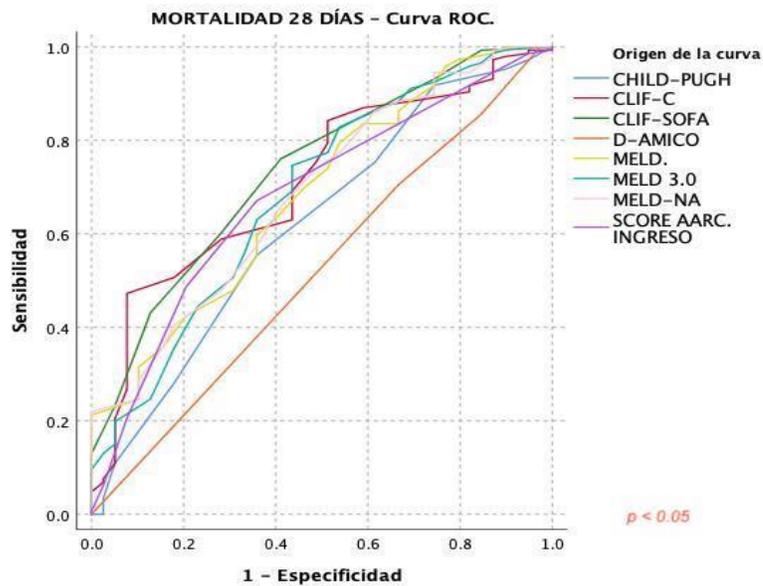


Figura 6. Curva ROC. mortalidad 28 días por escala. *Evaluación D-AMICO no presentó significancia estadística ($p < 0.05$).

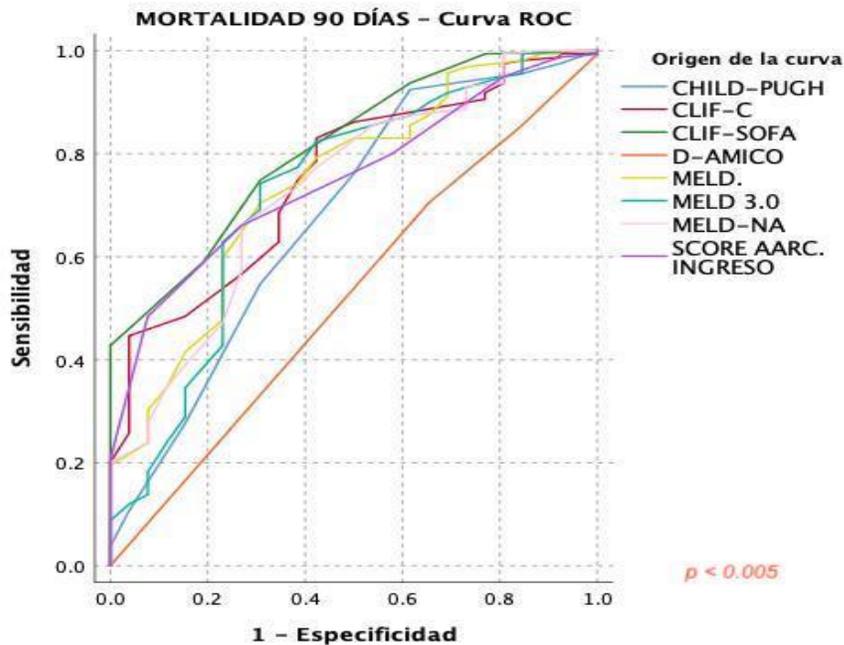


Figura 7. Curva ROC. mortalidad 90 días por escala. *Evaluación D-AMICO no presentó significancia estadística ($p < 0.05$)

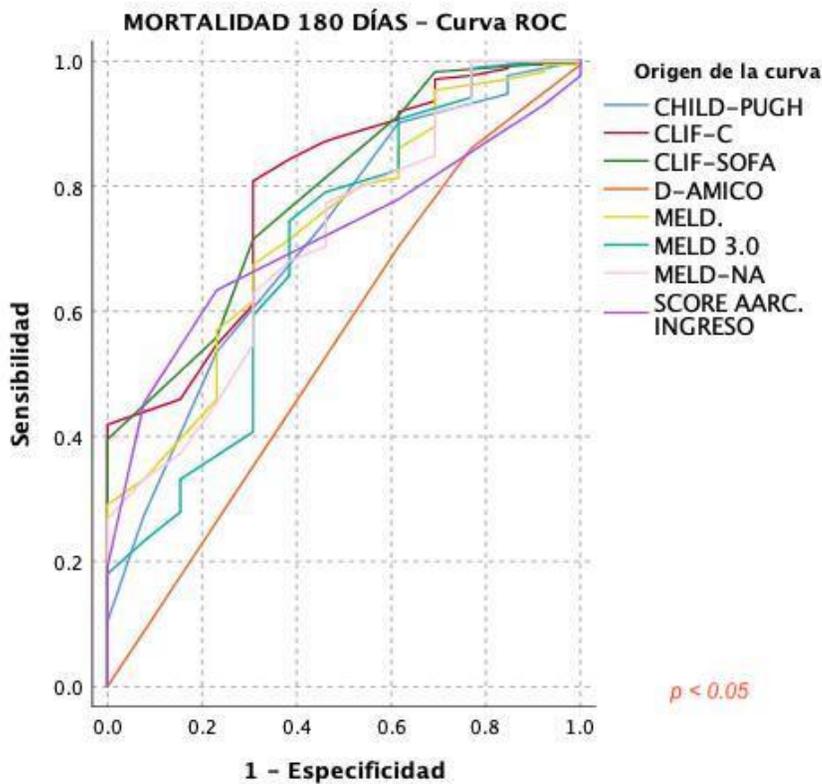


Figura 8. Curva ROC. mortalidad 180 días por escala. *Evaluación D-AMICO no presentó significancia estadística ($p < 0.05$).

En el caso de las evaluaciones de laboratorio, en la mortalidad a 7 días se encontró la mayor área bajo la curva y especificidad para mortalidad en el conteo plaquetario con 72.8 % (AUC.) y 87.0 % (especificidad) y un punto de corte de $166,500/\text{mm}^3$, la mayor sensibilidad la presentó el conteo de leucocitos con 100.0 % y un punto de corte de $7.6/\text{mm}^3$. En cuanto a la significancia estadística, ésta solo se presentó para los niveles de hemoglobina con un punto de corte de 6.3 g/dl y fosfatasa alcalina con punto de corte de 167.0 UI/l. Las evaluaciones de laboratorio y resultados de curva ROC. para mortalidad a 7 días se muestran en la tabla 15 y figura 9.

Evaluación mortalidad 7 días	Punto corte	AUC. (%)	Sens.	Esp.	p
Leucocitos (/mm ³)	7.6	64.1	100.0	52.2	0.167
Linfocitos (/mm ³)	0.8	60.3	75.0	56.5	0.321
Neutrófilos (/mm ³)	8.3	56.5	50.0	56.5	0.632
Relación neutrófilo/linfocito	6.9	50.0	50.0	52.2	1.000
Hemoglobina (g/dl)	6.3	17.4	75.0	8.7	< 0.001
Plaquetas (/mm ³)	166,500.0	72.8	75.0	87.0	0.176
Bilirrubina total (µmol/l)	10.3	46.7	50.0	52.2	0.831
Bilirrubina directa (µmol/l)	7.7	49.5	50.0	52.2	0.972
Bilirrubina indirecta (µmol/l)	1.0	28.3	50.0	26.1	0.232
TSH. (mUI/l)	3.0	51.1	50.0	65.2	0.929
T4L. (ng/dl)	1.1	63.0	75.0	65.2	0.432
Procalcitonina (ng/ml)	0.8	33.2	50.0	43.5	0.247
VSG. (mm/h)	24.0	68.5	75.0	78.3	0.284
PCR. (mg/l)	6	48.9	50.0	65.2	0.937
INR.	2.6	60.3	75.0	56.5	0.448
ALT. (U/l)	86	44.0	50.0	65.2	0.672
AST. (U/l)	133	41.3	50.0	65.2	0.609
GGT. (U/l)	122	56.5	50.0	78.3	0.699
Fosfatasa alcalina (UI/l)	167.0	75.0	75.0	73.9	0.018
Albúmina (g/dl)	2.3	32.6	50.0	30.4	0.324
Creatinina (mg/dl)	2.7	65.2	75.0	65.2	0.245
Glucosa (mg/dl)	106.5	42.4	50.0	56.5	0.633
Lactato (mg/dl)	4.2	56.0	50.0	87.0	0.749
Sodio (meq/l)	131	58.2	75.0	47.8	0.487
Índice lactato/albúmina	2.7	58.7	50.0	95.7	0.654

Tabla 15. Resultados curva ROC. para mortalidad 7 días por laboratorio. ALT.: Alanino transaminasa, AST: Aspartato transaminasa, AUC.: Área bajo la curva, ESP.: Especificidad, GGT.: Gamma-glutamyl transferasa, INR.: Radio internacional normalizado, PCR.: Proteína C reactiva, SENS.: Sensibilidad, T4L: Tiroxina libre, TSH.: Hormona estimulante de tiroides, VSG.: Velocidad de sedimentación globular. Fuente: Investigación propia.

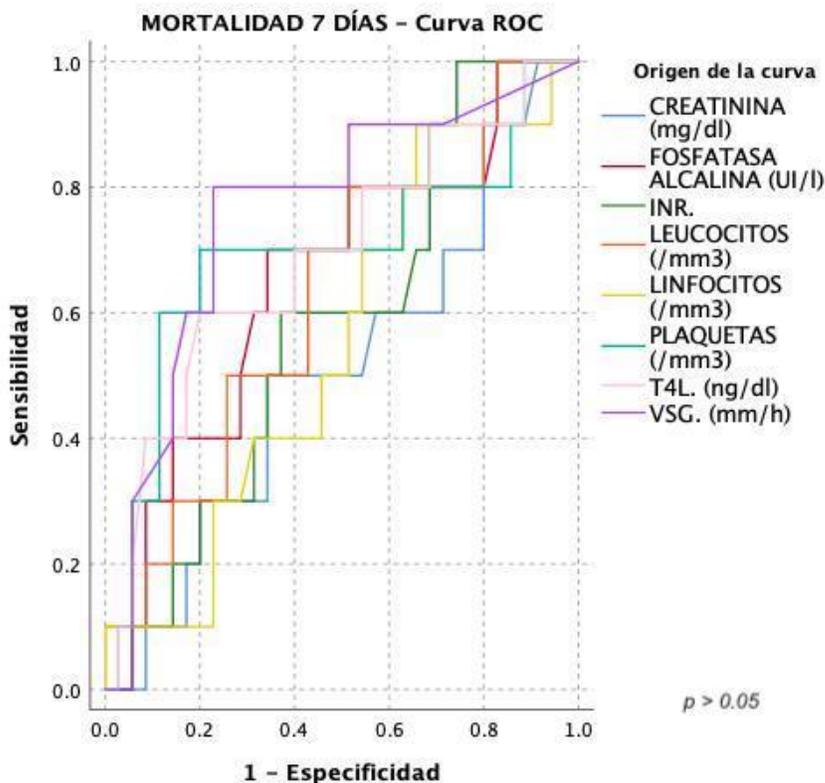


Figura 9. Curva ROC. laboratorios-mortalidad 7 días. Solo se muestran laboratorios con área bajo la curva ≥ 50.0 %.

Para la mortalidad a 28 días se encontró la mayor área bajo la curva en los niveles de ALT con 69.3 % y un punto de corte de 35 U/l, la mayor sensibilidad en los niveles de procalcitonina con 81.3 % y un punto de corte de 0.3 ng/ml mientras que la mayor especificidad la presentó el INR y creatinina con 72.7 %, INR. Con un punto de corte de 2.5 y creatinina con punto de corte de 2.5 mg/dl; el único laboratorio que presentó significancia estadística para mortalidad a 28 días fue la glucosa con un punto de corte de 91 mg/dl. Las evaluaciones de laboratorio y resultados de curva ROC. para mortalidad a 28 días se muestran en la tabla 16 y figura 10.

Evaluación mortalidad 28 días	Punto corte	AUC. (%)	Sens.	Esp.	p
Leucocitos (/mm ³)	9.0	43.2	50.0	54.5	0.578
Linfocitos (/mm ³)	0.8	67.9	56.3	63.6	0.129
Neutrófilos (/mm ³)	5.0	45.5	62.5	45.5	0.699
Relación neutrófilo/linfocito	6.5	26.7	43.8	36.4	0.016
Hemoglobina (g/dl)	8.6	43.8	56.3	36.4	0.602
Plaquetas (/mm ³)	79,500.0	44.9	56.3	54.5	0.650
Bilirrubina total (µmol/l)	8.4	59.7	56.3	54.5	0.397
Bilirrubina directa (µmol/l)	6.6	60.8	56.3	54.5	0.338
Bilirrubina indirecta (µmol/l)	1.7	50.6	68.8	54.5	0.961
TSH. (mUI/l)	1.0	39.8	62.5	45.5	0.399
T4L. (ng/dl)	0.9	40.9	62.5	27.3	0.423
Procalcitonina (ng/ml)	0.3	41.8	81.3	18.2	0.472
VSG. (mm/h)	13	53.7	62.5	54.5	0.747
PCR. (mg/l)	5	30.1	43.8	27.3	0.062
INR.	2.5	65.6	75.0	72.7	0.165
ALT. (U/l)	35	69.3	68.8	54.5	0.063
AST. (U/l)	71.0	68.5	68.8	63.6	0.077
GGT. (U/l)	56	54.8	62.5	36.4	0.678
Fosfatasa alcalina (ui/l)	151	56.3	62.5	54.5	0.576
Albúmina (g/dl)	2.4	40.6	50.0	45.5	0.422
Creatinina (mg/dl)	2.5	57.4	56.3	72.7	0.508
Glucosa (mg/dl)	91.0	27.8	43.8	18.2	0.025
Lactato (mg/dl)	1.9	48.6	81.3	36.4	0.904
Sodio (meq/l)	128	65.1	81.3	54.5	0.188
Índice lactato/albúmina	1.0	55.1	56.3	54.5	0.657

Tabla 16. Resultados curva ROC. para mortalidad 28 días por laboratorio. ALT.: Alanino transaminasa, AST: Aspartato transaminasa, AUC.: Área bajo la curva, ESP.: Especificidad, GGT.: Gamma-glutamyl transferasa, INR.: Radio internacional normalizado, PCR.: Proteína C reactiva, SENS.: Sensibilidad, T4L: Tiroxina libre, TSH.: Hormona estimulante de tiroides, VSG.: Velocidad de sedimentación globular. Fuente: Investigación propia.

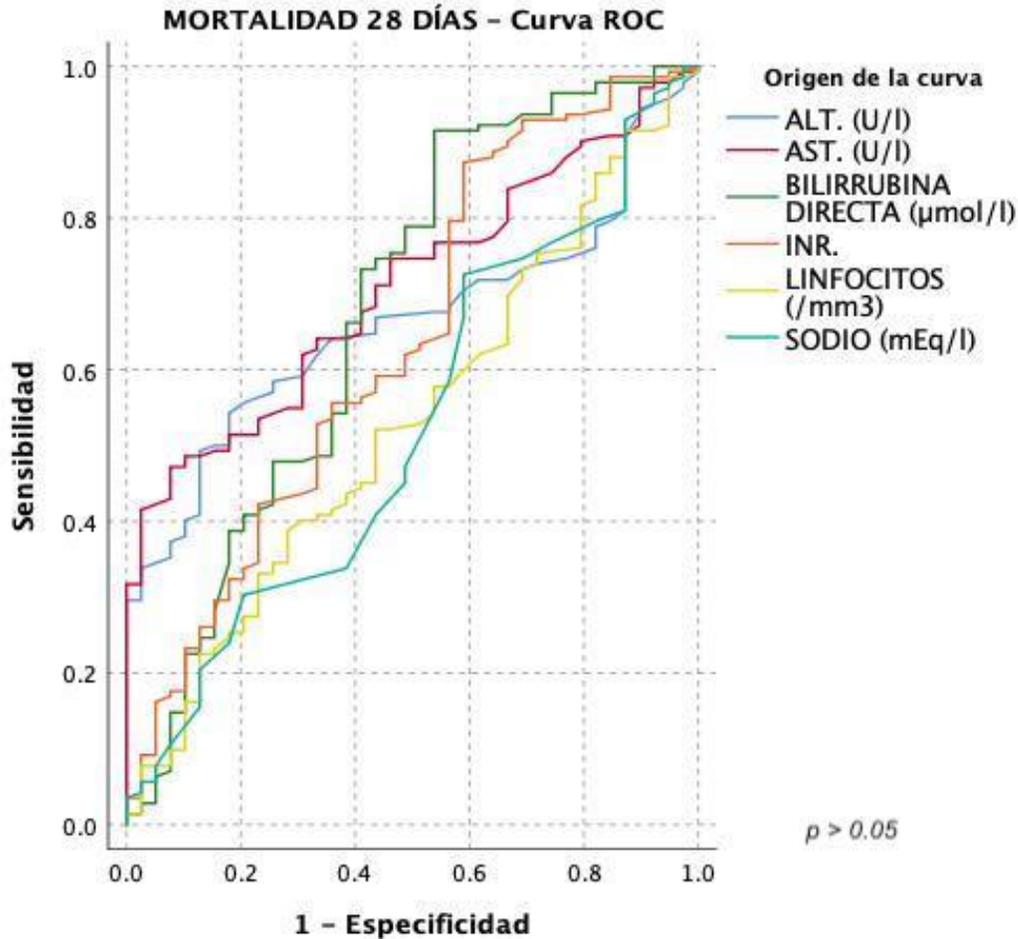


Figura 10. Curva ROC. laboratorios-mortalidad 28 días. Solo se muestran laboratorios con área bajo la curva ≥ 50.0 %.

En la mortalidad a 90 días se encontró la mayor área bajo la curva en los niveles de AST con 77.6 % y un punto de corte de 53 U/l, la mayor sensibilidad en los niveles de T4L y procalcitonina con 94.7 % y un punto de corte de 0.6 ng/dl para TSH y 0.1 ng/ml para procalcitonina; la mayor especificidad la presentó el INR con 75.0 % y un punto de corte de 2.6; los laboratorios que presentaron significancia estadística fue la bilirrubina total, bilirrubina directa, ALT, AST y glucosa. Las evaluaciones de laboratorio y resultados de curva ROC. para mortalidad a 90 días se muestran en la tabla 17 y figura 11.

Evaluación mortalidad 90 días	Punto corte	AUC. (%)	Sens.	Esp.	p
Leucocitos (/mm ³)	6.7	29.6	57.9	37.5	0.104
Linfocitos (/mm ³)	0.4	51.3	89.5	37.5	0.924
Neutrófilos (/mm ³)	4.4	34.9	63.2	25.0	0.217
Relación neutrófilo/linfocito	5.5	40.1	63.2	25.0	0.380
Hemoglobina (g/dl)	8.6	54.9	63.2	50.0	0.725
Plaquetas (/mm ³)	79,500.0	42.8	52.6	50.0	0.538
Bilirrubina total (μmol/l)	4.8	73.7	78.9	62.5	0.020
Bilirrubina directa (μmol/l)	3.7	74.3	78.9	62.5	0.013
Bilirrubina indirecta (μmol/l)	1.6	65.8	73.7	62.5	0.175
TSH. (mUI/l)	0.9	37.5	63.2	37.5	0.342
T4L. (ng/dl)	0.6	35.5	94.7	12.5	0.226
Procalcitonina (ng/ml)	0.1	37.2	94.7	12.5	0.275
VSG. (mm/h)	13	56.9	63.2	62.5	0.583
PCR. (mg/l)	3	34.9	68.4	25.0	0.228
INR.	2.6	62.5	68.4	75.0	0.316
ALT. (U/l)	35	74.3	68.4	62.5	0.010
AST. (U/l)	53	77.6	73.7	62.5	0.002
GGT. (U/l)	62.0	60.9	52.6	62.5	0.395
Fosfatasa alcalina (ui/l)	151	60.5	63.2	62.5	0.344
Albúmina (g/dl)	2.4	41.8	52.6	37.5	0.490
Creatinina (mg/dl)	2.1	52.0	63.2	50.0	0.870
Glucosa (mg/dl)	78	27.0	57.9	25.0	0.043
Lactato (mg/dl)	2.0	36.2	73.7	25.0	0.231
Sodio (meq/l)	128	59.5	73.7	50.0	0.422
Índice lactato/albúmina	0.8	46.1	57.9	37.5	0.733

Tabla 17. Resultados curva ROC. para mortalidad 90 días por laboratorio. ALT.: Alanino transaminasa, AST: Aspartato transaminasa, AUC.: Área bajo la curva, ESP.: Especificidad, GGT.: Gamma-glutamyl transferasa, INR.: Radio internacional normalizado, PCR.: Proteína C reactiva, SENS.: Sensibilidad, T4L: Tiroxina libre, TSH.: Hormona estimulante de tiroides, VSG.: Velocidad de sedimentación globular. Fuente: Investigación propia.

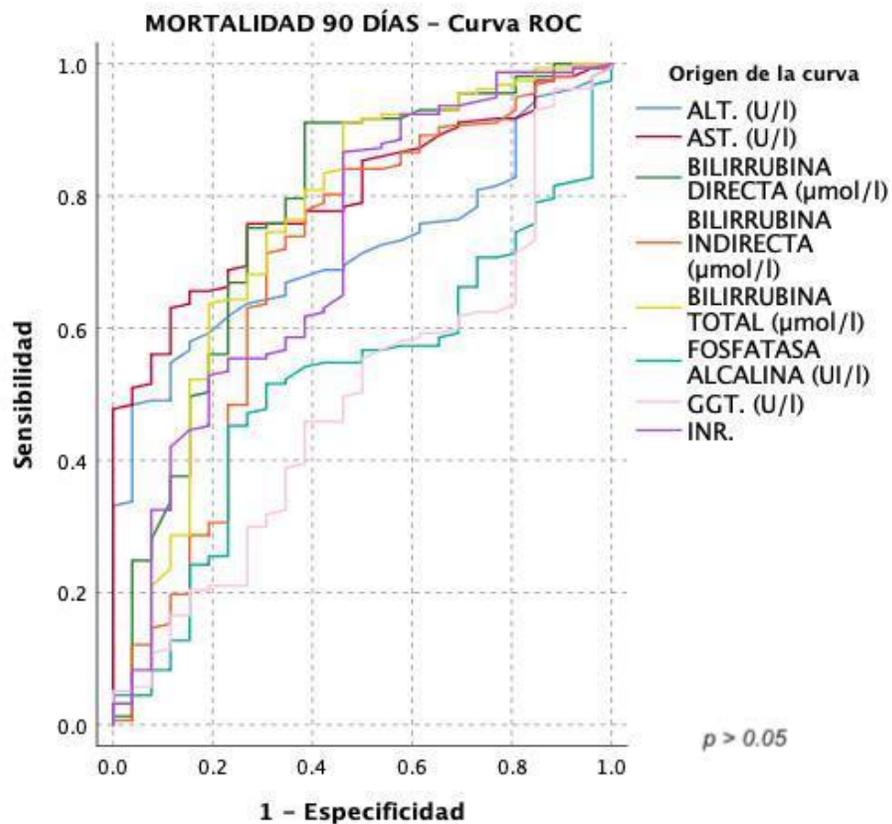


Figura 11. Curva ROC. laboratorios-mortalidad 90 días. Solo se muestran laboratorios con área bajo la curva ≥ 50.0 %.

Para la mortalidad a 180 días se encontró la mayor área bajo la curva y especificidad en los niveles de AST con 80.6 % (AUC.) y 100.0 % (especificidad) con un punto de corte de 71.0 U/l, la mayor sensibilidad en los niveles de T4L y procalcitonina con 95.2 % y un punto de corte de 0.6 ng/dl para TSH y 0.1 ng/ml para procalcitonina; los laboratorios que presentaron significancia estadística fue la bilirrubina total, bilirrubina directa, INR., ALT., AST. y fosfatasa alcalina. Las evaluaciones de laboratorio y resultados de curva ROC para mortalidad a 180 días se muestran en la tabla 18 y figura 12.

Evaluación mortalidad 180 días	Punto corte	AUC. (%)	Sens.	Esp.	p
Leucocitos (/mm ³)	6.7	43.7	61.9	50.0	0.657
Linfocitos (/mm ³)	0.4	68.3	90.5	50.0	0.149
Neutrófilos (/mm ³)	5.0	46.8	61.9	50.0	0.817
Relación neutrófilo/linfocito	5.5	35.7	66.7	33.3	0.247
Hemoglobina (g/dl)	8.6	46.0	61.9	50.0	0.800
Plaquetas (/mm ³)	73,000.0	55.6	61.9	50.0	0.637
Bilirrubina total (μmol/l)	3.5	76.2	90.5	66.7	0.022
Bilirrubina directa (μmol/l)	1.7	77.8	90.5	66.7	0.008
Bilirrubina indirecta (μmol/l)	1.8	69.0	71.4	83.3	0.146
TSH. (mUI/l)	0.9	41.3	66.7	50.0	0.601
T4L. (ng/dl)	0.6	32.1	95.2	16.7	0.202
procalcitonina (ng/ml)	0.1	32.5	95.2	16.7	0.199
VSG. (mm/h)	14	48.0	52.4	66.7	0.887
PCR. (mg/l)	3.0	42.1	71.4	33.3	0.582
INR.	2.5	72.2	66.7	66.7	0.038
ALT. (U/l)	37.0	73.8	57.1	66.7	0.018
AST. (U/l)	71.0	80.6	71.4	100.0	< 0.001
GGT. (U/l)	56	69.4	71.4	66.7	0.167
Fosfatasa alcalina (ui/l)	139	73.0	71.4	66.7	0.015
Albúmina (g/dl)	2.4	44.4	57.1	50.0	0.692
Creatinina (mg/dl)	2.1	37.3	57.1	33.3	0.255
Glucosa (mg/dl)	78	29.4	61.9	33.3	0.149
Lactato (mg/dl)	2.0	32.9	71.4	16.7	0.139
Sodio (meq/l)	128	59.5	71.4	50.0	0.480
Índice lactato/albúmina	1.1	43.7	52.4	50.0	0.601

Tabla 18. Resultados curva ROC. para mortalidad 180 días por laboratorio. ALT.: Alanino transaminasa, AST: Aspartato transaminasa, AUC.: Área bajo la curva, ESP.: Especificidad, GGT.: Gamma-glutamyl transferasa, INR.: Radio internacional normalizado, PCR.: Proteína C reactiva, SENS.: Sensibilidad, T4L: Tiroxina libre, TSH.: Hormona estimulante de tiroides, VSG.: Velocidad de sedimentación globular. Fuente: Investigación propia

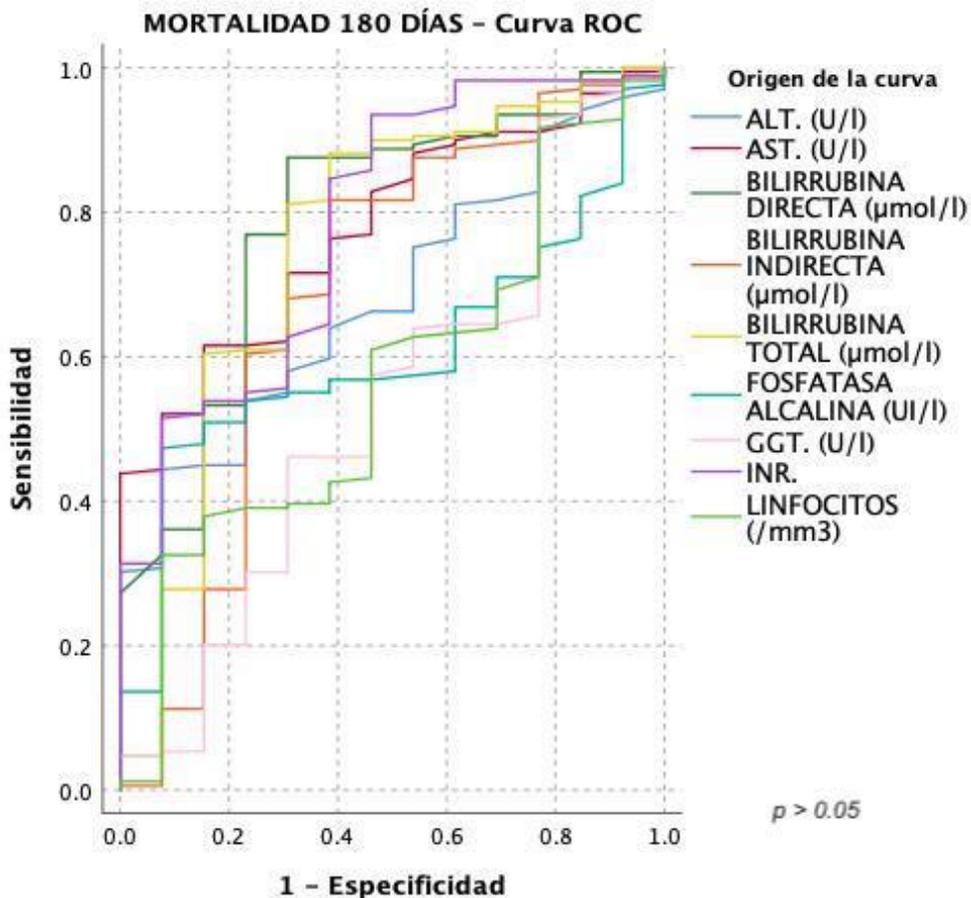


Figura 12. Curva ROC. laboratorios-mortalidad 180 días. Solo se muestran laboratorios con área bajo la curva ≥ 50.0 %.

Para las características clínicas y mortalidad, se utilizaron pruebas de asociación mediante Chi-cuadrada. Se encontró significancia estadística para mortalidad a 7 días en falla circulatoria con sensibilidad de 37.0 % y especificidad de 84.8 % (figura 13), falla coagulación con sensibilidad de 63.0 % y especificidad de 58.0 % (figura 14) y síndrome hepatorenal con sensibilidad de 1.4 % y especificidad de 90.2 % (figura 15).

En mortalidad a 28 días, ninguna característica clínica presentó significancia estadística; la mayor sensibilidad la presentó la ascitis con 76.7 % y la mayor especificidad la falla respiratoria con 94.9 %.

Para mortalidad a 90 días, se encontró significancia estadística para falla hepática con sensibilidad de 50.3 % y especificidad de 80.8 % (figura 16), falla coagulación con sensibilidad de 54.1 % y especificidad de 73.1 % (figura 17), síndrome hepatorenal con sensibilidad de 5.0 % y especificidad de 84.6 % (figura 18) y uso de beta bloqueador con sensibilidad de 35.2 % y especificidad de 42.3 % (figura 19).

En mortalidad a 180 días, se encontró significancia estadística para falla hepática con sensibilidad de 51.2 % y especificidad de 84.6 % (figura 20), falla coagulación con sensibilidad de 52.3 % y especificidad de 76.9 % (figura 21) y síndrome hepatorenal con sensibilidad de 5.2 % y especificidad de 76.9 % (figura 22). La tabla 19 muestra los detalles de las pruebas de asociación para mortalidad por características clínicas.

En el 45.70 % (n= 85) de los sujetos contaba con tomografía axial computada de abdomen, sin embargo por problemas técnicos institucionales no se logró realizar las mediciones correspondientes en el tiempo previsto en el estudio para valorar sarcopenia, por lo cual no se logró cumplir con dicho objetivo.

Característica	Mortalidad 7 días			Mortalidad 28 días			Mortalidad 90 días			Mortalidad 180 días		
	Sens. (%)	Esp. (%)	<i>p</i>	Sens. (%)	Esp. (%)	<i>p</i>	Sens. (%)	Esp. (%)	<i>p</i>	Sens. (%)	Esp. (%)	<i>p</i>
Ascitis	75.3	24.1	0.932	76.7	28.2	0.525	75.5	23.1	0.873	76.2	30.8	0.574
Hipertensión portal hemorrágica	42.5	62.5	0.499	40.4	64.1	0.608	39.6	61.5	0.911	40.1	69.2	0.506
Encefalopatía	54.8	50.9	0.449	49.3	41.0	0.284	50.3	42.3	0.485	51.2	46.2	0.852
Falla hepática	49.3	51.8	0.884	52.1	64.1	0.073	53.5	80.8	0.001	51.2	84.6	0.013
Falla renal	74.0	30.6	0.500	73.3	36.8	0.219	71.1	28.0	0.924	70.8	23.1	0.636
Falla neurológica	37.0	72.3	0.182	32.9	74.4	0.387	32.7	76.9	0.327	32.0	76.9	0.505
Falla circulatoria	37.0	84.8	0.001	25.3	82.1	0.335	25.2	84.6	0.278	25.0	92.3	0.158
Falla respiratoria	19.2	88.4	0.154	17.1	94.9	0.059	16.4	96.2	0.094	15.7	100.0	0.122
Falla coagulación	63.0	58.0	0.005	53.4	61.5	0.097	54.1	73.1	0.010	52.3	76.9	0.042
Síndrome hepatorenal	1.4	90.2	0.023	5.5	89.7	0.282	5.0	84.6	0.047	5.2	76.9	0.012
Uso beta bloqueador	32.9	58.0	0.214	35.6	51.3	0.135	35.2	42.3	0.029	37.8	53.8	0.550
Uso vasoactivo	37.0	75.0	0.081	32.9	82.1	0.070	32.1	84.6	0.084	31.4	92.3	0.071

Tabla 19. Sensibilidad y especificidad por característica clínica para mortalidad. ESP.: Especificidad, SENS.: Sensibilidad.

*Prueba Chi-Cuadrada. Fuente: Investigación propia

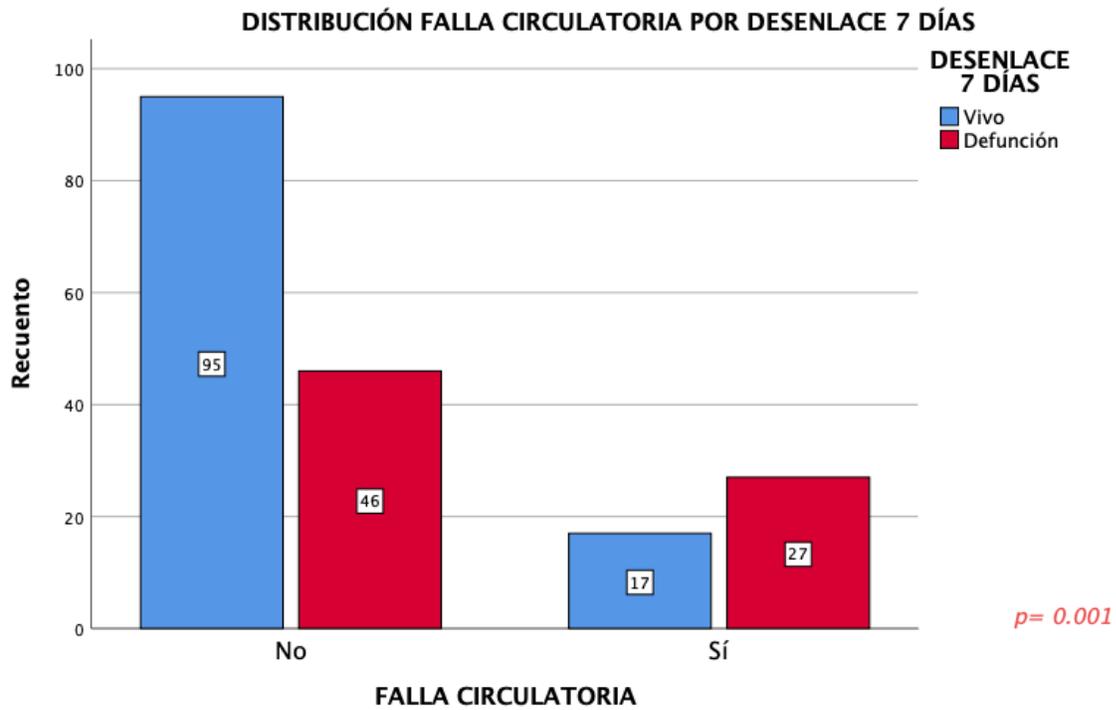


Figura 13. Distribución falla circulatoria por desenlace a 7 días. *Prueba Chi-cuadrada.

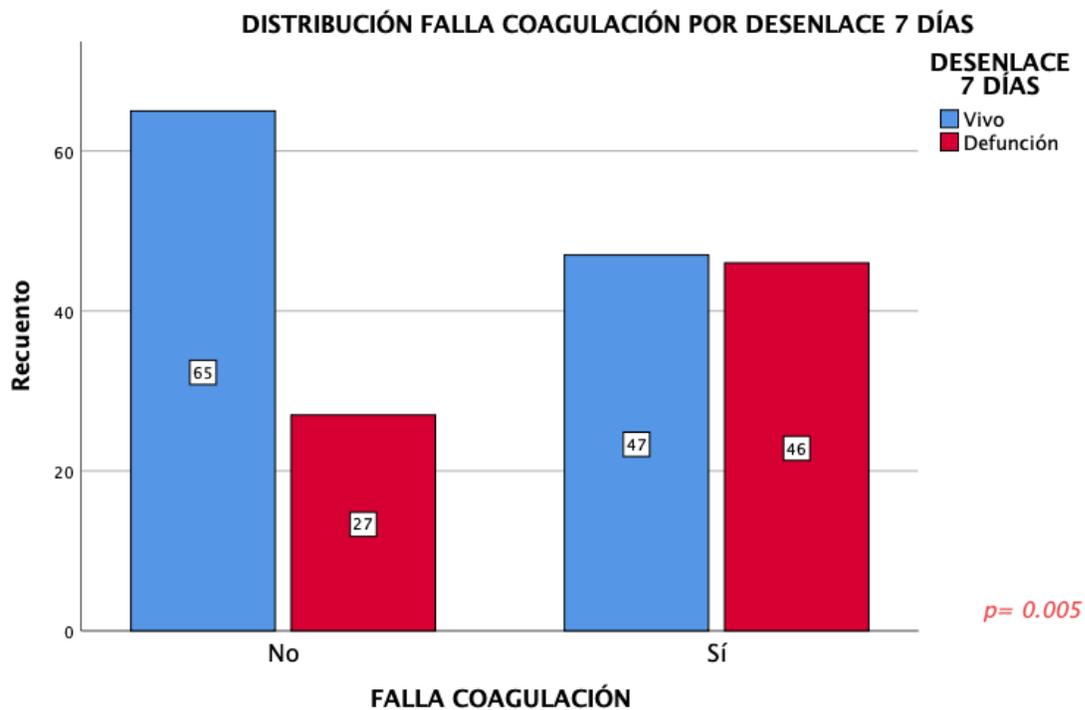


Figura 14. Distribución falla coagulación por desenlace a 7 días. *Prueba Chi-cuadrada.

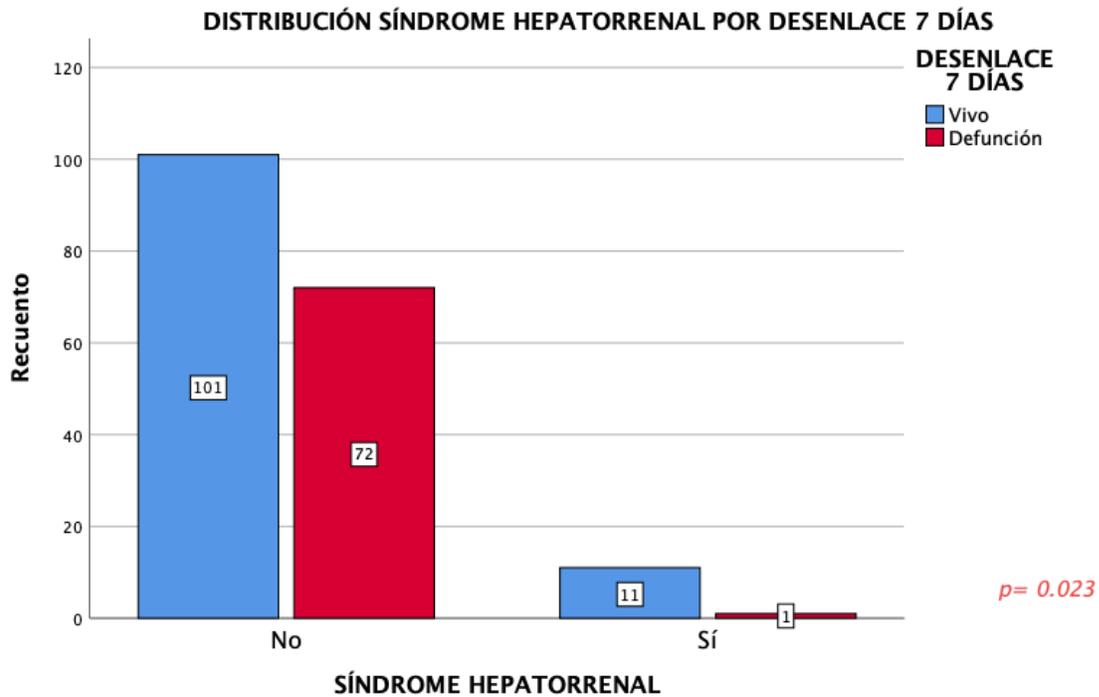


Figura 15. Distribución síndrome hepatorenal por desenlace a 7 días. *Prueba Chi-cuadrada.

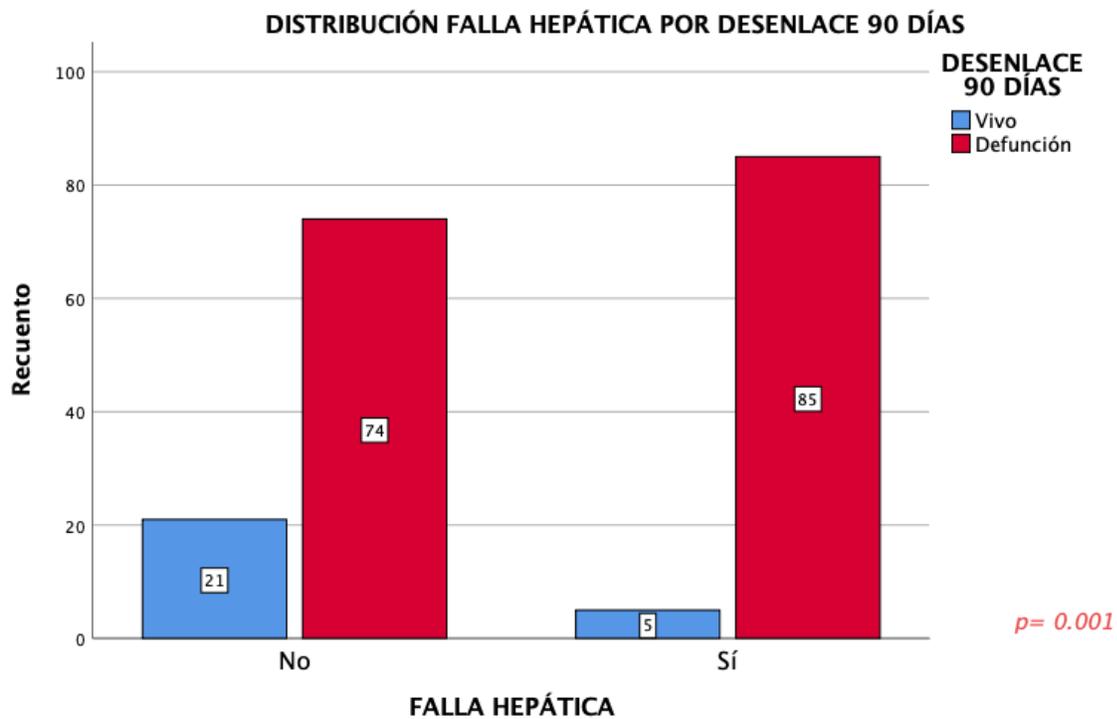


Figura 16. Distribución falla hepática por desenlace a 90 días. *Prueba Chi-cuadrada.

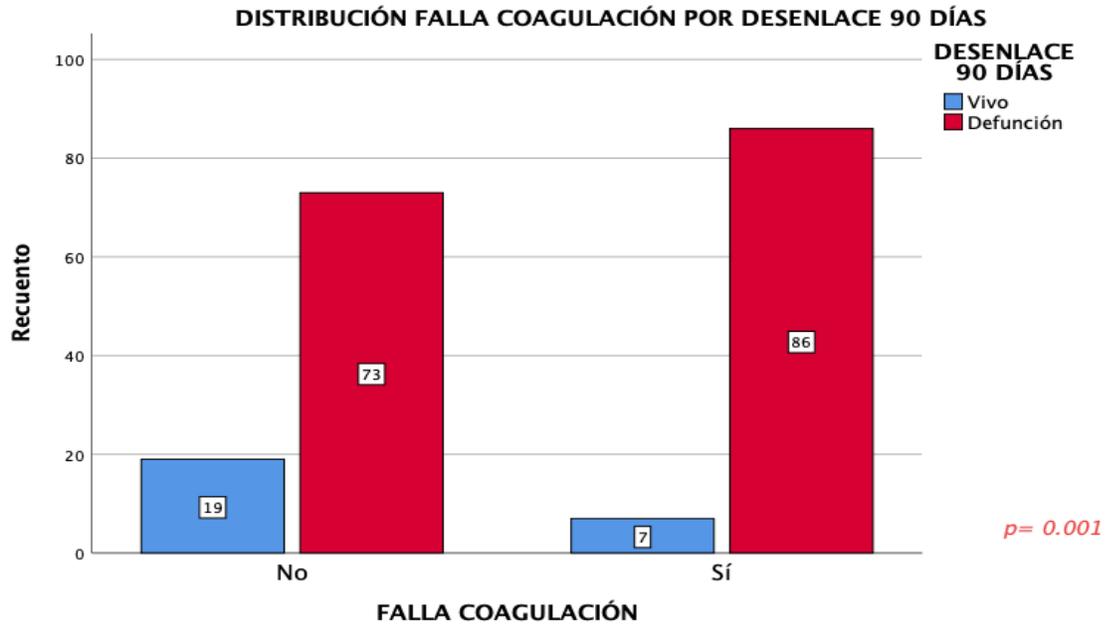


Figura 17. Distribución falla coagulación por desenlace a 90 días. *Prueba Chi-cuadrada.

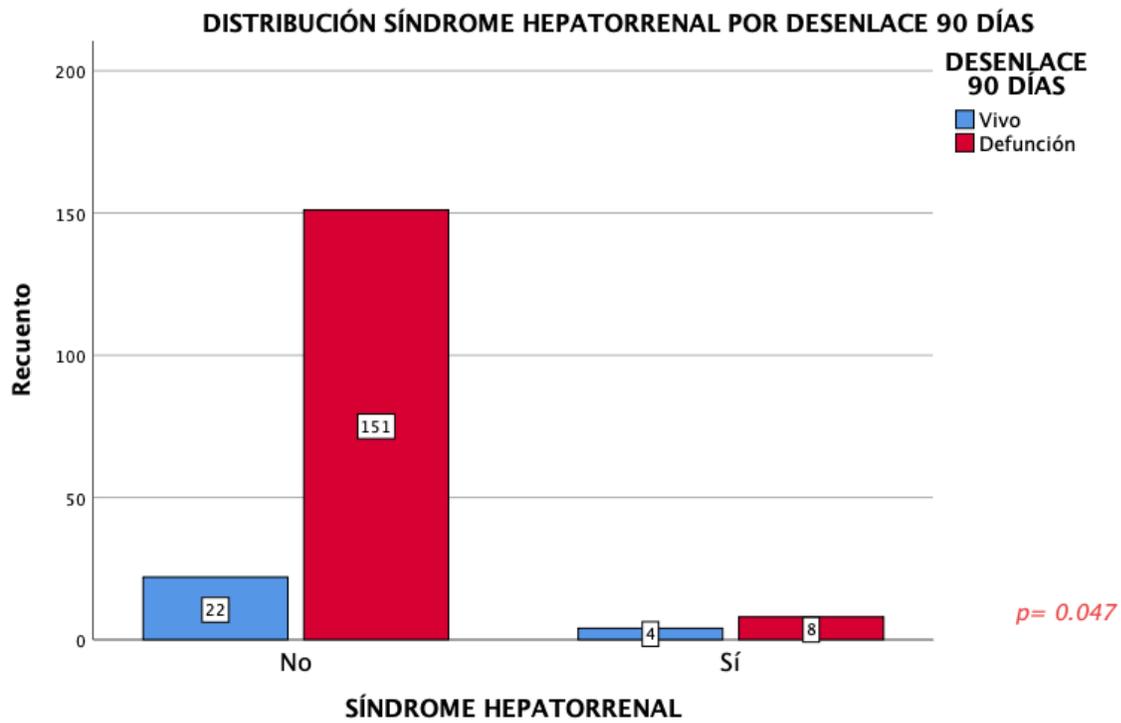


Figura 18. Distribución síndrome hepatorenal por desenlace a 90 días. *Prueba Chi-cuadrada.

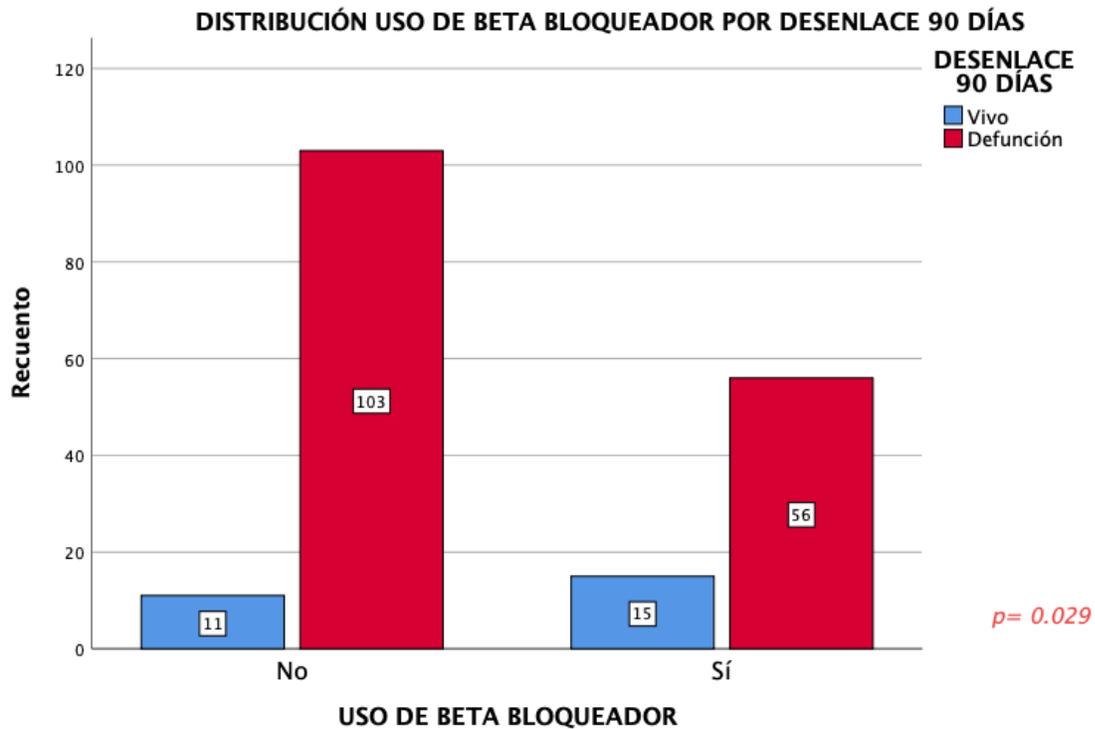


Figura 19. Distribución uso de beta bloqueador por desenlace a 90 días. *Prueba Chi-cuadrada.

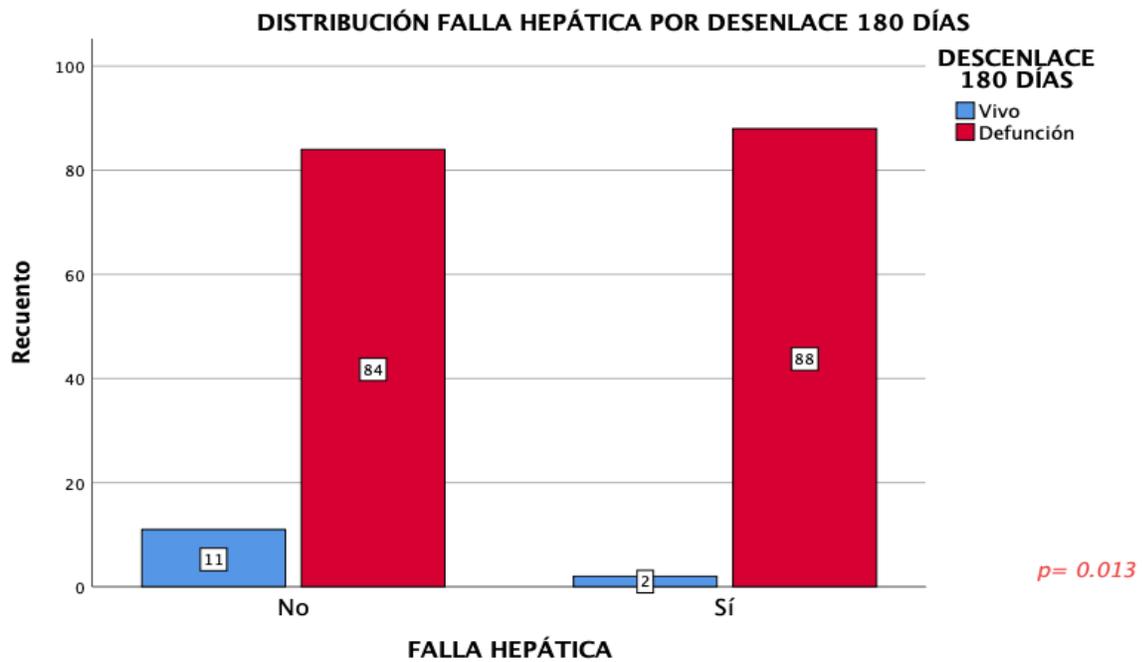


Figura 20. Distribución falla hepática por desenlace a 180 días. *Prueba Chi-cuadrada.

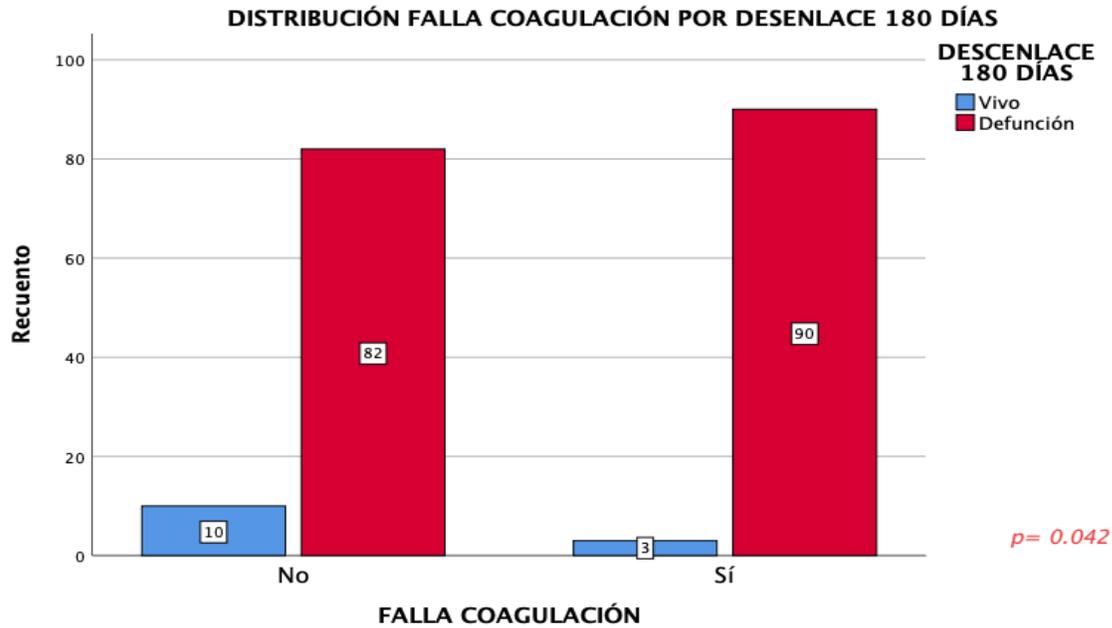


Figura 21. Distribución falla coagulación por desenlace a 180 días. *Prueba Chi-cuadrada.

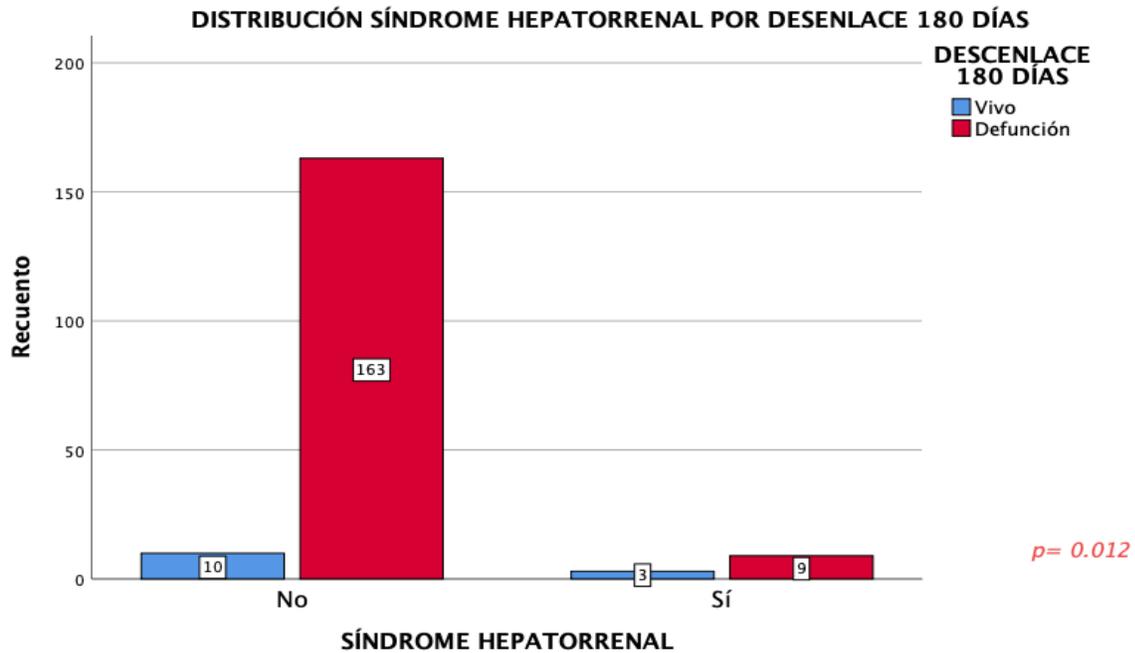


Figura 22. Distribución síndrome hepatorenal por desenlace a 180 días. *Prueba Chi-cuadrada.

13. DISCUSIÓN

La falla hepática aguda sobre crónica es una entidad que toma relevancia en el ámbito de la Gastroenterología por su elevada prevalencia y alta mortalidad. En los últimos años ha cobrado trascendencia por el incremento de casos de cirrosis hepática secundaria a hígado graso asociado a disfunción metabólica, en América Latina se ha documentado que aproximadamente el 40% de la población presenta obesidad y diabetes. La ACLF está presente entre el 24% y el 40% de los pacientes con cirrosis ingresados a hospitalización; se asocia con una tasa de mortalidad a 28 días del 33 % (51% a los 90 días). En nuestro estudio se presentó una mortalidad a 28 días en el 78.9 % de los pacientes, a 90 días en el 85.9 % y a 180 días en el 93.0% de los pacientes, superior a algunos estudios reportados. Por lo cual la importancia de reconocer las características demográficas de este grupo de pacientes, para identificar los principales precipitantes que llevan a descompensación aguda de la función hepática de los pacientes con hepatopatía crónica, lo cual impacta en la mortalidad a corto plazo, tomando relevancia al ser una afección tratable potencial.

En las últimas décadas se ha tratado de unificar criterios de las diversas asociaciones para definir falla hepática aguda sobre crónica, el más utilizado ha sido el del CLIF consorcio establecido por Fundación Europea para el estudio del Hígado en pacientes con hepatopatía crónica. El estudio más grande que ha evaluado el comportamiento de esta entidad es el estudio CANONIC, que ha incluido 1343 pacientes cirróticos que presentaba alguna descompensación aguda hepática. En América Latina existen pocos estudios que evalúan el comportamiento de esta entidad, uno de ellos una cohorte brasileña prospectiva de 192 pacientes con cirrosis descompensada, de los cuales el 24% desarrollaron ACLF, otro grupo de pacientes en Argentina, donde el 29% de los pacientes cirróticos hospitalizados desarrollaron ACLF.

El objetivo del estudio fue determinar cuáles son los predictores de mortalidad en pacientes con falla hepática aguda sobre crónica, dentro de los cuales destacan las escalas CLIF-SOFA, CLIF C ACLF, MED, MELD Na y Child Pugh. Los autores Jalan R. et al desarrollaron CLIF-C ACLF C que mostró una precisión predictiva

significativamente mayor que MELD, MELD-Na y Child-Pugh, reduciendo (19-28%) las tasas de error de predicción. En nuestro estudio la escala que tuvo mayor AUC a los 7, 28 y 90 días fue el CLIF-SOFA y a los 180 días CLIF-C. Con respecto a la sensibilidad para predecir mortalidad a los 7 días el score AARC tuvo mayor relevancia, a los 28 y 90 días CLIF SOFA fue superior y a los 180 días el CLIF C tuvo mayor sensibilidad. La mayor especificidad se obtuvo por medio de la escala MELD 3.0 al día 7, a los 28 días CHILD PUGH junto con AARC fueron superiores, a los 90 y 180 días el score AARC tuvo mayor especificidad.

El uso de betabloqueadores reportado en ensayos derivados del estudio CANONIC en donde se han evaluado retrospectivamente pacientes cirróticos hospitalizados con deterioro agudo, se ha observado que la asociación con el betabloqueador en este grupo de pacientes tenía impacto en disminución en la mortalidad a los 28 días y menor grado de ACLF al ingreso hospitalario. En nuestro estudio solo hubo un impacto en disminución de la mortalidad a los 90 días, pero no a los 7, 28 o 180 días, pero si se observó disminución en el grado de ACLF en pacientes con uso de betabloqueador.

La mortalidad hospitalaria incrementa en pacientes con sepsis (67,8 %), la presencia del síndrome hepatorenal y la necesidad de ventilación asociándolo con un mal pronóstico; en nuestro estudio el principal potencial precipitante fue el infeccioso (59.07%) y en tercer lugar falla en la coagulación con 50.50% los cuales se asociaron a incremento de la mortalidad en nuestro estudio.

En otro análisis retrospectivo de los pacientes ingresados en ACLF de acuerdo al estudio CANÓNIC se encontró que una puntuación MELD superior a 26, el grado 3 de ACLF y la necesidad de terapia de reemplazo renal se identificaron como factores predictivos para la mortalidad a los 28 días, en nuestra investigación el MELD. 3.0 tuvo mayor especificidad para predecir mortalidad a los 7 días con 56.2 % y un punto de corte de 36, sin embargo no fue superior a CLIF SOFA ó CLIF C a los 28, 90 y 180 días respectivamente.

En una cohorte de pacientes cirróticos con ACLF con 279 pacientes realizado por Krispin I. et al; del año 2010-2021 observaron que la relación lactato/albúmina fue un predictor estadísticamente significativo ($p < 0,001$) para mortalidad con punto de corte fue de 0,9061, dentro de nuestros resultados no tuvo relevancia estadística para predecir mortalidad. En el estudio CANONNIC se documentó que los pacientes con ACLF tenían un recuento de glóbulos blancos significativamente más alto ($P < 0,001$) y un nivel de proteína C reactiva en plasma mas elevado, nosotros obtuvimos valores bioquímicos con significancia para mortalidad a los 7 días fue el conteo plaquetario y leucocitos, a los 28 días la glucosa, a los 90 y 180 días los niveles de bilirrubina, ALT, AST y glucosa.

Stefan Chiriac et al; realizaron un estudio observacional retrospectivo en pacientes con cirrosis con descompensación aguda, utilizaron la relación neutrófilo linfocito como predicción de mortalidad, se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre sobrevivientes y no sobrevivientes en términos de relación neutrófilo linfocito (5.6 vs. 12.5 $p < 0,05$). Nosotros obtuvimos un punto de corte de 6.5 para predecir mortalidad a los 28 días, con una sensibilidad del 43.8% y especificidad 36.4%, con valores estadísticamente significativos.

Hong Peng et al; desarrollaron un nuevo modelo para predecir el riesgo progresivo de 90 días en pacientes con ACLF midiendo el índice del músculo esquelético L3, en nuestro estudio el 45.7% de la población estudiada contaba con tomografía axial computarizada de abdomen para valorar sarcopenia y su correlación con mortalidad, sin embargo por problemas técnicos hospitalarios no se logró la medición, se espera poder complementar dicha información en estudios subsecuentes.

En nuestro país contamos con pocos estudios realizados acerca de ACLF, el 2017 se realizó un estudio en el Hospital General de México con el objetivo de validar la escala CLIF C ACLF para predecir mortalidad a los 28 y 90 días, se obtuvo un AUC para esta escala de 0.70, para CLIF SOFA 0.71 y Child Pugh 0.70. Nuestro estudio comparó los diversos predictores de mortalidad reportados en los últimos años en la literatura, tanto características clínicas, bioquímicas y escalas pronósticas, obteniendo la sensibilidad,

especificidad y area bajo la curva para cada parametro, con lo cual esperamos podamos impactar en la toma de desiciones oportunas e identificar las medidas que pueden impactar en la mortalidad.

14.CONCLUSIÓN

Los predictores de mortalidad en falla hepática aguda sobre crónica en población mexicana, se encontró significancia estadística para los instrumentos SCORE AARC, CLIF-SOFA, CLIF-C, Child-Pugh, MELD., MELD 3.0 y MELD-NA para mortalidad. El nivel de hemoglobina, fosfatasa alcalina, glucosa, bilirrubina total, bilirrubina directa, ALT, AST presentó resultados estadísticamente significativos para mortalidad. La falla circulatoria, falla coagulación, falla hepática y el síndrome hepatorrenal se asoció de manera estadísticamente significativa para mortalidad. Se presentó mortalidad a los 7 días del 39.5%, a los 28 días en el 78.9 % de los sujetos, a 90 días en el 85.9 % y a 180 días en el 93.0 % de sujetos.

15. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	OCTUBRE NOVIEMBRE DICIEMBRE 2022	ENERO FEBRERO 2023	MARZO ABRIL	MAYO JUNIO	JULIO AGOSTO	SEPTIEMBRE OCTUBRE
BUSQUEDA DE ARTICULOS	X					
ELABORACION DE PROTOCOLO	X					
AUTORIZACION DEL COMITE LOCAL DE INVESTIGACION	X	X	X			
RECOLECCION DE INFORMACION				X	X	X
CAPTURA DE LA INFORMACION					X	X
ANALISIS Y PROCESAMIENTO DE LA INFORMACION						X
PRESENTACION DE RESULTADOS						X

16.REFERENCIAS

1. Jalan R, Perricone G, Moreau R, Arroyo V, Williams R. Acute-on-chronic liver failure: A new disease or an old one hiding in plain sight? *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2020;15(Suppl 1):S45–51.
2. Jalan R, Arroyo V. Acute-on-chronic liver failure: Definition, diagnosis, and clinical characteristics. *Semin Liver Dis*. 2016;36(02):109–16.
3. Zaccherini G, Weiss E, Moreau R. Acute-on-chronic liver failure: Definitions, pathophysiology and principles of treatment. *JHEP Reports*.
4. Hernaez R, Solà E, Moreau R, Ginès P. Acute-on-chronic liver failure: an update. *Gut*. 2017;66(3):541–53.
5. Olson JC. Acute-on-chronic and decompensated chronic liver failure. *Crit Care Clin*. 2016;32(3):301–9.
6. Jalan R, Saliba F, Pavesi M, Amoros A, Moreau R, Ginès P, et al. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol*. 2014;61(5):1038–47.
7. Ferstl P, Trebicka J. Acute decompensation and acute-on-chronic liver failure. *Clin Liver Dis*. 2021;25(2):419–30.
8. Mezzano G, Juanola A, Cardenas A, Mezey E, Hamilton JP, Pose E, et al. Global burden of disease: acute-on-chronic liver failure, a systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2022;71(1):148–55.
9. Arroyo V, Moreau R, Kamath PS, Jalan R, Ginès P, Nevens F, et al. Acute-on-chronic liver failure in cirrhosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2(1).
10. Aday A, O’Leary JG. Acute on chronic liver failure. *Clin Liver Dis*. 2020;24(3):521–34.

11. Bajaj JS, O'Leary JG, Lai JC, Wong F, Long MD, Wong RJ, et al. Acute-on-chronic liver failure clinical guidelines. *Am J Gastroenterol*.2022;117(2):225–52.
12. Moreau R, Gao B, Papp M, Bañares R, Kamath PS. Acute-on-chronic liver failure: A distinct clinical syndrome. *J Hepatol*. 2021;75:S27–35.
13. Sarin SK, APASL ACLF Research Consortium (AARC) for APASL ACLF working Party., Choudhury A, Sharma MK, Maiwall R, Al Mahtab M, et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific association for the study of the liver (APASL): an update. *Hepatol Int*. 2019;13(4):353–90.
14. Arroyo V, Moreau R, Jalan R. Acute-on-chronic liver failure. *N Engl J Med*. 2020;382(22):2137–45.
15. Bernal W, Karvellas C, Saliba F, Saner FH, Meersseman P. Intensive care management of acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol*. 2021;75:S163–77.
16. Kabbani A-R, Tergast TL, Manns MP, Maasoumy B. Behandlungsstrategien des akut-auf-chronischen Leberversagens. *Med Klin Intensivmed Notfmed*.2021;116(1):316.
17. Velarde-Ruiz Velasco JA, Higuera-de la Tijera MF, Castro-Narro GE, Zamarripa-Dorsey F, Abdo-Francis JM, Aiza Haddad I, et al. Consenso Mexicano de hepatitis alcohólica. *Rev Gastroenterol Méx (Engl Ed)*. 2020;85(3):332–53.
18. Larsen FS. Artificial liver support in acute and acute-on-chronic liver failure. *Curr Opin Crit Care*. 2019;25(2):187–91.
19. Schulz MS, Gu W, Schnitzbauer AA, Trebicka J. Liver transplantation as a cornerstone treatment for acute-on-chronic liver failure. *Transpl Int*. 2022;35.
20. Mookerjee RP, Pavesi M, Thomsen KL, Mehta G, Macnaughtan J, Bendtsen F, et al. Treatment with non-selective beta blockers is associated with reduced severity of systemic inflammation and improved survival of patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* . 2016;64(3):574–82.

21. Kumar M, Kainth S, Choudhury A, Maiwall R, Mitra LG, Saluja V, et al. Treatment with carvedilol improves survival of patients with acute-on-chronic liver failure: a randomized controlled trial. *Hepatol Int*. 2019;13(6):800–13.
22. Chiriac S, Department of Gastroenterology, “Grigore T. Popa” University of Medicine and Pharmacy, Iasi, Romania, Stanciu C, Singeap AM, Sfarti CV, Cuciureanu T, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in cirrhotic patients with acute-on-chronic liver failure. *Turk J Gastroenterol*. 2021;31(12):868–76.
23. Li F, Thuluvath PJ. EASL-CLIF criteria outperform NACSELD criteria for diagnosis and prognostication in ACLF. *J Hepatol*. 2021;75(5):1096–103.
24. Rosenblatt R, Shen N, Tafesh Z, Cohen-Mekelburg S, Crawford CV, Kumar S, et al. The north American consortium for the study of end-stage liver disease–acute-on-chronic liver failure score accurately predicts survival: An external validation using a national cohort. *Liver Transpl*. 2020;26(2):187–95.
25. Peng H, Zhang Q, Luo L, Lei S, Xiong T, Long L, et al. A prognostic model of acute-on-chronic liver failure based on sarcopenia. *Hepatol Int*. 2022;16(4):964–72.
26. Li N, Huang C, Yu K-K, Lu Q, Shi G-F, Zheng J-M. Validation of prognostic scores to predict short-term mortality in patients with HBV-related acute-on-chronic liver failure: The CLIF-C OF is superior to MELD, CLIF SOFA, and CLIF-C ACLF. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(17):e6802.
27. Sargenti K, Prytz H, Nilsson E, Kalaitzakis E. Predictors of mortality among patients with compensated and decompensated liver cirrhosis: the role of bacterial infections and infection-related acute-on-chronic liver failure. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50(7):875–83.
28. Kulkarni S, Sharma M, Rao PN, Gupta R, Reddy DN. Acute on chronic liver failure—in-hospital predictors of mortality in ICU. *J Clin Exp Hepatol*. 2018;8(2):144–55.

29. Da Silva Boteon APC, Chauhan A, Boteon YL, Tillakaratne S, Gunson B, Elsharkawy AM, et al. Predictive factors for 28-day mortality in acute-on-chronic liver failure patients admitted to the intensive care unit. *Dig Liver Dis.* 2019;51(10):1416–22.
30. Lin X, Huang X, Wang L, Feng S, Chen X, Cai W, et al. Prognostic value of acute-on-chronic liver failure (ACLF) score in critically ill patients with cirrhosis and ACLF. *Med Sci Monit.* 2020;26.
31. Trebicka J, Fernandez J, Papp M, Caraceni P, Laleman W, Gambino C, et al. PREDICT identifies precipitating events associated with the clinical course of acutely decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2021;74(5):1097–108.
32. Krispin, I., Mahamid, M., Goldin, E., & Fteiha, B. (2023). Elevated lactate/albumin ratio as a novel predictor of in-hospital mortality in hospitalized cirrhotics. *Annals of Hepatology*, 100897, 100897.

17. ANEXOS

Fecha: ____30.11.2022_____

17.1 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 especialidades CMN siglo xxi “Dr. Bernardo Sepulveda”** que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación **“Predictores de mortalidad en falla hepática aguda sobre crónica en población mexicana”** es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos:

- a) Se ordenaran acorde a orden alfabético, se omitirá plasmar datos del paciente como número de seguridad social o nombre del paciente.
- b) Se recolectarán exclusivamente datos de laboratorios plasmados en el expediente, así como estudios de gabinete.

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 **“Predictores de mortalidad en falla hepática aguda sobre crónica en población mexicana”** cuyo propósito es producto **comprometido tesis.**

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: Ricardo Sandoval Salas

Categoría contractual: Medico no familiar

Investigador(a)



Responsable

17.2 HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL DELEGACION SUR DE LA CIUDAD DE MÉXICO

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI "DR. BERNARDO SEPULVEDA"

TÍTULO

PREDICTORES DE MORTALIDAD EN FALLA HEPATICA AGUDA SOBRE CRÓNICA EN POBLACION MEXICANA

NOMBRE	INDICADOR	RESULTADOS
Edad	Años	
Sexo	Masculino Femenino	
Comorbilidades	Diabetes tipo 2 Hipertensión Enfermedad renal crónica Cáncer Obesidad	
Tabaquismo	Si No	
Alcoholismo	Si No	
Infecciones	Si No	
VSG	mm/h	
PCR	Mh/L	
TSH	mUI/L	
Ascitis	Si No	
Hipoalbuminemia	Si No	
Anemia	Si	

	No	
Trombocitopenia	Si No	
Hiperbilirrubinemia	Si No	
Hipertransaminasemia	Si No	
Hiperlactatemia	Si No	
INR aumentado	Si No	
Desequilibrio hidroelectrolítico	Si No	
Encefalopatía hepática	Si No	
Falla renal aguda	Si No	
Ascitis	Si No	
Sarcopenia	Si No	
Falla circulatoria	Presente/auscente	
Falla renal	Presente/auscente	
Falla pulmonar	Presente/auscente	
Falla neurológica	Presente/auscente	
Falla circulatoria	Presente/auscente	
Falla hematológica	Presente/auscente	
Falla hepática	Presente/auscente	
Grado de ACLF	Grado 1: 1 falla Grado 2: 2 fallas Grado 3: >3 fallas	
Uso de betabloqueador	Carvedilol Propranolol	
Escala Child Pugh	Child Pugh A (5-6 puntos) Child Pugh B (6-9 puntos) Child Pugh C (10-15 puntos)	
Escala AARC	Grado 1 (5-7 puntos) Grado 2 (8-10 puntos) Grado 3 (11-15 puntos)	

Escala MELD	Puntos	
Escala MELD-Na.	Puntos	
Mortalidad	Si No	
Escala MELD 3.0	Puntos	
CLIF-C	Puntos	
CLIF-SOFA	Puntos	
Índice de masa corporal	Grados	
Relación relación neutrófilo-linfocito.	Puntos	
Relación lactato/albumina	Puntos	