



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**TÍTULO: “PREDICCIÓN DE MORTALIDAD A CORTO PLAZO EN PACIENTES CON
FALLA HEPÁTICA CRÓNICA AGUDIZADA UTILIZANDO LA HIPONATREMIA CON
LA PUNTUACIÓN DE CLIF-SOFA”**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
GASTROENTEROLOGÍA**

PRESENTA

RICARDO MORALES VILLALOBOS

ASESOR DE TESIS

DR. MAURICIO CASTILLO BARRADAS

México, Distrito Federal, Febrero 2016





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**“PREDICCIÓN DE MORTALIDAD A CORTO PLAZO EN PACIENTES CON
FALLA HEPÁTICA CRÓNICA AGUDIZADA UTILIZANDO LA HIPONATREMIA
CON LA PUNTUACIÓN DE CLIF-SOFA”**

Dr. JESÚS ARENAS OSUNA.

Jefe de División de Educación en Salud. HECMNR.

Dr. MAURICIO CASTILLO BARRADAS

Titular del Curso de Gastroenterología

Nombre del Residente

RICARDO MORALES VILLALOBOS

No. Registro Definitivo de Protocolo: R-2015-3501-42

ÍNDICE.

ÍNDICE	3
RESUMEN	4
ABSTRACT	5
INTRODUCCIÓN	6
MATERIAL Y MÉTODOS	12
RESULTADOS	14
DISCUSION	25
CONCLUSIONES	27
BIBLIOGRAFÍA	28
ANEXOS	30

RESUMEN

Título: “Predicción de Mortalidad a corto plazo en pacientes con falla hepática crónica agudizada utilizando la hiponatremia con la puntuación de CLIF-SOFA”.

Objetivo: Identificar si la hiponatremia es un predictor de mortalidad a corto plazo asociado con la puntuación de CLIF-SOFA en la predicción de mortalidad a corto plazo en los pacientes con falla hepática crónica agudizada(FHCA).

Material y métodos: Retrospectivo, transversal, observacional. Se estudiaron pacientes con Cirrosis Hepática hospitalizados en el servicio de Gastroenterología, se cuantificaron niveles séricos de Sodio y puntuación de CLIF-SOFA. Utilizando prueba chi cuadrada, análisis univariado y multivariado para detectar asociaciones de las variables con la mortalidad.

Resultados: Se incluyeron 88 pacientes de 253 con Cirrosis Hepática y FHCA. Predominó en mujeres 75%. La edad promedio fue 55 años, 34.1% de etiología criptogénica, 85.2% para Child-Pugh C, 62% de causas infecciosas y las infecciones de vías urinarias(48%) como principal etiología, MELD promedio de 21 y MELD-Na de 27 puntos. Los pacientes con sodio <126 mEq/L fue de 16% de la población, mortalidad del 92%, en el análisis univariado el CLIF-SOFA≥12 puntos tuvo una razón de momios(RM) 28.85 (IC de 95% 3.65-228.35, p=0.00) y CLIF-SOFA≤11 puntos con RM 1.43 (IC de 95% 0.85-2.39, p=0.30). En el análisis multivariado no hubo significancia estadística.

Conclusiones:

La hiponatremia <126 mEq/L se asoció con incremento en la mortalidad en nuestro estudio, con CLIF- SOFA> 12 puntos. La puntuación de CLIF-SOFA ≤11 pudiera ser un factor de riesgo independiente de mortalidad.

Palabras claves: cirrosis hepática, falla hepática crónica agudizada, hiponatremia

ABSTRACT

Title: "Predicting short-term mortality in patients with chronic liver failure sharpened using hyponatremia score CLIF-SOFA"

Objective: To identify if hyponatremia is a predictor of short-term mortality associated with CLIF-SOFA score in predicting short-term mortality in patients with acute on chronic liver failure (FHCA).

Methods: Retrospective, transversal, observational. Liver Cirrhosis patients hospitalized in the Gastroenterology were studied, serum sodium and CLIF-SOFA score were quantified. Chi cuadrada, univariate and multivariate analysis was used to detect variable associations with mortality

Results: 88 patients were included of 253 Liver Cirrhosis and FHCA. He was females 75%. The average age was 55 years, 34.1% of cryptogenic etiology, 85.2% for Child-Pugh C, 62% of infectious causes and urinary tract infections (48%) as the main etiology, the average was 21 and 27 for MELD and MELD-Na, respectively. Patients with sodium <126 mEq/L was 16% of the population, 92% of mortality, in univariate analysis; the CLIF-SOFA ≥ 12 points had an odds ratio (OR) 28.85 (95% CI 3.65-228.35, $p = 0.00$) and CLIF-SOFA ≤ 11 points OR 1.43 (95% CI 0.85-2.39, $p = 0.30$). In multivariate analysis, there was no statistical significance.

Conclusions: The development of less hyponatremia of 126 mEq/L was associated with increased mortality in our study, with higher CLIF-SOFA 12 points.

Hyponatremia maybe an independent risk factor for mortality CLIF-SOFA score ≤ 11 points

Keywords: liver cirrhosis, acute on chronic liver failure, hyponatremia

INTRODUCCIÓN

La Cirrosis Hepática es uno de los principales problemas de salud pública en el mundo es la catorceava causa de muerte, teniendo una prevalencia de 33,539 casos por año en los Estados Unidos Americanos¹ en nuestro país constituye la cuarta causa de muerte de acuerdo al Sistema Nacional de Información en Salud en el 2013, con una prevalencia de 29, 335 casos por año, y constituye la sexta causa de egreso hospitalario de IMSS².

Se define anatómicamente como un proceso difuso con fibrosis y formación de nódulos, en donde la fibrosis no es sinónimo de cirrosis; siendo que la fibrogénesis es una respuesta de cicatrización natural a cualquier daño hepático crónico (hepatitis virales tipo C y B, alcoholismo, enfermedad hepática grasa no alcohólica); estando principalmente involucradas en este proceso las células estelares a través de su rol en la formación de matriz extracelular y acumulación de la misma como resultado del desbalance entre la síntesis y la degradación; este desbalance tiene como resultado en incremento de la resistencia del flujo portal y por lo tanto produce hipertensión portal y disfunción en la síntesis hepática³.

Clínicamente la cirrosis ha sido considerada como una enfermedad de estadio terminal, que invariablemente puede llevar a la muerte, a menos de que se lleve a cabo el trasplante hepático, y solo ha tenido la estrategia preventiva en el tamizaje para varices esofágicas y carcinoma hepatocelular. Últimamente ha cambiado la percepción, porque la mortalidad a un año varía ampliamente, de 1% a 57% dependiendo del evento de descompensación ocurrido³.

En este contexto, el desarrollo de hipertensión portal, sobreviene cuando hay un aumento en la resistencia al flujo portal a nivel hepático, lo cual, visto a nivel intrahepático, a parte de la distorsión de la arquitectura parenquimatosa, hay un aumento de vasoconstrictores endógenos (endotelina, norepinefrina, angiotensina II, vasopresina, leucotrienos, etc.) y biodisponibilidad reducida de vasodilatadores intrahepáticos (óxido nítrico). Como consecuencia de la vasodilatación esplácnica hay disminución de la presión arterial sanguínea, aumento del gasto cardiaco y una disminución de la resistencia vascular periférica. Con tal infrallenado arterial (volumen sanguíneo efectivo) hay activación de sistemas neurohormonales, tales como el sistema nervioso simpático y el eje renina/angiotensina/aldosterona así como la arginina vasopresina llevando al incremento de la reabsorción tubular renal de sodio e incremento en la reabsorción de agua en los túbulos renales

distales, lo cual conduce a la formación de ascitis y edema con hiponatremia dilucional⁴.

Falla Hepática Crónica Agudizada

En el concepto de la cirrosis descompensada ha surgido en los últimos años el concepto de Falla hepática crónica agudizada o *acute on chronic liver failure* (FHCA), en el cual se incluyen, además de la enfermedad hepática, el fallo asociado de algún órgano y un marcado empeoramiento de la supervivencia. Dos definiciones separadas se describen derivados de esfuerzos multicéntricos de la Región de Asia Pacífico (Asociación de Asia y el Pacífico para el Estudio del Hígado [APASL]), Europa (EASL-CLIF)^{5,6}.

Definición de la APASL

APASL la define como "lesión hepática aguda que se manifiesta como ictericia (bilirrubina > 5 mg / dl) y coagulopatía (INR > 1,5) que se presenta en un plazo de 4 semanas por ascitis y / o encefalopatía en un paciente con enfermedad hepática crónica previamente diagnosticada o no diagnosticada". La reactivación de la hepatitis B, así como súper infección con el virus de la hepatitis E, fueron las causas predominantes, y no fue necesaria la presencia de cirrosis⁷.

Definición de EASL-CLIF

La falla hepática crónica agudizada fue definida por aparición de una descompensación aguda, falla orgánica y la mortalidad dentro de los 28 días de más del 15%, esta se caracterizó en 3 grados. El grupo de trabajo del Chronic Liver Failure (CLIF) Consortium, auspiciado por la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EAL), diseñó el estudio CANONIC (CLIF Acute-on-Chronic Liver Failure in Cirrhosis) que trata esencialmente de desarrollar una definición que sea capaz de identificar a los pacientes con alto riesgo de mortalidad a corto plazo, además de precisar otras características hasta ahora desconocidas, como su prevalencia, los factores precipitantes, y los principales mecanismos patogénicos⁸.

El estudio CANONIC consideró la presencia de FHCA si se cumplían tres condiciones: presencia de descompensación aguda de la enfermedad hepática, fallo de al menos un órgano y mortalidad superior al 15% (predefinida por el estudio).

Se trata de un estudio prospectivo, observacional, internacional y multicéntrico en el que se incluyeron un importante número de pacientes cirróticos (1.343) hospitalizados de forma consecutiva, con una descompensación aguda (ascitis grado 2 o 3, encefalopatía hepática, hemorragia digestiva alta o baja de cualquier

etiología, infección bacteriana o una combinación de los previos). En un periodo de tiempo de febrero hasta septiembre de 2011, y con la participación de un elevado número de Unidades de Hepatología de alto nivel situadas en 8 países europeos que agruparon a 81 investigadores. Las características basales de los pacientes reproducen las características epidemiológicas de la cirrosis descompensada en nuestro medio; así, la edad media fue de $57,2 \pm 12,2$ años, el 63,3% fueron varones, más frecuentemente alcohólicos (51,9%) y con una puntuación MELD media de $18,8 \pm 7,5$ puntos. El 26,8% no habían tenido descompensaciones agudas previas, siendo la ascitis y la encefalopatía hepática (EH) las descompensaciones más frecuentemente responsables de las hospitalizaciones. El 46,5% de los pacientes habían estado hospitalizados en los 3 meses previos y el 14,6% ingresó directamente en unidades de cuidados intensivos (UCI). El segundo elemento metodológico en consonancia con el concepto general de FHCA, la presencia de falla(s) orgánica(s) (FO) y su mortalidad asociada fueron considerados como la base para establecer los distintos grados de gravedad de FHCA, para evaluar las variables asociadas a la mortalidad y para identificar diferencias entre los pacientes con descompensación aguda simple y falla hepática crónica agudizada. En este sentido, los criterios diagnósticos de FHCA se basaron en el análisis de las diferentes fallas orgánicas establecidas mediante el CLIF-SOFA score una modificación preestablecida del conocido índice SOFA. El CLIF-SOFA incluye 6 criterios (hígado, riñón, cerebro, coagulación, circulación y pulmón), con una puntuación para cada uno de estos componentes de 0 a 4, siendo la puntuación máxima (y que refleja la mayor gravedad) de 24 puntos. En la cohorte del estudio, la puntuación CLIF-SOFA fue tan precisa como el MELD y más preciso que el Child para predecir la mortalidad a los 28 días. El primer resultado relevante del estudio procede de la constatación, de que la gravedad conferida por cada tipo de falla orgánica no fue similar; así, la mortalidad a los 28 días en la inclusión del estudio fue del 14,6% en los pacientes con falla de un solo órgano, excepto en el caso del fracaso renal aislado (18,6%). Igualmente, la combinación de fracaso de un órgano aislado acompañado de deterioros intermedios de otros órganos se asoció fuertemente a la mortalidad. Teniendo en cuenta estas consideraciones, el estudio permitió establecer 4 categorías en los pacientes cirróticos ingresados en el hospital como consecuencia de una descompensación aguda de la enfermedad hepática⁸.

1. Pacientes sin Falla hepática crónica agudizada (77,4% de la población): definido por la ausencia de FO, o con FO aislada de un órgano distinto del riñón (con

creatinina sérica < 1,5 mg/dl y sin EH) o Falla orgánica cerebral aislada con creatinina sérica < 1,5 mg/dl.

2. FHCA grado 1 (11% de la población): definido por la presencia de FO renal aislado o Falla hepática, de coagulación, circulatorio o respiratorio aislados con creatinina sérica entre 1,5-1,9 mg/dl y/o EH I-II o FO cerebral con creatinina sérica entre 1,5-1,9 mg/dl.

3. FHCA grado 2 (8% de la población): 2 FO.

4. FHCA grado 3 (3,5% de la población): 3 o más FO.

Esta clasificación permitió definir una clara diferencia en la supervivencia de los grupos. Así, la mortalidad a los 28 días del ingreso en el hospital fue del 4,7, del 22,1, del 32 y del 76,7% para cada uno de los 4 grupos.

Los enfermos jóvenes con FHCA, la etiología más frecuente fue alcohólica, tuvieron más infecciones bacterianas asociadas; por otra parte, los pacientes con FHCA tuvieron un mayor grado de respuesta inflamatoria evidenciada por un significativo aumento en el número de leucocitos y un valor más elevado de Proteína C reactiva^{8,9}.

En resumen, el estudio CANONIC permite establecer que la FHCA es un síndrome muy frecuente en la cirrosis (un tercio de los pacientes hospitalizados con Descompensación Aguda), con una mortalidad a corto plazo muy elevada (15 veces superior a la de los pacientes con Descompensación Aguda aislada) y representa una causa importante de muerte en los pacientes con cirrosis¹⁰.

En un estudio prospectivo de Rodríguez et al. Incluyeron a 18 pacientes que tuvieron síndrome hepatorenal tipo-1 y sepsis, en donde se comparó la respuesta de los pacientes respondedores y los no respondedores a la terapia de síndrome hepatorenal, interesantemente, se comparó la puntuación de CLIF-SOFA de los no respondedores comparados con los respondedores (14 ± 3 vs 8 ± 1 respectivamente $p < 0.0001$), siendo un indicador de mayor gravedad en la falla hepática crónica agudizada. Una puntuación de CLIF-SOFA ≥ 11 tuvo 92 % de sensibilidad y 100% de especificidad en la no respuesta a la terapia¹¹.

Hiponatremia

La hiponatremia es una complicación frecuente de la cirrosis avanzada relacionada con un deterioro en la capacidad renal para la eliminación de agua sin solutos, provocando una retención de agua que es desproporcionada en relación con la retención de sodio, lo que lleva a una reducción de la concentración sérica de sodio e hipoosmolaridad. La hiponatremia suele ser una complicación tardía en la

evolución de la cirrosis, que ocurre cronológicamente después del desarrollo de retención de sodio y aparición de ascitis y que se asocia a un mal pronóstico. La prevalencia de la hiponatremia definida por un sodio < 130 mEq/l es de un 21,6 %. Si se eleva el punto de corte a 135 mEq/l, la prevalencia aumenta hasta un 49 %¹¹. En pacientes sin enfermedad hepática, la hiponatremia se caracteriza por una serie de alteraciones neurológicas relacionadas con el desarrollo de edema cerebral, como cefalea, desorientación, confusión, déficits neurológicos focales, convulsiones y, en algunos casos, muerte secundaria a herniación cerebral ¹².

Pronóstico de los pacientes con hiponatremia

Los valores bajos de sodio sérico fueron descritos como un marcador de mal pronóstico en la cirrosis desde hace varias décadas. Recientemente, el interés del sodio sérico como marcador pronóstico en pacientes cirróticos se ha reanalizado en el contexto del trasplante hepático. Esto deriva de varias observaciones: En primer lugar, el sodio sérico (< 130 mEq/l) predice la mortalidad en los pacientes con cirrosis y ascitis en lista de espera para trasplante hepático. En segundo lugar, el valor predictivo del sodio sérico en algunos estudios ha demostrado ser independiente del MELD (ver Anexo 2) que es el *score* que se usa actualmente para priorizar a los pacientes en lista de espera de trasplante. En tercer lugar, la adición del sodio sérico al modelo MELD (fórmula MELD-Na) parece mejorar el valor predictivo del MELD para la mortalidad en lista de espera para trasplante hepático, pero sobre este punto no todos los estudios coinciden, y en algunos la mejoría de esta predicción es pequeña. Tanto el sodio sérico como el MELD son factores predictivos de supervivencia a corto (3 meses) y a largo plazo (12 meses) en estos pacientes. No obstante, es importante señalar que la adición del sodio al MELD puede conllevar importantes problemas: Hay un aumento en el riesgo de muerte en los pacientes en lista de espera para el trasplante hepático, un sodio sérico inferior a 126 mEq/L fue asociada con un mayor riesgo de muerte (HR, 7,78 [IC del 95%, 2.71- 22.3], $P = 0,001$). El aumento de 7,8 veces en el riesgo de muerte asociado con un sodio sérico inferior a 126 mEq/L fue independiente de la puntuación MELD. Y en pacientes con hiponatremia menor de 131 mEq / L se asoció con un riesgo de muerte (HR, 6,26 [IC del 95%, 2.92- 13.4] ¹¹.

Además la concentración sérica de sodio puede tener fluctuaciones notables que no necesariamente reflejan un empeoramiento del pronóstico de la enfermedad. Por ejemplo, el uso de diuréticos y/o líquidos intravenosos en los pacientes con cirrosis puede reducir de forma notable la concentración sérica de sodio. Por este motivo, la

concentración de sodio sérico es fácilmente modificable y, por tanto, no sería un buen parámetro para utilizar en una fórmula pronóstica con importantes implicaciones en la distribución de órganos ¹².

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio: Retrospectivo, transversal, observacional

Objetivo General:

Identificar si la hiponatremia es un predictor de mortalidad a corto plazo asociado a con la puntuación de CLIF-SOFA en la predicción de mortalidad a corto plazo en los pacientes con falla hepática crónica agudizada. Los objetivos específicos fueron: Identificar si la Falla Hepática Crónica Agudizada se relaciona con la severidad de la Hiponatremia en pacientes con cirrosis hepática. Evaluar las principales causas de Falla Hepática Crónica Agudizada de los pacientes hospitalizados.

Población de estudio: Pacientes mayores de 18 años de edad, de cualquier sexo, con antecedente documentado de Cirrosis Hepática (clínico y bioquímico o imagenológico o por biopsia hepática en su caso) de cualquier etiología, en cualquier etapa de la enfermedad (medida por la clasificación de Child-Pugh, MELD y MELD-Na), descompensados (según la clasificación del consenso de Baveno V), hospitalizados que cumplan los criterios de falla hepática crónica agudizada, así como la medición de niveles séricos de sodio en la admisión hospitalaria y posteriormente atendidos en el Departamento de Gastroenterología del Hospital de Especialidades “Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional La Raza de enero del 2010 a diciembre del 2014. Se tomó información directa de los expedientes clínicos.

Criterios de inclusión: Pacientes, masculinos o femeninos, mayores de 18 años de edad, con antecedente documentado de Cirrosis Hepática (clínico y bioquímico, por imagen o por biopsia en su caso) utilizando la escala de Child-Pugh para tener el estadio de la enfermedad (A, B, o C) (ver anexo 1) y MELD y MELD sodio (ver anexo 2), de cualquier etiología, hipertensión portal clasificada por la escala del consenso Baveno V (ver anexo 3) y hepatocarcinoma, hospitalizados por falla hepática crónica agudizada cumpliendo los criterios una o más fallas, ya sea, respiratoria, circulatoria, cerebral, disfunción de la coagulación, hepática y renal así como su puntuación de CLIF-SOFA, (ver Anexo 4), quienes fueron admitidos de forma espontánea, referidos o de forma programada. Todos los pacientes deben de contar con expediente clínico completo según la normatividad institucional los cuales serán revisados.

Criterios de exclusión: Cualquiera de los apartados que no se documenten en los criterios de selección y aquellos pacientes con las características ya referidas, sobre todo pacientes que se encuentren con cirrosis hepática compensada, que ya hayan presentado la disfunción orgánica de forma crónica previo al ingreso hospitalario.

Análisis estadístico: Se realizarán análisis de las variables categóricas, las características demográficas y de la enfermedad mediante frecuencias y porcentajes. Las variables continuas se expresarán como media, desviación estándar y rango. Los valores se considerarán estadísticamente significativos si el valor de P es menor de 0.05.

Se dará seguimiento del expediente clínico y de manera activa a los pacientes que fueron egresados, posteriormente se recabó la información acerca de la defunción. La significancia estadística de la asociación entre las variables independiente y dependiente se evaluará utilizando tablas de contingencia, mediante Chi cuadrada de Mantel y Hanzel y prueba exacta de Fisher.

Así como análisis de correlación entre la hiponatremia y CLIF-SOFA en la predicción de mortalidad. Se realizó un análisis univariado y multivariado para detectar asociaciones de las variables con la mortalidad.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 88 pacientes de 253 pacientes con diagnóstico de Cirrosis Hepática y descompensación que cumplieron criterios de Insuficiencia hepática crónica agudizada, y mediciones del sodio sérico a su ingreso del Hospital de Especialidades del CMN “La Raza” entre Enero de 2010 y Diciembre de 2014.

Se presenta el análisis global de los 88 sujetos incluidos en el estudio dentro del grupo estudiado se encontró que hay predominio de la población femenina en un 75 % (66) y el 25% (22) en la población masculina. El mínimo de edad fue de 23 años de edad y el máximo de 88 años y la media de 55 años. En la tabla 1 se realiza un análisis por grupo de edades de pacientes con cirrosis hepática ingresados, encontrándose que el predominio de los grupos fue de 51 a 60 años con 31.8% (28) seguido por el de 61 a 70 años con 27.3% (24).

Tabla 1. Características Sociodemográficas de los Pacientes con Cirrosis Hepática 2010-2014.

Variables	No.	N 88	
		%	
Género			
Masculino	22	25.0	
Femenino	66	75.0	
Grupos de Edad			
20 a 30 años	1	1.1	
31 a 40 años	12	13.6	
41 a 50 años	13	14.8	
51 a 60 años	28	31.8	
61 a 70 años	24	27.3	
> 70 años	10	11.4	

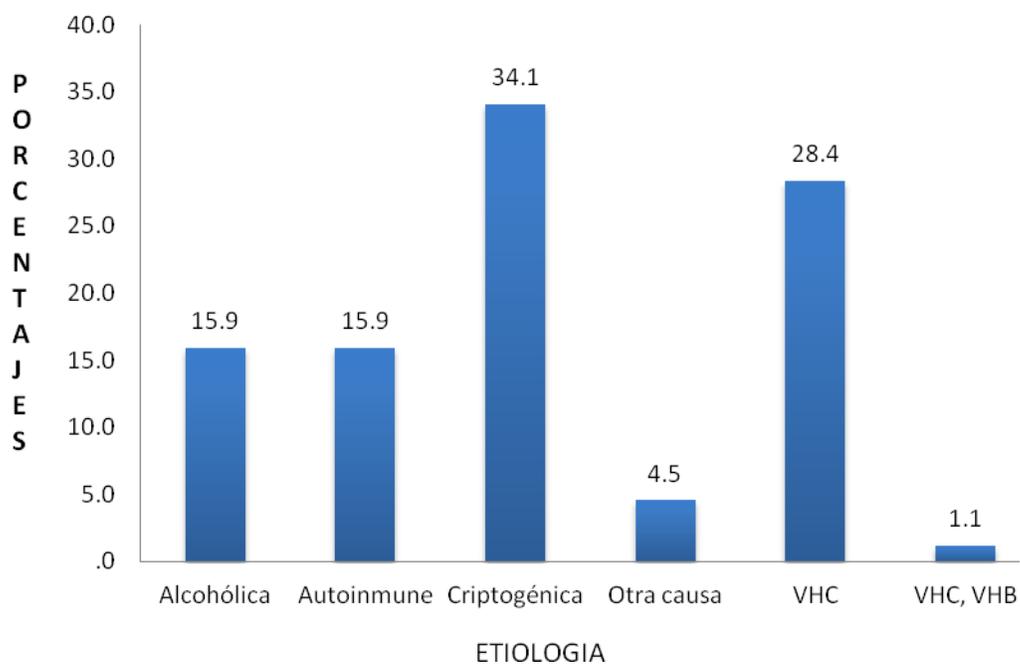
En la tabla 2 y gráfico 1 se hace referencia a la etiología de la cirrosis hepática, teniendo 34.1% para el tipo criptogénico, seguido por el de etiología viral del 28.4% por virus de hepatitis C, y un paciente coinfectado con VHB y VHC.

Posteriormente en la tabla 1, se muestra el grado de insuficiencia hepática por medio de la clasificación de Child Pugh, 85.2 % para el estadio C (75), así como el grado de hipertensión portal de acuerdo a la clasificación de Baveno, siendo el de mayor frecuencia el grado 4 con 60.2% (53) seguido por el grado 5 con 29.4% (26).

Tabla 2. Características Etiológicas y Estado de los Pacientes con Cirrosis Hepática. 2010-2014

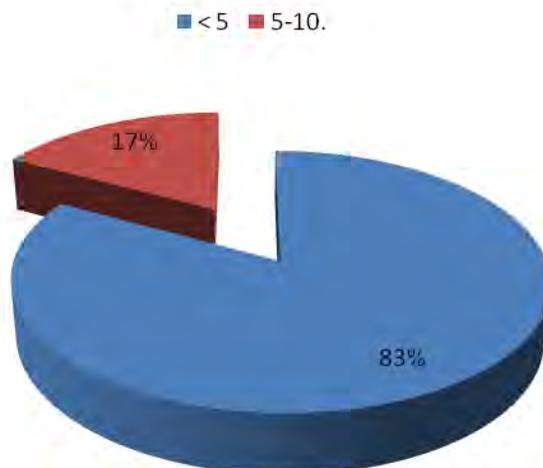
Variables	N 88		
	No.	%	
Etiología			
Alcohólica	14	15.9	
Autoinmune	14	15.9	
Criptogénica	30	34.1	
VHC	25	28.4	
VHC, VHB	1	1.1	
Otra causa	4	4.5	
Estadio			
Child-Pugh	A	0	.0
	B	13	14.8
	C	75	85.2
Hipertensión Portal	1	0	0
	2	2	2.3
	3	7	8.0
	4	53	60.2
	5	26	29.5

Gráfico. 1 Etiología de Cirrosis Hepática en Pacientes con Falla Hepática Crónica Agudizada.



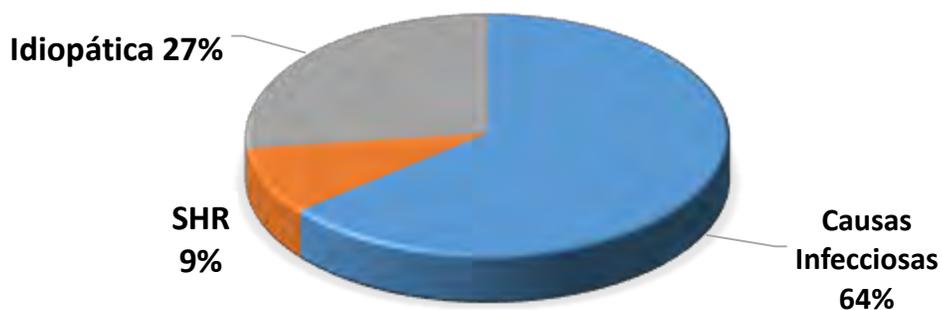
El gráfico 2 hace referencia al tiempo de diagnóstico de la cirrosis hepática y el desarrollo de FHCA, presentando el diagnóstico reciente en menos de 5 años con el 83 %, seguido por el diagnóstico de 5-10 años con un 17%.

Gráfico. 2 Tiempo de Diagnóstico de Cirrosis Hepática.



En la gráfica 3 se hace referencia a las causas principales FHCA en esta unidad, la principales causas fueron las infecciones (64%).

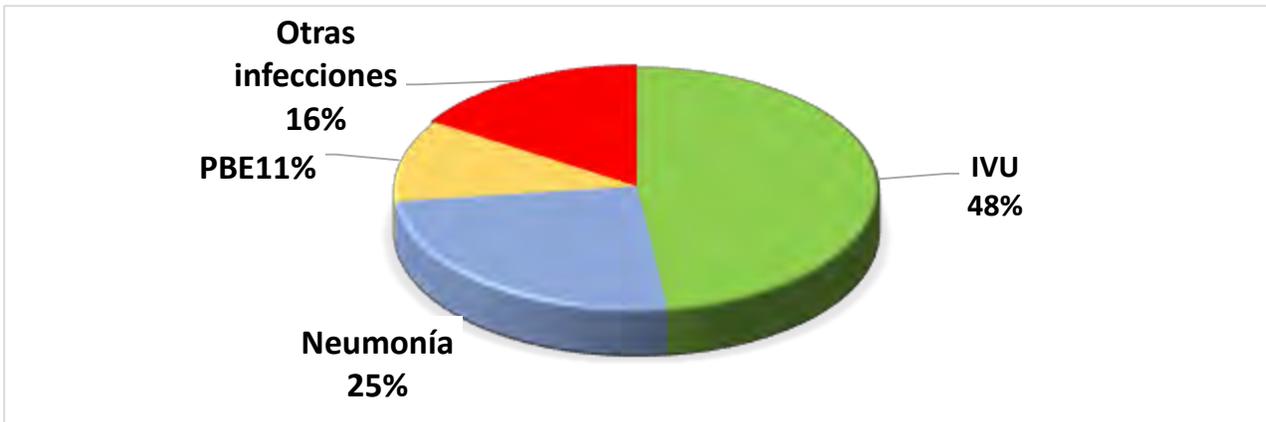
Gráfico 3. Principales causas de Falla Hepática Crónica Agudizada



SHR: Síndrome hepatorenal

En la gráfica 4 se realiza el desglose de las causas infecciosas, teniendo a la Infecciones de vías urinarias como principal precipitante (48%).

Gráfica 4: Causas Infecciosas de la falla hepática crónica agudizada



IVU: Infección de vías urinarias

PBE: Peritonitis bacteriana espontánea

La mortalidad de la población es estudio fue del 59.8 % (68). En la tabla 3 se determinó la variable dependiente como la defunción de los pacientes, teniendo como factores para predecir la mortalidad; la puntuación de MELD y de acuerdo a esto se obtuvo un promedio de 21 puntos, siendo la mínima de 9 puntos y una máxima de 31 puntos, así como MELD-Na en donde se obtuvo un promedio de 27, con una puntuación mínima de 9 y una máxima de 40 puntos.

Posteriormente se obtuvo mayor riesgo con un corte de sodio sérico <126 mEq/L el cual corresponde el 16% de pacientes estudiado teniendo una mortalidad del 92% a corto plazo.

Tabla 3. Predicción de mortalidad con Puntuación de MELD, MELD-Na y Sodio Sérico en pacientes con Cirrosis Hepática. 2010-2014

Variables	N 88			
	Vivo		Muerto	
MELD	No.	%	No.	%
< 10	2	10	0	0
10 a 19	12	60	22	32
> 20	6	30	46	68
Variables	Vivo		Muerto	
MELD-Na	No.	%	No.	%
< 10	2	10	0	0
10 a 19	10	50	2	3
> 20	8	40	66	97
Variables	Vivo		Muerto	
Sodio Sérico	No.	%	No.	%
< 126 mEq/l	1	8	13	92
> 127 mEq/l	19	26	55	74

En la tabla 4 hace referencia a la hiponatremia, asociada al género, encontrándose el predominio sobre el género femenino y mortalidad con una razón de momios (RM) 1.130 (IC de 95% 1,130 - 1,517) con $p= 0.07$.

Tabla 4. Factores de riesgo asociados a la Mortalidad en los Pacientes con Cirrosis Hepática por sexo 2010- 2014.

	*RM	***IC 95%		**x2	Valor P
Género					
Femenino	1				
Masculino	0.53	0.18	1.55	1.380	0.19
Femenino					
> = 127 mEq	1				
< = 126mEq	1.310	1.130	1.517	3.238	0.07
Masculino					
> = 127 mEq	1				
< = 126mEq	0.67	0.06	7.852	0.10	0.62
Población Total					
> = 127 mEq	1				
< = 126mEq	0.20	0.02	1.650	2.656	0.09

* Razón de Momios

** Chi cuadrada

*** Intervalo de Confianza al 95%

Referente a los pacientes con FHCA, al asociarlos con hiponatremia (Na sérico < 126 mEq/L), en asociación con creatinina \geq 1.6 mg/dl más hiponatremia está asociado a mayor riesgo de mortalidad con una RM de 1.36 (IC 1.16-1.58) con p=0.11 en la tabla 5.

Tabla 5. Factores de riesgo asociados a la Mortalidad en los Pacientes con Cirrosis Hepática, creatinina sérica y Sodio sérico. 2010- 2014.

	*RM	***IC 95%	**x2	Valor P
Creatinina sérica				
Creatinina \leq 1.5 mg/dl	1			
Creatinina \geq 1.6 mg/dl	1.02	0.79	1.31	0.02
				0.57
Creatinina \leq 1.5 mg/dl				
\geq 127 mEq/L	1			
\leq 126mEq/L	1.14	0.76	1.73	0.33
				0.51
Creatinina \geq 1.6 mg/dl				
\geq 127 mEq/L	1			
\leq 126mEq/L	1.36	1.16	1.58	2.74
				0.11

* Razón de Momios

** Chi cuadrada

*** Intervalo de Confianza al 95%

En la tabla 6 hace referencia a los niveles séricos de bilirrubina, RM de 0.74 (IC de 95% 0.56 – 0.97, p=0.03).

Tabla 6. Factores de riesgo asociados a la Mortalidad en los Pacientes con Cirrosis Hepática por Bilirrubina sérica y Sodio sérico 2010- 2014.

	*RM	***IC 95%		**x2	Valor P
Bilirrubina sérica					
Bilirrubina <= 2 mg/dl	1				
Bilirrubina >= 3 mg/dl	0.74	0.56	0.97	4.54	0.03
Bilirrubina <= 2 mg/dl					
> = 127 mEq	1				
< = 126mEq	1.13	0.60	2.10	0.11	0.61
Bilirrubina >= 3 mg/dl					
> = 127 mEq	1				
< = 126mEq	1.13	0.96	1.32	0.73	0.55

* Razón de Momios

** Chi cuadrada

*** Intervalo de Confianza al 95%

En la tabla 7 se observa, la presencia de prolongación de tiempos de coagulación, con valor de INR mayor de 1.6, tuvo una RM de 5.6 (IC de 95% 1.52 – 21.13) con χ^2 7,76 $p= 0.004$. Aunque ya de manera conjunta con niveles de sodio sérico menor de 126 mEq/L e INR menor de 1,5 también presenta una RM de 1.58 (IC de 95% 1.27 – 1.97).

Tabla 7. Factores de riesgo asociados a la Mortalidad en los Pacientes con Cirrosis Hepática por INR y Sodio sérico 2010- 2014.

	*RM	***IC 95%		**χ^2	Valor P
Tiempos de Coagulación (INR)					
INR < 1.5	1				
INR > 1.6	5.66	1.52	21.13	7.76	0.004
Tiempos de Coagulación (INR) <1.5					
> = 127 mEq/L	1				
< = 126mEq/L	1.58	1.27	1.97	2.77	0.12
Tiempos de Coagulación (INR) > 1.6					
> = 127 mEq/L	1				
< = 126 mEq/L	1.38	0.11	17.23	.066	0.624
Población Total					
> = 127 mEq	1.00				
< = 126mEq	0.20	0.02	1.65	2.65	0.092

* Razón de Momios

** Chi cuadrada

*** Intervalo de Confianza al 95%

En la Tabla 8 se muestra la puntuación de CLIF-SOFA asociada a mortalidad, con puntuación ≥ 12 puntos con RM de 28.85 (IC de 95% 3.65 -228.35, $p= 0.000$), esta misma se lleva a cabo con la hiponatremia severa con puntuación ≤ 11 y la RM fue de 1.43 (IC de 95% 0.85 – 2.39, $p= 0.30$). La asociación de mortalidad e hiponatremia $< 126\text{mEq/L}$ de manera independiente en la población estudiada tuvo una RM 1.26 (IC de 95% 1.04 -1.53, $p=0.09$).

Tabla 8. Factores de riesgo asociados a la Mortalidad en los Pacientes con Cirrosis Hepática por Puntuación de CLIF-SOFA y Sodio sérico 2010- 2014.

	*RM	***IC 95%	**x2	Valor P	
Puntuación CLIF-SOFA					
CLIF-SOFA ≤ 11	1				
CLIF-SOFA ≥ 12	28.85	3.65	228.35	18.94	0.00
CLIF-SOFA ≤ 11					
≥ 127 mEq	1				
≤ 126 mEq	1.43	0.85	2.39	1.05	0.30
CLIF-SOFA >12					
≥ 127 mEq	1				
≤ 126 mEq	1.03	0.97	1.10	0.32	0.76
Población Total					
≥ 127 mEq	1				
≤ 126 mEq	1.26	1.04	1.53	2.66	0.09

* Razón de Momios

** Chi cuadrada

*** Intervalo de Confianza al 95%

En la tabla 9 se realiza el análisis multivariado de los factores que representaron significancia estadística con los niveles séricos de sodio, sin embargo estos factores no presentaron significancia estadística en el modelo multivariado.

Tabla 9. Análisis Multivariado de los factores mortalidad de los pacientes con Cirrosis Hepática del 2010-2014.

	*RM	***IC 95%	
Género			
Masculino	1		
Femenino	2.03	0.61	6.71
Creatinina			
< 1.5 mg/dL	1		
>= 1.6 mg/dL	0.67	0.18	2.48
Tiempos de Coagulación (INR)			
<1.5	1		
>=1.6	0.23	0.05	1.01
CLIF-SOFA			
<=11	1		
>12	0.59	0.09	3.78
Sodio sérico			
>= 127 mEq/L	1		
<= 126 mEq/L	3.63	0.38	34.86

DISCUSIÓN

La hiponatremia es una alteración frecuentemente encontrada en los pacientes con cirrosis hepática, su incidencia y gravedad es variable, encontrándose hasta en un 57% de los pacientes hospitalizados con cirrosis hepática, el cual ya ha demostrado que es un predictor independiente de mal pronóstico asociado a ascitis refractaria, peritonitis bacteriana espontánea y encefalopatía hepática¹².

Este estudio demostró que la relación de hiponatremia e falla hepática crónica agudizada son importantes en el paciente con cirrosis descompensada, siendo variables independientes, como predictor de mortalidad a corto plazo.

En nuestro medio los grupos de edades más frecuentes oscila entre los 51 a 70 años de edad, y de predominio en el género femenino, esto ya había sido descrito por Finkenstedt et al, en donde demuestra que la edad y género femenino son factores independientes de sobrevivencia¹³.

En este estudio la causa más frecuente de cirrosis hepática, es la criptogénica con 34% de los pacientes seguida por la etiología viral con 29 %, esto lo describió Caldwell et al, en donde muestra que al menos el 30% de los casos se debe a la cirrosis criptogénica¹⁴.

En las características clínicas de la población, hubo un mayor número de sujetos con puntuaciones altas de Child-Pugh y Meld, en los pacientes hospitalizados en esta unidad. En este estudio el 85% se encuentra en Child Pugh C, y el 68% correspondió a la puntuación MELD sodio mayor de 20 puntos, el cual se ha demostrado en el estudio publicado por Kribben et al, en donde se analiza en subgrupos de sobrevivencia, y estableció que en los pacientes sometidos a tratamiento con separación y absorción fraccionada de plasma y tratamiento convencional, fueron asociados con menor probabilidad de sobrevivencia¹⁵.

Se Identificó la causa de insuficiencia hepática crónica agudizada a la infecciosa en la mayoría de los sujetos que se ingresaron a nuestra unidad, siendo la infección de vías urinarias la causa más frecuente con el 36%, sin embargo este factor es un sesgo para la población estudiada, ya que esta es una unidad de tercer nivel y tiene mayor referencia a pacientes en seguimiento por infección crónica por Hepatitis C, siendo en otros centros hospitalarios la reactivación de la Hepatitis B, hepatitis alcohólica, y criptogénica¹.

La hiponatremia es la anormalidad electrolítica más común en la práctica clínica, generalmente definida como menor de 136 mEq/L. Sin embargo ya se ha

argumentado de que los niveles séricos de sodio se debe establecer $< 130\text{mEq/L}$ en la población con cirrosis hepática¹⁶. En este estudio retrospectivo, transversal, se estudiaron 88 sujetos de los cuales se identificó mayor riesgo en los pacientes con hiponatremia menor de 126 mEq/L que fueron el 20 % de la población estudiada, repercutiendo en la mortalidad a corto plazo en dicho internamiento que fue del 92%. Otros factores que se demostraron significancia fueron la creatinina mayor de 1.5 mg/dl , los tiempo de coagulación con $\text{INR} > 1.6$, y el objetivo de este estudio, con la presencia de FHCA con CLIF-SOFA mayor a 11 puntos. Sin embargo, de acuerdo al estudio analizado por Cárdenas et al, la hiponatremia fue un factor independiente, en donde se analizó la sobrevivencia de los pacientes con hiponatremia y falla hepática crónica agudizada y demostraron que tienen un efecto independiente en la sobrevivencia a 90 días, en el caso de pacientes con hiponatremia sin FHCA tuvo un Hazard ratio de 1.81 comparado con el grupo de pacientes con ambos factores (hiponatremia y FHCA), el riesgo fue significativamente alto con un Hazard ratio de 6.85¹⁷.

Sin embargo por el método de regresión logística mediante el análisis multivariados, no hubo significancia estadística para dichos factores de riesgo.

Existen varias limitaciones en es este estudio. El primero, el número de pacientes fue relativamente pequeño, y también puede haber un sesgo potencial en la etiología de la enfermedad hepática, ya que es un centro de tercer nivel en donde se lleva a cabo este estudio. Y con respecto a los cambios hemodinámicos que acontecen en los pacientes en estadios terminales, solo se midió la hiponatremia como variable única, ya que existen otros marcadores como la proteína C reactiva, lactato y en cuanto a la relación con la presión portal sigue siendo poco clara. Más importante aún fue que este estudio no fue prospectivo, y se necesita una mayor validación con una población más grande.

El aporte de este estudio es el poder decidir en la práctica clínica, determinando la puntuación de CLIF-SOFA, e hiponatremia en los pacientes con cirrosis hepática avanzada. Estos pueden ser incorporados con facilidad a un servicio de admisión, urgencias, o terapia intensiva, y de acuerdo a estos criterios se identificará al paciente que debe de iniciar un tratamiento agresivo, o dará pie de que sea admitido en un servicio de terapia intensiva.

CONCLUSIONES

El desarrollo de hiponatremia menor de 126 mEq/L se asoció con un incremento en la mortalidad en nuestro estudio, y las asociaciones con este incremento fueron, lesión renal aguda, INR; Otra variable independiente fue la puntuación de CLIF- SOFA, teniendo mayor significancia en los pacientes que presentaban CLIF-SOFA mayor de 12 puntos.

La hiponatremia pudiera ser un factor de riesgo independiente de mortalidad en el subgrupo de paciente con puntuación de CLIF-SOFA \leq 11 puntos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tsochatzis E, Bosh J and Burroughs A K. Liver cirrhosis, *Lancet* 2014; 383: 1749–61
2. Dirección General de Información en Salud (DGIS). Base de datos de defunciones generales 1979-2013 [en línea]: Sistema Nacional de Información en Salud (SINAIS). [México]: Secretaría de Salud (2013)
3. Dooley J. hepatic fibrogenesis, *Sherlocks diseases of the liver and biliary system*, 12ed, Wiley-Blackwell ed, 2011, 94-101.
4. García-Pagán J-C et al. Functional aspects on the pathophysiology of portal a. hypertension in cirrhosis. *J Hepatol*, 2012, 57, 458–461.
5. Moreau R, and Lebrec D, *Molecular Mechanisms of Systemic Vasodilation and Hyperdynamic Circulatory State of Cirrhosis, portal hypertension, Pathobiology, evaluation, and treatment*, human press ed, 2005, 51-64
6. Jalan R, Yurdaydin C, Bajaj J et al, Toward an improved definition of acute-on chronic liver failure. *Gastroenterology*. 2014;147(1):4-10
7. Sarin Shiv K, Kumar A, Almeida J, Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the study of the liver (APASL). *Hepatol Int* 2009; 3:269–282
8. Moreau R, Jalan R, Gines P, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013;144:1426–37
9. Wang FS, Zhang Z. Liver: how can acute-on-chronic liver failure be accurately identified? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:390.
10. Catalina M V, Ibáñez L, Bañares R, La insuficiencia hepática crónica reagudizada: un nuevo concepto para una complicación clásica, *Gastroenterol Hepatol*. 2014;37: 229-232
11. Rodriguez E, Elia C, Solá E, et al. Terlipressin and albumin for type-1 hepatorenal syndrome associated with sepsis, *Journal of Hepatology* 2014; 60 : 955–961
12. Robert J, Andres C. Hyponatraemia and cirrhosis: *Gastroenterology Report*. 2. 2014: 21–26

13. Finkenstedt A, Nachbaur K, Zoller H, et al. Acute-on-Chronic Liver Failure: Excellent Outcomes After Liver Transplantation but High Mortality on the Wait List. *Liver transplantation* 2013;19:879–886.
14. Caldwell Stephen, Cryptogenic Cirrhosis: What Are We Missing?, *Curr Gastroenterol Rep*,12, 2010, 40–48.
15. Kribben A, Gerken G, Haag S, et al. Effects of Fractionated Plasma separation and Adsorption on Survival in Patients With Acute-on-Chronic Liver Failure, *Gastroenterology* 2012;142:782–789.
16. Hoorn EJ, Lindemans J, Zietse R. Development of severe hyponatremia in hospitalized patients: treatment-related risk factors and inadequate management. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 28: 70–6.
17. Cárdenas A, Sola E, Rodriguez E, et al. Hyponatremia influences the outcome of patients with acute-on-chronic liver failure: an analysis of the CANONIC study. *Critical Care* 2014, 18:700.

ANEXOS

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS POR PACIENTE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"

Nombre: _____ NSS: _____

Sexo: (M) (F) Edad: _____

Grupo etario: 20-30 años, 31-40 años, 41-50 años, 51-60 años, 61-70 años y >70 años

Diagnósticos de ingreso: _____

Child Pugh (A) (B) (C) Meld

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

Hipertensión portal estadio según consenso de Baveno V Grado (I) (II) (III) (IV) (V)

Etiología de la cirrosis hepática:

Viral: autoinmune: criptogénica : alcohólica:

Si es autoinmune : Cirrosis biliar primaria _____ hepatitis autoinmune _____

sobreposición

Hepatocarcinoma (Sí) (No)

Comorbilidades:

Cardiovasculares: HAS () insuficiencia cardiaca () Hipertensión pulmonar ()

Metabólicas: Obesidad () DM2 () Dislipidemia () Los dos anteriores ()

Otras: _____

Clasificación de CLIF SOFA

Grado: I () II () III ()

Puntuación:

TAM: _____ Tiempos de coagulación: _____

Bilirrubina sérica: _____ Creatinina: _____

PaO₂/FiO₂: _____ Grado de Encefalopatía: _____

Niveles de Sodio a su ingreso hospitalario mE/L: _____

Antecedente de internamiento reciente por descompensación hepática

Complicaciones durante el internamiento: _____

Sobrevivencia libre de trasplante hepático: _____

Tratamiento recibido: _____

Diagnóstico de egreso: _____

CLASIFICACIONES Y ESTADIFICACIONES UTILIZADAS

Anexo 1: CLASIFICACIÓN DE CHILD PUGH PARA LA CIRROSIS HEPÁTICA

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

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

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

Anexo 2

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

Anexo 3: CLASIFICACION DE BAVENO V PARA LAS FASES COMPENSADA O DESCOMPENSADA EN CIRROSIS HEPÁTICA.

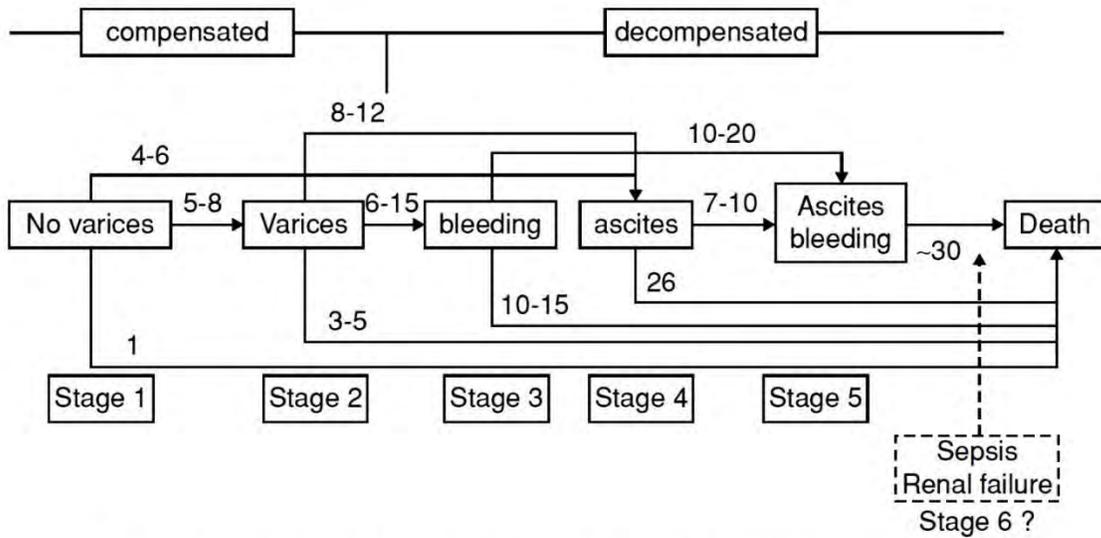


Figure 1 The new stage classification system for cirrhosis proposed at the Baveno V workshop. Numbers are expected one-year outcome rates derived from current medical literature (see Refs 1 and 26) and from preliminary results from a multicentre cohort study (personal communication, see text).

Anexo 4: Grados de falla hepática crónica agudizada

Grado de FHCA	Criterio	Criterio adicional
FHCA grado 1	Solo falla renal	Ninguna
	Solo falla hepática, coagulación, circulatoria o respiratoria	Creatinina 1.5 – 1.9 mg/dL y/o encefalopatía leve o moderada
	Solo falla cerebral	Creatinine 1.5 – 1.9 mg/dL
FHCA grado 2	2 fallas orgánicas	Ninguno
FHCA gado 3	≥ 3 fallas orgánicas	Ninguno

Anexo 5: Puntaje de CLIF-SOFA

Órgano/Sistema	0	1	2	3	4
Hígado (bilirrubina, mg/dl)	< 1.2	≥ 1.2 a ≤ 2.0	≥ 1.2 a ≤ 2.0	≥ 6 a ≤ 12.0	≥ 12.0
Riñón (creatinina, mg/dl)	< 1.2	≥ 1.2 a ≤ 2.0	≥ 2.0 a < 3.5	≥ 3.5 a ≤ 5.0	≥ 5.0
			O uso de la terapia de reemplazo renal		
Cerebral	No EH	I	II	III	IV
Coagulación (INR)	< 1.1	≥ 1,1 a < 1.25	≥ 1.25 a < 1.5	≥ 1.5 a < 2.5	≥ 1.5 o plaquetas ≤ 20 mil
Circulación(presión rterial media, mmHg)	≥ 70	< 70	Dopamina ≤ 5 o dobutamina o terlipresina	Dopamina > 5 o E ≤ 0.1 o NE ≤ 0.1	Dopamina > 15 o E > 0.1 o NE > 0.1
Pulmonar					
PaO ₂ /FiO ₂	>400	>300 a ≤ 400	> 200 a ≤ 300	> 100 a ≤ 200	≤ 100
Spo ₂ /FiO ₂	>512	>357 a ≤ 512	> 214 a ≤ 357	> 89 a ≤ 214	≤ 89

Anexo 6 Criterios AKIN para la definición y clasificación de lesión renal aguda

(modificación de RIFLE)		
Etapa	Criterio de creatinina sérica	Gasto urinario
1 (Riesgo)	Incremento en la creatinina sérica ≥ 0.3 mg/dl dentro de 48 horas o incremento de $\geq 150-200\%$ (1.5-2 veces) la basal	< 0.5 ml/kg/h > 6 horas
2 (Lesión)	Incremento en la creatinina sérica a 200-299% ($> 2-3$ veces) de la basal	< 0.5 ml/kg/h por > 12 horas
3 (Falla)	Incremento en la creatinina sérica $> 300\%$ (> 3 veces) de la basal o creatinina sérica ≥ 4 mg/dl con un incremento agudo de ≥ 0.5 mg/dl o inicio de terapia sustitutiva de la función renal	< 0.3 ml/kg/h por 24 horas o anuria por 12 horas

Anexo 7: Clasificación de Encefalopatía Hepática de West Haven

WH incluyendo EHM	ISHEN	Descripción	Criterios operativos sugeridos	Comentario
Sin deterioro		Sin encefalopatía hepática, sin historia de EH	Evaluado y aprobado como normal	
Mínimo	Oculto	Alteraciones psicométricas o neuropsicológicas de pruebas que exploran las funciones de velocidad / ejecución, psicomotoras o alteraciones neurofisiológicas sin evidencia clínica de cambio mental.	Resultados anormales de las pruebas psicométricas o neuropsicológicas establecidos sin manifestaciones clínicas	No hay criterios universales para el diagnóstico. Normas y conocimientos locales necesarios
Grado I		falta de conciencia de manera trivial <ul style="list-style-type: none"> • Euforia o ansiedad • Menor capacidad de atención • Deterioro de la adición o sustracción • Alteración del ritmo del sueño 	A pesar orientado en tiempo y espacio, el paciente parece tener cierta decadencia cognitiva / conductual con respecto a su estándar / en el examen clínico.	Los hallazgos clínicos generalmente no reproducibles
Grado II	Evidente	<ul style="list-style-type: none"> • Letargo o apatía • Desorientación de tiempo • cambio de personalidad • El comportamiento inadecuado • Dispraxia • Asterixis 	Desorientado por el tiempo (por lo menos tres de los siguientes están equivocados: día del mes, día de la semana, el mes, la estación o el año) ± los otros síntomas mencionados	Los hallazgos clínicos variables pero reproducibles hasta cierto punto
Grado III		<ul style="list-style-type: none"> • Somnolencia a semi-estupor • En respuesta a los estímulos • Confundido • Desorientación total • Comportamiento extraño 	Desorientado también por el espacio (por lo menos tres de los siguientes erróneamente reportado: país, estado [o región], ciudad o lugar) ± los otros síntomas mencionados	Los hallazgos clínicos reproducibles hasta cierto punto
Grado IV		Coma	No responde a estímulo doloroso	Estado comatoso usualmente reproducible