



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Medicina

División de Estudios de Posgrado

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Unidad Médica de Alta Especialidad

Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”

Centro Médico Nacional “La Raza”

TESIS:

“EVALUACIÓN DEL ÍNDICE NEUTRÓFILO-LINFOCITO COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON FALLA HEPÁTICA AGUDA SOBRE CRÓNICA”

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
GASTROENTEROLOGÍA

PRESENTA

DRA. THALIA STEPHANIE GÓMEZ GARCÍA

ASESOR DE TESIS:

DR. MAURICIO CASTILLO BARRADAS

CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2019





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.

HOJA DE AUTORIZACIÓN

Dr. Jesús Arenas Osuna
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD, UMAE HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES DR. ANTONIO FRAGA MOURET, CENTRO MÉDICO
NACIONAL “LA RAZA”

Dr. Mauricio Castillo Barradas
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO EN
GASTROENTEROLOGÍA, UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR.
ANTONIO FRAGA MOURET, CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”

Dra. Thalia Stephanie Gómez García
MEDICO RESIDENTE DE LA ESPECIALIDAD DE GASTROENTEROLOGÍA,
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. ANTONIO FRAGA MOURET,
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”

No. de registro de protocolo:

R-2018-3501-121

ÍNDICE

Carátula	1
Autorización de tesis.....	2
Índice	3
Resumen estructurado español.....	4
Resumen estructurado inglés.....	5
Antecedentes.....	6
Material y Métodos.....	10
Resultados	12
Gráficos.....	16
Discusión.....	21
Conclusiones.....	24
Anexos.....	25
Referencias bibliográficas.....	27

RESUMEN ESTRUCTURADO

“EVALUACIÓN DEL ÍNDICE NEUTRÓFILO-LINFOCITO COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON FALLA HEPÁTICA AGUDA SOBRE CRÓNICA”

Antecedentes: En cirrosis hepática ante un insulto agudo se puede desarrollar una descompensación capaz de llevar a la progresión de fallas multiorgánicas conocido como falla hepática aguda sobre crónica (FHAC); en la cual se da una cascada inflamatoria similar a sepsis, por lo que la identificación de biomarcadores como el índice neutrófilo-linfocito puede ser de utilidad en la predicción de mortalidad.

Materiales y método: Estudio retrospectivo y descriptivo en pacientes hospitalizados con el diagnóstico de FHAC del HECMN La Raza. Se construyó una curva ROC para evaluar el INL como predictor de mortalidad y se analizó la relación entre el puntaje de MELD y SOFA para mortalidad mediante prueba ANOVA.

Resultados: Se incluyeron 96 pacientes, la media de edad fue 55 años, la mayoría clasificados en Child-Pugh C. La media en escala de MELD fue de 24.97 ± 8.02 . La principal causa de cirrosis fue criptogénica (33.3%) seguido de VHC (20.8%). Fallecieron 80 pacientes (83.3%). La media de puntaje obtenido para CLIF-ACLF fue $52.04 \text{ puntos} \pm 12.1$ y de CLIF-SOFA fue de 9.383 ± 3.4 . El principal evento detonante fueron las infecciones en 75 % con mayor frecuencia en vías urinarias y peritonitis bacteriana espontánea. Se obtuvo un valor de área bajo la curva (AUC) para el INL como predictor de mortalidad de 0.643 con un valor de $p=0.073$.

Conclusión: El INL no puede predecir la mortalidad de manera confiable, ya que tiene un valor diagnóstico limitado por AUC.

Palabras clave: falla hepática aguda sobre crónica, mortalidad, índice neutrófilo-linfocito.

SUMMARY

"EVALUATION OF THE NEUTROPHIL TO LYMPHOCYTE RATIO AS A PREDICTOR OF MORTALITY IN PATIENTS WITH ACUTE ON CHRONIC LIVER FAILURE"

Background: In hepatic cirrhosis in front of an acute insult, a decompensation can develop leading to a rapid progression of multiorgan failure known as acute on chronic liver failure (ACLF), an entity with high mortality; in which there is an inflammatory cascade similar to sepsis, so the identification of biomarkers such as the neutrophil-lymphocyte ratio can be useful in predicting mortality

Materials and methods: Retrospective and descriptive study in hospitalized patients with the diagnosis of ACLF in HE CMN La Raza. A ROC curve was constructed to evaluate the INL as a mortality predictor and the relation between MELD score and SOFA for mortality was analyzed by ANOVA test.

Results: 96 patients were included, the mean age was 55 years, the most classified in Child-Pugh C. The mean in MELD scale was 24.97 ± 8.02 . The main cause of cirrhosis was cryptogenic (33.3%) continued of the infection of VHC. 80 patients died (83.3%). The mean score obtained for CLIF-ACLF was 52.04 points ± 12.1 and CLIF-SOFA was 9.383 ± 3.4 . The main triggering event was infections in 75%, the higher frequency for urinary tract infections and spontaneous bacterial peritonitis. An area value under the curve (AUC) was obtained for the INL as a mortality predictor of 0.643 with a value of $p = 0.073$.

Conclusion: The INL can not predict mortality reliably, being that has a limited diagnostic value by AUC.

Key words: acute on chronic liver failure, mortality, neutrophil to lymphocyte ratio.

1.- ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

La cirrosis representa el estadio final de la enfermedad hepática crónica, la cual es caracterizada por una fibrosis progresiva, desarrollo de nódulos de regeneración y una respuesta inflamatoria sostenida de forma crónica. ¹

El curso clínico de la cirrosis se caracteriza por una enfermedad "compensada" seguido por una fase progresiva "descompensada" secundario a los 2 principales síndromes asociados con cirrosis como son la hipertensión portal y la insuficiencia hepática resultando en el desarrollo de complicaciones como ictericia, hemorragia variceal, ascitis o encefalopatía.²

Los pacientes cirróticos pueden tener una función hepática estable por un largo período de tiempo y un insulto agudo en la presencia de fibrosis avanzada y reserva hepática funcional disminuida puede llevar al desarrollo de una descompensación hepática, la práctica clínica muestra que estos pacientes pueden desarrollar la descompensación de 2 maneras , la primera y la más común es la descompensación progresiva resultando en una enfermedad hepática terminal y la segunda es una descompensación aguda resultado de un evento precipitante o insulto agudo , tal como hemorragia variceal, alcoholismo o sepsis, en pacientes con enfermedad hepática previamente compensada. Es para esta última que se usa el término de falla hepática aguda sobre crónica (FHAC) para caracterizar a una entidad rápidamente progresiva que se acompaña por múltiples fallas orgánicas con una alta tasa de mortalidad a corto o mediano plazo de hasta 50 a 90 %.³

El término de FHAC fue introducido en 1995 para describir una condición en la cual 2 "lesiones" o "insultos" actuaban de forma simultánea en el hígado, uno de los cuales es crónico y el otro es agudo. ⁴

Es muy importante distinguir entre descompensación crónica resultado de la progresión de la enfermedad la cual en la mayoría de los casos es irreversible y la FHAC la cual puede llegar a ser revertida si el evento gatillo es tratado.¹

Hay heterogeneidad en las definiciones de FHAC, la Asociación Asia Pacífico para el estudio de enfermedades hepáticas la define como “un insulto hepático agudo manifestado como ictericia y coagulopatía, que dentro de un período de 4 semanas llega a presentar ascitis y/o encefalopatía en un paciente diagnosticado previamente o no con enfermedad hepática crónica”. Mientras que tanto la asociación Americana para el estudio de enfermedades hepáticas (AASLD) como la asociación Europea para el estudio de enfermedades hepáticas (EASL) la definen como: “Un deterioro agudo de una enfermedad hepática crónica preexistente usualmente relacionada a un evento precipitante y asociado a un aumento en la mortalidad a 3 meses debido a fallas multisistémicas”.⁵

Debido a la falta de consenso un grupo de investigadores de la EASL-CLIF (Consorcio de la Asociación Europea para el Estudio del Fallo Hepático Crónico) realizó un estudio multicéntrico prospectivo de pacientes con cirrosis que estaban cursando con una descompensación aguda. Este estudio fue llamado CANONIC y obtuvo información de 1343 pacientes hospitalizados con cirrosis y una descompensación aguda, en 29 unidades de estudio de enfermedades hepáticas en 8 países europeos, lo que permitió establecer los criterios diagnósticos para FHCA, prevalencia, factores precipitantes, mecanismo patogénico y características fenotípicas de los pacientes.⁶

Los mecanismos subyacentes de la FHAC no son entendidos de forma completa, para explicar la patogenia ha surgido el concepto PIRO (predisposición, insulto, respuesta y falla orgánica) es útil para el entendimiento de la secuencia clínica de la FHAC, el concepto de PIRO surge de una severa disfunción hepática ligada a otras fallas orgánicas.⁷

En esta secuencia de eventos la respuesta del huésped es probablemente el factor principal para determinar la severidad y desenlace pronóstico de la FHCA. La extensión de la activación inflamatoria puede resultar en un fuerte estado proinflamatorio, conducir a falla hepática aguda y disfunción de otros órganos.⁴

Hay similitud en la cascada inflamatoria entre el SIRS (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica) producido por la sepsis y el de la FHAC lo que sugiere que ambas entidades comparten mecanismos patogénicos. En SIRS hay activación del sistema inmune relacionada a leucocitos, células endoteliales, citocinas, enzimas, mediadores quimiotácticos y sobreproducción de moléculas de adhesión, en este estado se cree que los hepatocitos resultan sensibilizados por el TNF- α e induce apoptosis. La liberación de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) por las bacterias ha sido sugerido como posible mecanismo sin embargo sólo en un tercio se han documentado infecciones bacterianas, en adición a esto la inflamación excesiva también puede resultar de mediadores endógenos no bacterianos (DAMPs).⁸

Al comparar los pacientes sépticos con los pacientes con FHCA se ha formulado el concepto “parálisis inmune similar a sepsis” basado en la disminución de producción de TNF- α y HLA-DR de monocitos. Las endotoxinas también juegan un rol mediando la activación completa de neutrófilos lo cual paradójicamente va hacerlos incapaces de actuar contra el insulto.⁹

En el estudio CANONIC el conteo de leucocitos y PCR mostraron ser más altos que en los pacientes que no tenía FHAC. Además el conteo de leucocitos está asociado con la ocurrencia de la FHAC, número de fallas orgánicas y tasa de mortalidad, basado en estos hallazgos la respuesta inflamatoria sistémica tiene un rol pivote en la FHCA.¹⁰

El índice neutrófilo linfocito (INL) es biomarcador poco costoso, objetivo, confiable y ampliamente disponible. El INL fue estudiado primero en enfermedades malignas y síndrome coronario agudo, en los cuales los valores más altos de INL son consistentes para peor desenlace y mayor mortalidad; en el ámbito de la enfermedad hepática el INL ha sido estudiado en carcinoma hepatocelular en la cual aquellos con mayores valores de INL fueron predictores de peor sobrevida.^{11, 12.}

Un grupo de investigación demostró que el incremento en el INL en pacientes con cirrosis estaba asociado con marcadores de disregulación inmune, especialmente a mayor INL había mayor frecuencia de granulocitos de baja densidad y monocitos , niveles más bajos de elastasa intracelular de neutrófilo y bajos niveles de células natural killer ; revelando el desbalance de dos distintas vías inmunes, el conteo de neutrófilos refleja la inflamación en marcha y el conteo de linfocitos refleja la vía reguladora inmune así como la malnutrición. ¹³⁻¹⁵

Estudios subsecuentes en población cirrótica han mostrado que un valor alto de INL está asociado con mayor mortalidad en pacientes en lista de espera para trasplante hepático y pacientes con MELD <20. Sin embargo el rol del INL en pacientes cirróticos hospitalizados por una descompensación aguda es aún indefinido. ¹⁴

No todos los biomarcadores son accesibles a las instituciones de salud, en especial por su costo, por lo que es necesario estudiar y evaluar alternativas fáciles, rápidas y de bajo costo para evaluar la gravedad y pronóstico de esta enfermedad que puedan ser útiles como predictor de mortalidad en pacientes con cirrosis hepática cursando con FHAC .

2.- MATERIAL Y MÉTODOS

El objetivo general del estudio fue evaluar si en nuestra población de pacientes hospitalizados bajo el diagnóstico de falla hepática aguda sobre crónica el índice

neutrófilo-linfocito (INL) era útil como predictor de mortalidad. Los objetivos secundarios fueron: a) Describir las características demográficas y de los pacientes hospitalizados con FHAC. b) Describir las características clínicas de acuerdo a escalas ya establecidas como Child-Pugh y MELD para pacientes cirróticos. c) Categorizar al factor precipitante identificado en : infección, hemorragia de aparato digestivo alto variceal, hepatitis tóxica o alcohólica, encefalopatía u otro. d) Establecer si existe relación la infección como evento precipitante y el sitio de infección con el INL. e) Determinar el grado de severidad de enfermedad de acuerdo a la escala de FHCA propuesta por el consorcio Europeo de falla hepática crónica (CLIF).

Se realizó un estudio de tipo observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo en pacientes hospitalizados con el diagnóstico de falla hepática aguda sobre crónica (ya fuera como diagnóstico de ingreso inicial o desarrollado durante la hospitalización por otro motivo), en el Hospital de especialidades Centro Médico Nacional “Dr. Antonio Fraga Mouret” La Raza, IMSS, durante el período Marzo 2013 - Junio 2018. Se incluyeron pacientes de 18 años de edad o más con diagnóstico previo de cirrosis hepática de cualquier etiología establecido por criterios histológicos, bioquímicos o imagenológicos y que cuenten con estudio de biometría hemática completa durante dicha hospitalización e información clínica suficiente en expediente físico o electrónico. No se excluyeron pacientes ya que no hubo alguno con trastornos hematológicos documentados.

Las variables dependientes a analizar fueron la mortalidad y el INL, las independientes fueron la edad, sexo, etiología de la cirrosis, severidad de la insuficiencia hepática por escalas Child-Pugh y MELD, estadio de cirrosis (Clasificación de Baveno IV), evento precipitante, presencia de infección y el grado de severidad de la falla hepática de acuerdo al consorcio CLIF.

Se obtuvo información de los expedientes físicos o electrónicos, se capturó en una base de datos en formato Excel, para posteriormente ser exportada al programa

estadístico SPSS versión 25.0. Las características demográficas de los pacientes se describieron usando frecuencias, porcentajes y medidas de tendencia central. Se construyó un curva ROC para obtener la sensibilidad, especificidad y área bajo la curva del INL (índice neutrófilo-linfocito) como predictor de mortalidad.

Se realizaron curvas ROC para evaluar el punto de corte de las variables INL respecto a su utilidad en la evaluación de proceso infeccioso.

Se buscó significancia estadística definida por $p < 0.05$, mediante prueba de Bayes para variables independientes con las variables INL y proceso infeccioso como evento precipitante, así como la evaluación del sitio de infección; para las variables MELD y SOFA se buscó significancia para su relación con proceso infeccioso, hemorragia digestiva, encefalopatía hepática y síndrome hepatorenal.

Se analizó la relación entre el puntaje MELD y SOFA de los pacientes y el estado del paciente, si existía una relación entre el puntaje y mortalidad, con una significancia estadística determinada por $p < 0.05$ mediante prueba ANOVA – Teorema de Bayes.

3.- RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 96 pacientes todos contaban con el diagnóstico previo de cirrosis hepática establecido por criterios histológicos, bioquímicos o

imagenológicos, dichos pacientes ingresaron a hospitalización bajo el diagnóstico de falla hepática aguda sobre crónica o la desarrollaron durante la estancia hospitalaria, en el período comprendido entre Marzo 2013-Junio 2018, todos contaban con biometría hemática completa durante dicha hospitalización, información clínica completa en expedientes electrónicos.

Hubo un predominio de casos en mujeres con 58 (60.4%) y 38 hombres (39.6%) Figura 1. La media de edad fue de 55 años. La totalidad de los pacientes fueron clasificados por Child-Pugh como una cirrosis descompensada ya que 83 (86.4%) pacientes estaban en Child-Pugh C y 13 (13.5%) en Child-Pugh B. En cuanto al estadio de hipertensión portal de acuerdo a la clasificación de Baveno la mayoría estuvo en estadio 4 con 60.4% de los casos (n=58), 33.3% (32) en estadio 5, 5.2% (n=5) en estadio 3 y solo 1 paciente en estadio 2. Tabla 1.

Conforme al score de MELD, de manera similar la mayoría de los pacientes tenían una enfermedad hepática severa con una media de 24.97 ± 8.02 DE y una media de MELD-Na de 27.2 ± 7.2 .

La causa principal de cirrosis fueron las catalogadas como criptogénicas en 33.3%, seguida de las de origen viral por infección crónica por virus de hepatitis C con un 20.8%, continuando con las de origen autoinmune en igual proporción tanto colangitis biliar primaria y hepatitis autoinmune con 11.5% cada una, etilismo 11.5%, síndrome de sobreposición 3.1%, esteatosis hepática 2.1% y entre otras estuvieron cirrosis biliar secundaria y 1 caso de infección por virus de hepatitis B con un 6.3%. Figura 2.

De acuerdo al número de fallas orgánicas se clasificaron de acuerdo al consorcio CLIF en Grado 1 (n=32), Grado 2 (n=38) y Grado 3 (n=26). De los 96 pacientes, fallecieron 80 (83.3%). La media de puntaje obtenido para CLIF-ACLF fue 52.04 puntos ± 12.1 DE y de CLIF-SOFA fue de 9.383 ± 3.4 .

Los eventos clínicos precipitantes se clasificaron en infección, hemorragia digestiva, encefalopatía hepática, no identificado, hepatitis tóxica probablemente secundaria a toxicidad por fármacos y síndrome hepatorenal (en los eventos clasificados como síndrome hepatorenal y encefalopatía hepática no se encontró evidencia de infecciones). El evento detonante que se presentó con mayor frecuencia fueron las infecciones en un 75 % de los casos (n=72), 9 casos sin factor desencadenante identificado con 9.37%, 8 por hemorragia digestiva alta 8.3%, 3 por síndrome hepatorenal (3.12%), 2 por hepatitis tóxica (2.08%) y 2 por encefalopatía hepática (2.08%). Figura 3.

El principal sitio de infección documentado fue la infección de vías urinarias (n= 31), seguido de peritonitis bacteriana espontánea (n=16), infección de vías respiratorias bajas (n=11), infección de tejidos blandos (n=7), sepsis abdominal (en estos casos los foco primarios de infecciones fueron colangitis e infecciones postoperatorias por colecistectomía y hernioplastia) (n=4). Figura 4. De los cultivos documentados sólo 17 mostraron desarrollo, con mayor prevalencia de infecciones por *Escherichia coli* BLEE en 7 cultivos, *Cándida albicans* en 5 *Pseudomonas* en 3 y *Kleibsellia Pneumoniae* en 2. Figura 5.

El valor mínimo de INL en nuestra población de estudio fue de 0.47, y el valor máximo 43. La media de INL fue alta para la mayoría de la población; con un valor de 12.1. Mediante curva ROC para evaluar el INL como predictor de mortalidad se obtuvo un valor de área bajo la curva (AUC) para el INL de 0.643 con un valor de $p=0.073$. Figura 6.

Se realizó una curva ROC para evaluar el INL respecto a su utilidad en la evaluación de proceso infeccioso obteniendo un área bajo la curva (AUC) de 0.498 y $p= 0.973$. Figura 7.

Se buscó significancia estadística definida por $p < 0.05$, mediante prueba de Bayes para variables independientes con las variables INL y proceso infeccioso como evento precipitante, así como la evaluación del sitio de infección; para las variables

MELD y SOFA se buscó significancia para su relación con proceso infeccioso, hemorragia digestiva, encefalopatía hepática y síndrome hepatorenal.

Para el predecir si el Índice Neutrófilo-Linfocito estaba relacionado con el desarrollo de infección, se utilizó prueba de Man-Whitney U obteniendo una $p= 0.072$, por lo que no hubo relación estadísticamente significativa entre un valor de INL y el desarrollo de proceso infeccioso. También se buscó relación entre el INL y el desarrollo de infección por sitio mediante la prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes resultando una de $p=0.83$, obteniendo una relación estadísticamente no significativa.

Se buscó relación de la puntuación MELD para el desarrollo de proceso infeccioso mediante prueba de χ^2 obteniendo una $p=0.001$ para un valor de MELD ± 24 .

No hubo relación estadísticamente significativa entre el puntaje de MELD Y el desarrollo de hemorragia digestiva y síndrome hepatorenal ($p= 0.109$) en la población estudiada. Tampoco hubo relación estadísticamente significativa entre el puntaje de SOFA y el desarrollo de infección ($p= 0.104$), SOFA y hemorragia digestiva ($p= 0.220$), SOFA y encefalopatía hepática ($p= 0.083$) y SOFA y Síndrome hepatorenal ($p= 0.109$).

Se analizó la relación entre el puntaje MELD y SOFA de los pacientes y el estado del paciente, si existía una relación entre el puntaje y mortalidad, con una significancia estadística determinada por $p < 0.05$ mediante prueba ANOVA – Teorema de Bayes

En cuanto a la relación de la mortalidad con escalas ya validadas de severidad como MELD y SOFA, a través de prueba ANOVA se obtuvo una $p= 0.038$ para un puntaje MELD > 23.6 está asociado con un incremento de probabilidad de fallecer en la población estudiada. Y en cuanto a puntaje de SOFA y su relación con la mortalidad una de $p= 0.059$ mostró que SOFA > 9.160 no está asociado con un incremento de probabilidad de fallecer en la población estudiada.

4.- GRÁFICOS

Figura 1.-

Distribución por sexo pacientes con Diagnóstico de FHAC

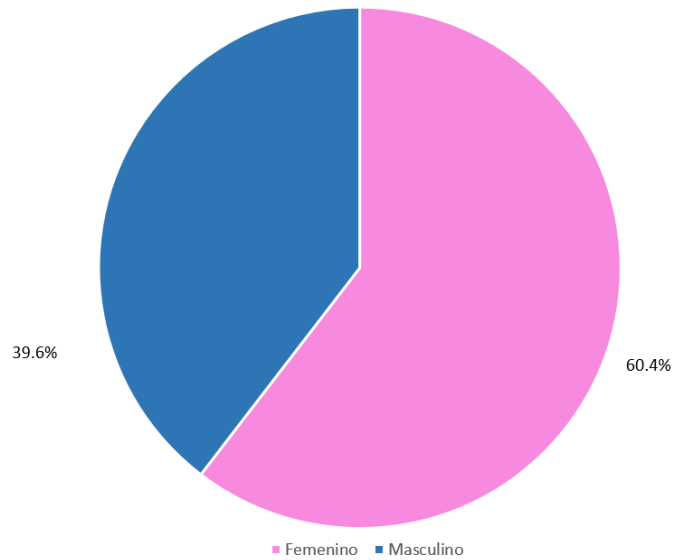


Figura 2.-

Distribución de la etiología de cirrosis en el total de pacientes (n=96)

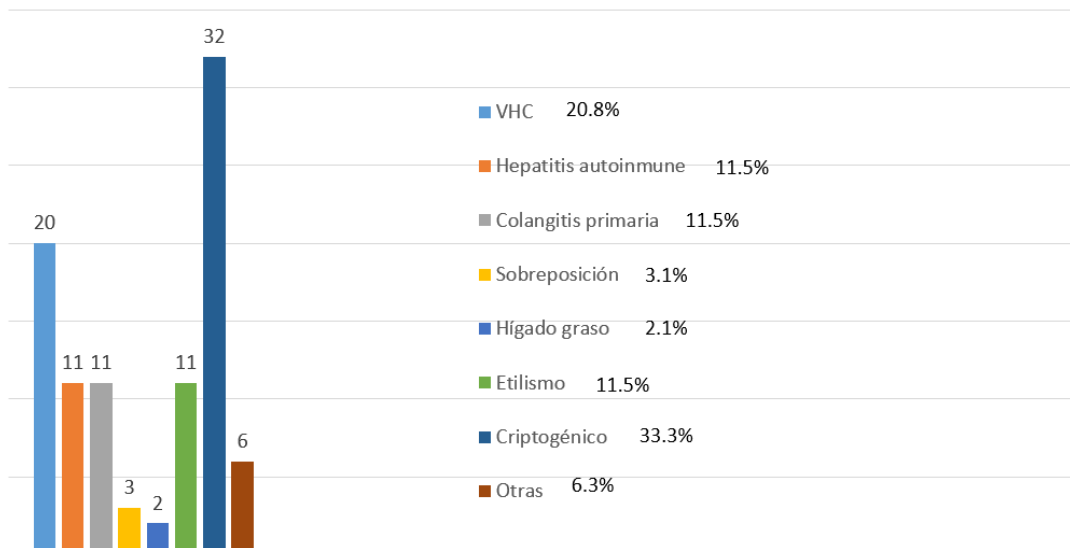


Figura 3.-

Distribución de los eventos precipitantes de FHAC

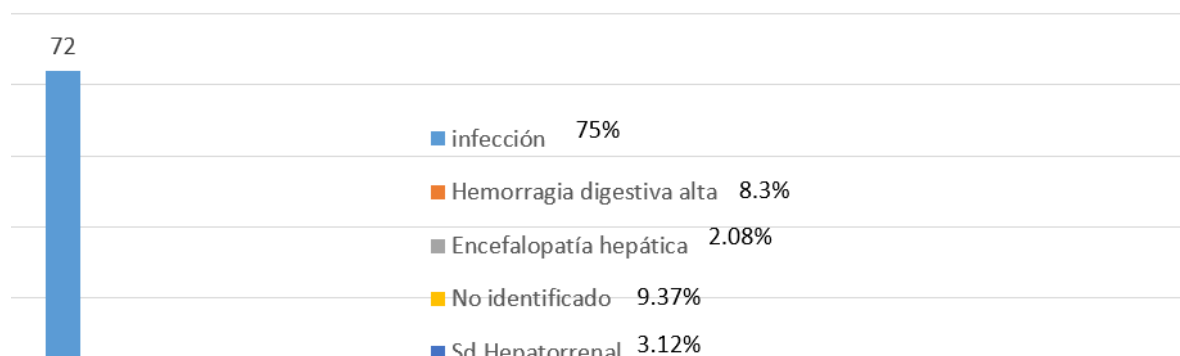


Figura 5.-

Figura 4.-

Figura 4.-

Distribución de los focos infecciosos

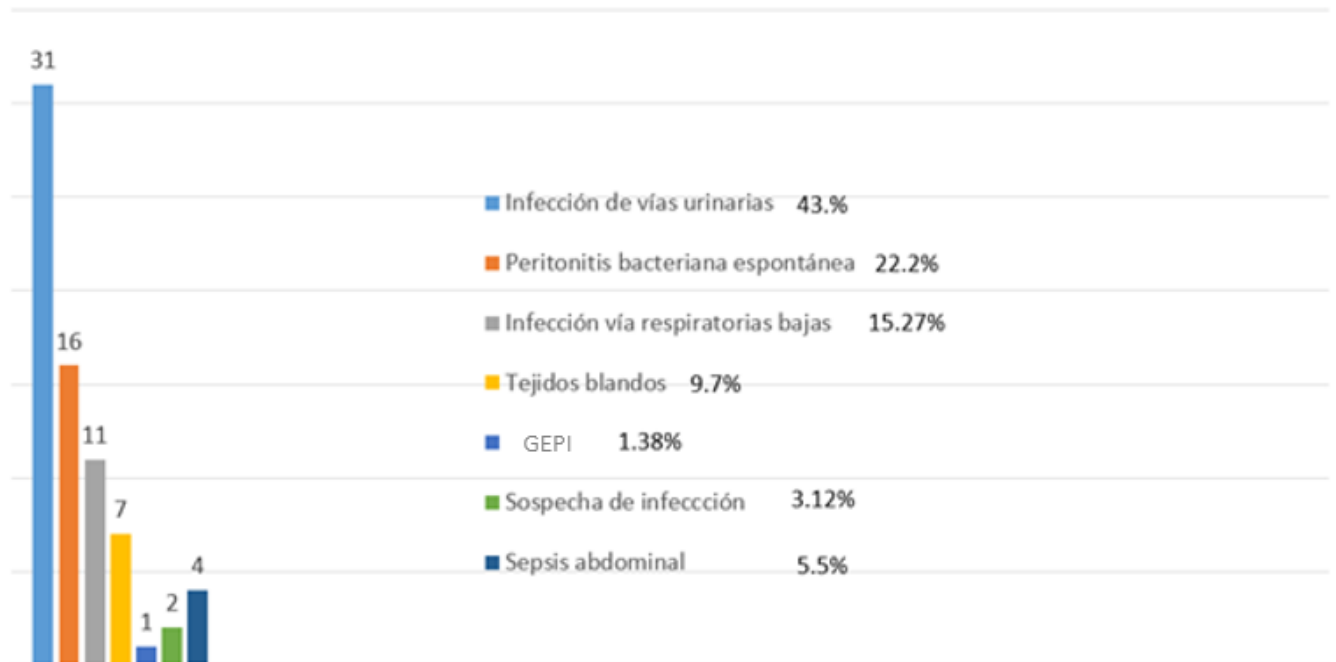


Figura 5.-

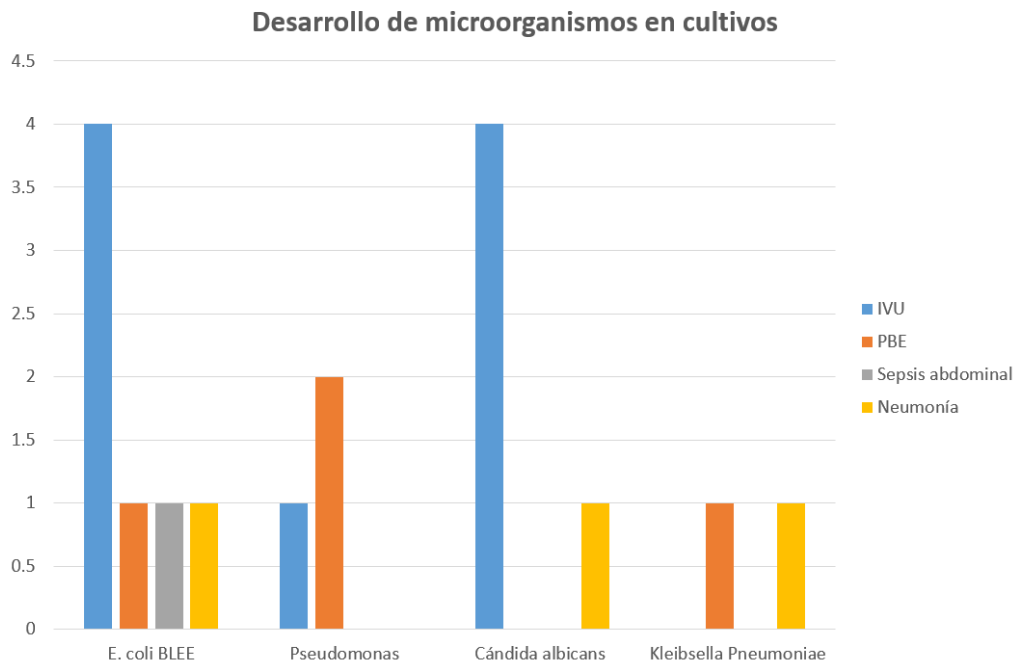


Figura 6.- Curva ROC Índice neutrófilo-linfocito / Mortalidad

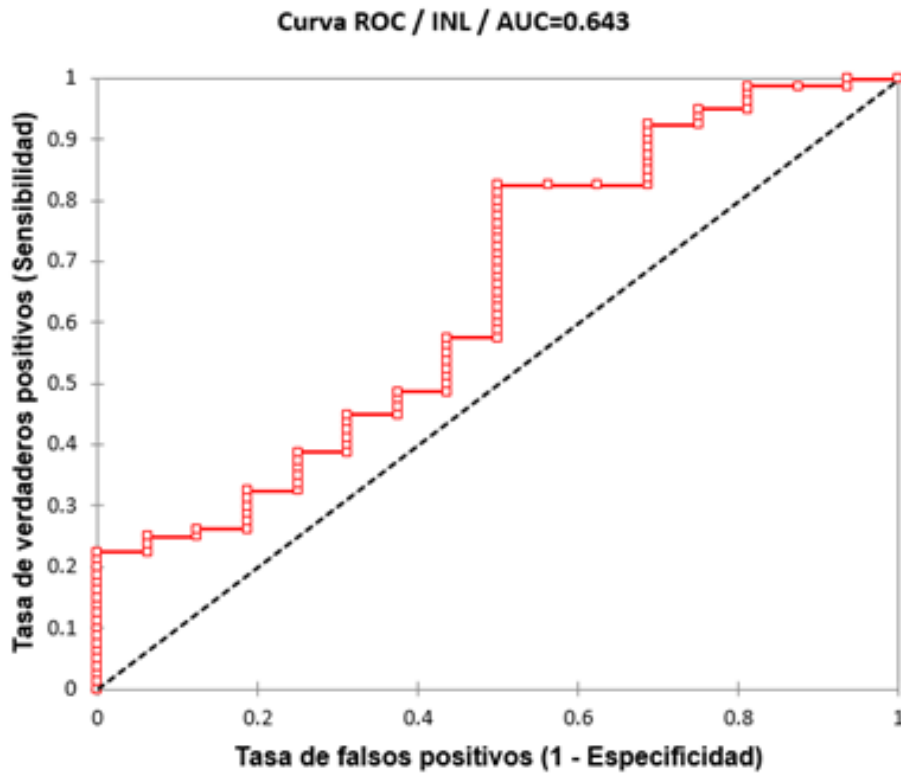


Figura 7.- Curva ROC Índice neutrófilo-linfocito / Proceso infeccioso

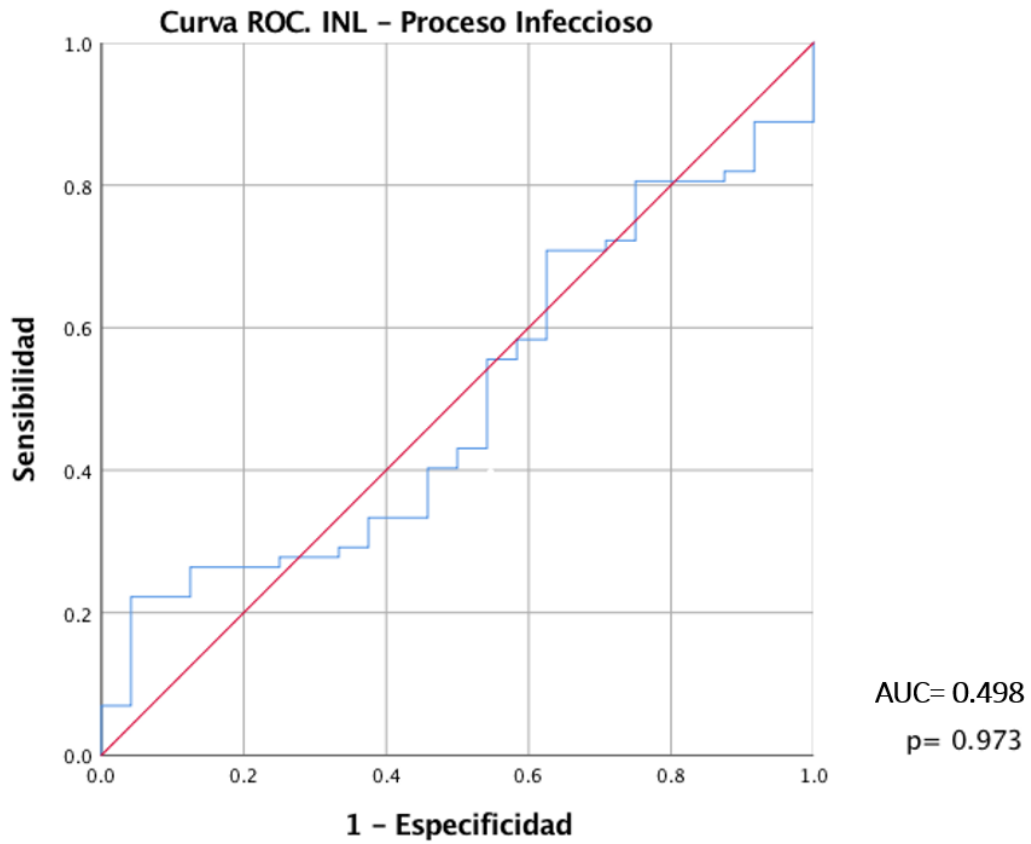


Tabla 1.- Características clínicas de la cohorte total de pacientes con falla hepática aguda sobre

Variable	Cohorte total (n=96)
Edad (años)	55
Sexo Femenino, n (%)	58 (60.4%)
Causa de cirrosis hepática	
Criptogénica, n (%)	32 (33.3%)
VHC, n (%)	20 (20.8%)
Esteatosis, n (%)	2 (2.1%)
Hepatitis autoinmune, n (%)	11 (11.5%)
Colangitis biliar primaria, n (%)	11 (11.5%)
Síndrome de sobreposición, n (%)	3 (3.1%)
Etilismo, n (%)	11 (11.5%)
Otras, n (%)	6 (6.3%)
Child-Pugh B-C, n (%)	83 (86.4%) - 13(13.5%)
MELD score	24.97 ± 8.02
MELD Na score	27.2 ± 7.2
ACLF-SOFA score	9.383 ± 3.4
CLIF-ACLF score	52.04 ± 12.1
Índice neutrófilo-linfocito	12.09 ± 8.714
Grado de FHAC	
Grado 1	32 (33.3%)
Grado 2	38 (39.5%)
Grado 3	26 (27%)
Evento precipitante	
Hemorragia digestiva variceal, n (%)	8 (8.3%)
Infección, n (%)	72 (75%)
Infección de vías urinarias	31 (43%)
Peritonitis bacteriana espontánea	16 (22.2%)
Infección vías respiratorias bajas	11 (15.27%)
Infección tejidos blandos	7 (9.7%)
Diarrea	1 (1.38%)
Sospecha de infección	2 (3.12%)
Sepsis abdominal	4 (5.5%)
Encefalopatía hepática, n (%)	2 (2.08%)
Tóxico, n (%)	2 (2.08%)
No identificado, n (%)	9 (9.37%)
Mortalidad global, n (%)	80 (83.3%)

5.- DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio fue evaluar si el INL era útil para predecir la mortalidad en pacientes con falla hepática aguda sobre crónica. Se realizó un estudio retrospectivo en un grupo de 96 pacientes de un centro médico de tercer nivel, en el cuál la mayoría de pacientes fueron mujeres en un 60.4%, a diferencia de otros estudios en los que su mayoría de casos eran hombres^{13,11,16}, esto muy probablemente sea debido a que en nuestro grupo de estudio las enfermedades autoinmunes en conjunto tuvieron una frecuencia de 26.1%, las cuales son más frecuentes en mujeres. La media de edad fue de 55 años similar a otros ensayos.¹³ El puntaje promedio de MELD de nuestra población de estudios fue muy alta 24.97 ± 8.02 , más que la comparada con otros estudios^{13,17}.

Todos los paciente de nuestra población de estudio tuvieron cirrosis descompensada por clasificaciones de Child-Pugh B y C al igual que otros estudios^{13,16}, sin embargo a diferencia de otros ensayos nosotros no tuvimos pacientes hospitalizados con Child-Pugh A, quizá al ser un centro de tercer nivel los casos menos complicados recibían atención en hospitales de 2do nivel. Más del 90 % de los pacientes estaban en estadios avanzados de hipertensión portal de acuerdo a Baveno entre estadio 4 (60.4%) y 5 (33.3%).

De acuerdo al grado de fallas orgánicas se clasificaron conforme al consorcio CLIF en grado 1 (33.3%), grado 2 (39.6%) y grado 3 (27.1%). De los 96 pacientes, fallecieron 80 (83.3%) y de manera proporcional se observó mayor mortalidad a mayor grado de falla, con una mortalidad del 68.7% (n=22) en grado 1, 89.4% (n=34) en grado 2 y 92.3%(n=26) en grado 3.

Al igual que mencionan las referencias el principal evento precipitante encontrado fueron las infecciones; sin embargo en nuestra población de estudio la proporción fue muy alta hasta en 75 % de los casos, ya que la reportada por otros estudios como la cohorte del estudio NACSELD fue de 24%¹⁰, en un estudio más reciente además de mayor prevalencia de infecciones, se encontró que su proporción estaba relacionad a mayor grado de FHAC¹⁹. En nuestro estudio el principal foco infeccioso fueron las infecciones de vías urinarias, seguido de peritonitis bacteriana

espontánea, en otros estudios las principales infecciones reportadas como evento precipitante fueron la peritonitis bacteriana espontánea y neumonía¹⁸.

La bacteria más prevalente encontrada en desarrollo en los cultivos de nuestra población fue *Escherichia coli BLEE*, al igual que en otros estudios¹³, seguida de *Cándida albicans*, *Pseudomonas* y *KleibSELLA Pneumoniae*; sin embargo una desventaja a tomar en cuenta con nuestros resultados es que a pesar de estar clasificados como sospecha de infección no todos los pacientes tenían toma de cultivos de forma estandarizada.

En nuestro estudio 8.3% de los eventos detonantes fueron por hemorragia digestiva alta, poco menos frecuente que en otras referencias donde reportaban 13% a 17%¹⁸.

El valor mínimo de INL en nuestra población de estudio fue de 0.47, y el valor máximo 43. La media de INL fue alta para la mayoría de la población; con un valor de 12.1. El valor de INL más discriminante para predecir mortalidad fue de 5.9 con una sensibilidad de 80% y especificidad de 50%. Se obtuvo un valor de área bajo la curva (AUC) para el INL de 0.643, el cual no es un valor aceptable para una prueba diagnóstica y obtuvo un valor de p no fue significativo ($p=0.073$). Al igual que en estudio de Nicolas Moreau¹³ el valor de INL fue alto con un AUC de 0.7, lo cual es un valor limitado.

De igual manera se realizó una curva ROC para evaluar el punto de corte de la variables INL respecto a su utilidad en la evaluación de proceso infeccioso obteniendo un área bajo la curva (AUC) de 0.498 y $p= 0.973$, traduciendo que le INL no es útil para predecir la presencia de proceso infeccioso.

No hubo relación estadísticamente significativa entre un valor de INL y el desarrollo de proceso infeccioso por sitio con un valor de $p= 0.839$.

Por otra parte la puntuación de MELD mediante prueba de χ^2 obteniendo una $p=0.001$ traduciendo que existe significancia estadística para una relación entre el valor MELD 24 y el desarrollo de infección.

Tanto el puntaje de MELD como SOFA no fueron estadísticamente significativos para el desarrollo de hemorragia digestiva o síndrome hepatorenal. Y en cuanto a la relación con la mortalidad la puntuación de MELD >23.6 si mostró un valor significativo estadísticamente con un incremento de probabilidad de fallecer. El puntaje de SOFA >9.160 no está asociado con un incremento de probabilidad de fallecer en la población estudiada por un valor de $p=0.059$ y un puntaje por escala de ACLF de >52.8 si está relacionado con mortalidad por un valor de $p=0.001$.

6.- CONCLUSIONES

- Respecto a las características demográficas de nuestra población como la edad no difieren de otros ensayos, hubo mayores casos en mujeres probablemente por mayor número de cirrosis de origen autoinmune, y en cuanto a las etiología de la cirrosis, tuvimos mayor prevalencia las cirrosis catalogada como criptogénica que posiblemente si se realizará mayor investigación estos pacientes suelen tener un fondo metabólico como causa de enfermedad hepática, la causas autoinmunes y por infección crónica por VHC fueron proporciones relevantes también.
- La totalidad de nuestros pacientes fueron clasificados como cirrosis descompensada por Child Pugh B y C, la media en los puntajes de ACLF y SOFA fue similar a otros estudios de referencia sin embargo el valor de MELD fue más alto.
- El factor precipitante de falla hepática aguda sobre crónica que despuntó fueron las infecciones hasta en 75% de los casos, como principal foco identificado las infecciones del tracto urinario y la peritonitis bacteriana espontánea.
- El INL puede indicar la severidad de la respuesta inflamatoria sin embargo este valor no puede predecir la mortalidad de manera confiable ya que su rendimiento diagnóstico evaluado por AUC en nuestra población fue limitado, en adición a esto se mostró que el nivel de INL puede variar en un amplio rango y puede ser difícil de interpretar como un valor único, por lo tanto de descarta la hipótesis alterna.
- Debido al diseño retrospectivo, nuestro estudio podría beneficiarse de la validación externa usando un abordaje prospectivo y de una evaluación dinámica del INL. Sin embargo nuestros hallazgos sobre escalas ya establecidas para evaluar la severidad de la cirrosis la escala de MELD con un valor > 23.6 mostró significancia estadística para predecir mortalidad y riesgo de desarrollar infección

7.- ANEXOS

Hoja de recolección de datos

Nombre:										
Edad:				Sexo:						
Fecha ingreso:				Etiología de cirrosis:						
Child-Pugh:				MELD:						
Estadio Hipertensión portal:				Evento precipitante:						
Grado FHAC:				Falla	Ren	Hepá	Coagul	Circul	Respir	Cere
				s:	al	tica	ación	atoria	atoria	bral
Fallecimiento:				Índice neutrófilo-Linfocito:						
Fecha defunción:										

Puntajes CLIF (CHRONIC LIVER FAILURE)					
Falla orgánica	0	1	2	3	4
Hepática (BT mg/dl)	<1.2	≥ 1.2 a 2.0	≥ 2.0 a < 6.0	≥6.0 a < 12	≥ 12.0
Renal (Cr mg/dl)	<1.2	≥ 1.2 a 2.0	≥ 2.0 a < 3.5 O uso de terapia sustitutiva renal	≥6.0 a < 12 O uso de terapia sustitutiva renal	≥ 5 o uso de terapia sustitutiva renal
Cerebral (Grado EH)	No EH	I	II	III	IV
Coagulación (INR)	<1.1	≥ 1.1 a <1.25	≥ 1.25 a 1.5	≥ 1.5 a < 2.5	≥ 2.5 o plaquetas ≤ 20,000 cel/mm ³ .
Circulación (PAM mmHg)	≥70	<70	Dopamina ≤ 5 o Dobutamina o Terlipresina	Dopamina > 5 o Epinefrina <0.1 o Norepinefrina <0.1	Dopamina > 15 o Epinefrina 0.1 o Norepinefrina > 0.1
Respiratoria (PaO ₂ /FiO ₂ o SpO ₂ /FiO ₂)	>400 ó >512	>300 a ≤400 ó > 357 a ≤512	>200 a ≤ 300 ó >214 ≤357	>100 a ≤ 200 ó > 89 a ≤ 214	≤ 100 o ≤89

Escala Child-Pugh			
Parámetro	1 punto	2 puntos	3 puntos
Bilirrubina total	<2 mg/dl	2-3 mg/dl	>3 mg/dl
Albúmina sérica	>3.5 g/L	2.8-3.5 g/L	>2.8 g/L
INR	<1.7	1.71-2.20	> 2.20
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada/Severa
Encefalopatía hepática	Ausente	Grado I-II	Grado III-IV
Clase A: 5-6 puntos. Clase B: 7-9 puntos. Clase C : 10-15 puntos.			

Estadios de Hipertensión portal según Baveno				
Hipertensión portal estadio 1	Hipertensión portal estadio 2	Hipertensión portal estadio 3	Hipertensión portal estadio 4	Hipertensión portal estadio 5
<ul style="list-style-type: none"> No várices esofágicas No ascitis 	<ul style="list-style-type: none"> Presencia de várices esofágicas No ascitis 	<ul style="list-style-type: none"> Hemorragia variceal No ascitis 	<ul style="list-style-type: none"> Presencia de ascitis Con o sin hemorragia variceal 	<ul style="list-style-type: none"> Presencia de ascitis con hemorragia variceal

8.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Zamora Nava LE, Aguirre Valadez J, Chávez-Tapia NC, Torre A. Acute-on-chronic liver failure: a review. *Ther Clin Risk Manag* 2014;10:295–303.
- 2) D´Amico G, Garcia-Tsao L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006;44(1):217–31.
- 3) Bernal W, Jalan R, Quaglia A, Simpson K, Wendon J, Burroughs A. Acute-on-chronic liver failure. *Lancet* 2015;386(10003):1576–87.
- 4) Blasco-Algora S, Masegosa-Ataz J, Gutiérrez-García ML, Alonso-López S, Fernández-Rodríguez CM. Acute-on-chronic liver failure: pathogenesis, prognostic factors and management. *World J Gastroenterol* 2015;21(42):12125-40.
- 5) Jindal A, Rastogi A, Sarin S. Reviewing the diagnostic criteria for acute-on chronic liver failure. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;10(12):1385–95.
- 6) Arroyo V, Moreau R, Jalan R, Ginés P, EASL-CLIF Consortium CANONIC Study. Acute-on-chronic liver failure: a new syndrome that will re-classify cirrhosis. *J Hepatol* 2015;62(1 Suppl):S131–43.
- 7) Kim TY, Kim DJ. Acute-on-chronic liver failure. *Clin Mol Hepatol* 2013;19(4):349-59.
- 8) Moreau R. The pathogenesis of ACLF: the inflammatory response and immune function. *Semin Liver Dis* 2016;36(2):133-40.
- 9) Wasmuth HE, Kunz D, Yagmur E, Timmer-Stranghöner A, Vidacek D, Siewert E, et al. Patients with acute on chronic liver failure display “sepsis-like” immune paralysis. *J Hepatol* 2005;42(2):195-201.
- 10) Rahimi RS, Rockey DC. Acute on chronic liver failure: definitions, treatments and outcomes. *Curr Opin Gastroenterol* 2016;32(3):172-81.

11) Cai YJ, Dong JJ, Dong JZ, Yang NB, Song M, Wang YQ, et-al. Neutrophil-lymphocyte ratio predicts hospital-acquired bacterial infections in decompensated cirrhosis. *Clin Chim Acta* 2016;469:201-7.

12) Zheng J, Cai J, Li H, Zeng K, He L, Fu H, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio as prognostic predictors for hepatocellular carcinoma patients with various treatments: a meta-analysis and systematic review. *Cell Physiol Biochem* 2017;44(3):967-81.

13) Moreau N, Wittebole X, Fleury Y, Forget P, Laterre PF, Castanares-Zapatero D. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts death In acute-on-chronic liver failure patients admitted to the intensive care unit: a retrospective cohort study. *Shock* 2018;49(4):385-92.

14) Lin L, Piao M, Jiang X, Houning L, Lv H, Zhao N, et al. Does neutrophil-to-lymphocyte ratio predict 1-year mortality in patients with primary biliary cholangitis? Results from a retrospective study with validation cohort. *BMJ Open Gastroenterol* 2017;7(7): e015304.

15) Kalra A, Wedd JP, Bambha KM, Gralla J, Golden-Mason L, Collins C, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio correlates with proinflammatory neutrophils and predicts death in low model for end-stage liver disease patients with cirrhosis. *Liver Transpl* 2017;23(2):155-65.

16) Kwon JH, Jang JW, Kim YW, Lee SW, Nam SW, Jaegal D, et al. The usefulness of C-reactive protein and neutrophil-to-lymphocyte ratio for predicting the outcome in hospitalized patients with liver cirrhosis. *BMC Gastroenterol* 2015; 15:146.

17) Chen L, Lou Y, Chen Y, Yang J. Prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with acute-on-chronic liver failure . *Int J Clin Pract* 2014;68(8):1034-40.

18) Moreau R, Jalan R, Arroyo V. Acute-on-chronic liver failure: recent concepts. *Clin Exp Hepatol* 2015;5(1):81-5.

19) Mahmud N, Kaplan DE, Taddei TH, Goldberg DS. Incidence and mortality of acute on chronic liver failure using two definitions in patients with compensated cirrhosis. *Hepatology* 2019; [Epub ahead of print].

20) Liu H, Zhang H, Wan G, Sang Y, Chang Y, Wang X, et al. Neutrophil–lymphocyte ratio: a novel predictor for short-term prognosis in acute-on-chronic hepatitis B liver failure. *J Viral Hepat* 2014;21(7):499–507.