



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina
División de estudios de posgrado
Fundación Clínica Médica Sur

Facultad de Medicina



“Características clínicas, desenlaces y predictores de mortalidad al ingreso, de los pacientes cirróticos hospitalizados por infecciones bacterianas y por cualquier causa en Médica Sur”

Tesis

Que para optar por el grado de:
Especialista en Medicina Interna

Presenta:

Aldo Enrique Lara Reyes

Directora de Tesis:

Dra. Yareth Sofía Ornelas Arroyo

Departamento de Gastroenterología, Fundación Clínica Médica Sur

Ciudad Universitaria. Ciudad de México, 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.

Agradecimientos

A mi familia; quienes con su apoyo, ejemplo y amor forjaron la persona y profesional que hoy soy. Cada sacrificio que juntos realizamos dará frutos hoy y siempre. El logro es nuestro.

A Dulce, quien es mi pilar y guía en cada día de mi vida. Gracias por estar ahí para recordarme, que nada es imposible.

A la Dra. Sofía Ornelas y al Dr. Norberto Chávez por fungir como guía y apoyo en cada paso y proceso de este proyecto. A ellos todo mi respeto y admiración.

CONTENIDOS.

CONTENIDOS.	3
RESUMEN.	4
I. TÍTULO.	5
II. INVESTIGADORES.	5
III. SEDE.	5
IV. ANTECEDENTES.	5
V. MARCO DE REFERENCIA.	7
VI. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	9
VII. JUSTIFICACIÓN.	9
VIII.OBJETIVOS.	9
IX. HIPÓTESIS.	10
X. DISEÑO.	10
XI. MATERIALES Y MÉTODO.	10
XII. VALIDACIÓN DE DATOS.	20
XIII.PRESENTACIÓN DE RESULTADOS	20
XIV.CONSIDERACIONES ÉTICAS	20
XV. RESULTADOS	20
XVI.DISCUSIÓN	30
XVII.CONCLUSIONES	31
XVIII.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.	32

RESUMEN.

Características clínicas, desenlaces y predictores de mortalidad al ingreso, de los pacientes cirróticos hospitalizados por infecciones bacterianas y por cualquier causa en Médica Sur.

Lara-Reyes Aldo, Ornelas-Arroyo Sofía, Chávez-Tapia Norberto, Islas-Muñoz Beda

Introducción

La mayoría de los pacientes requerirá hospitalizarse por causas atribuibles a la enfermedad aunque hasta el 25% de los pacientes será por causas infecciosas. Esto es importante, ya que representan una causa importante de progresión de la insuficiencia hepática, desarrollo de complicaciones y mortalidad, incluyendo la aparición de falla hepática aguda sobre crónica. El objetivo del estudio fue describir las características clínicas, desenlaces y predictores de mortalidad de los pacientes con cirrosis hepática hospitalizados por infecciones bacterianas y compararlos con aquellos pacientes con cirrosis hepática ingresados por cualquier causa.

Resultados

Se encontraron 351 expedientes que cumplieron con los criterios de selección. El 55.8% (n = 196) mujeres con media de edad de 66 años (DE 11.6). La principal etiología documentada fue la infección por virus de hepatitis C (VHC) en un 39.6% (n = 139). El 38.2% (n = 134) de los sujetos ingresó con algún diagnóstico infeccioso; el 92.5% (n = 124) de estos, fue adquirido en la comunidad. El diagnóstico infeccioso más común fue la infección de vías urinarias (n = 34, 25.4%). La incidencia de microorganismos MDR fue del 25%. No se encontraron diferencias significativas en los signos vitales registrados al ingreso, entre ambos grupos. Los pacientes con diagnóstico infeccioso al ingreso presentaron mayor cuenta leucocitaria (7462.5 vs. 6472.6 p 0.0416), niveles más altos de BT (3.2 mg/dl vs 2.1 mg/dl p 0.0072), PCR (161.2 mg/L vs 80.2 mg/L p 0.0001) e INR (1.3 vs 1.2 p 0.0397) además de APACHE II (18.3 puntos vs 16.4 puntos p 0.0028) y MELD-Na más altos (16.5 puntos vs 14.3 p 0.0018). La mortalidad en pacientes infectados fue del 17.2%, el ingreso a áreas críticas del 29.1% con una media de estancia de 7.4 días, con mayor requerimiento de aminos, VMI y albúmina IV. El desarrollo de lesión renal aguda del 42.5%, el 54.4% de estas grado 1, sin diferencia significativa en el uso de terapia de sustitución renal entre ambos grupos. La incidencia de falla hepática aguda sobre crónica fue del 24.6%, siendo esta grado 3 en más de la mitad de los casos. Todos los desenlaces adversos fueron mayores con respecto al grupo con diagnósticos no infecciosos, estadísticamente significativos.

Conclusiones

En nuestro medio, las hospitalizaciones por infecciones en pacientes con cirrosis se asocian a mayores desenlaces adversos. El uso de escalas pronósticas al primer contacto pudieran aportar información para el correcto manejo de los pacientes.

I. TÍTULO.

Características clínicas, desenlaces y predictores de mortalidad al ingreso, de los pacientes cirróticos hospitalizados por infecciones bacterianas y por cualquier causa en Médica Sur

II. INVESTIGADORES.

Investigador Responsable:

Dra. Sofía Ornelas Arrollo.

Clínica de Gastroenterología y Obesidad. Médica Sur

Investigador Principal:

Aldo Enrique Lara Reyes.

Médico Residente de Medicina Interna. Médica Sur

Investigador(es) asociado(s):

Dr. Norberto Chávez Tapia. Jefe de Gastroenterología. Médica Sur.

Dra. Beda Daniela Islas Muñóz. Departamento de Infectología, Médica Sur.

Departamento de Infectología, Instituto Nacional de Cancerología

III. SEDE.

Fundación Clínica Médica Sur

IV. ANTECEDENTES.

La cirrosis hepática es el estadio final de todas las enfermedades hepáticas crónicas progresivas. Histológicamente se caracteriza por la distorsión de la arquitectura hepática y la formación de nódulos de regeneración. La pérdida progresiva de la estructura hepática normal, ocasiona a su vez la disminución de sus funciones y la aparición de complicaciones asociadas. Las tres primeras causas de cirrosis incluyen el etilismo crónico, la infección por virus de hepatitis C (VHC) y la esteatosis hepática (1).

Para su diagnóstico, el estudio de elección es la biopsia hepática. Sin embargo no es indispensable si los hallazgos clínicos, de laboratorio e imagen son altamente sugerentes y el resultado de la biopsia, no alterará el manejo (2).

La cirrosis hepática representa una causa importante de morbi mortalidad en todo el mundo. En las últimas décadas, se ha observado una disminución de la mortalidad ajustada a población en un 21.6%; de 20 muertes por cada 100,000 habitantes reportadas en 1980, a 15.8 por cada 100,000 en el 2010. El primer lugar en mortalidad por cirrosis en América Latina, lo ocupa México con 38.8 muertes por cada 100,000 habitantes; esto representa el 18% de las muertes en personas de 40 a 49 años, la cuarta causa de muerte en el año 2010 (3).

En México la cirrosis es la cuarta causa de mortalidad, siendo los estados de mayor prevalencia: Hidalgo, Puebla, Tlaxcala, Estado de México y Distrito Federal (4). En un estudio poblacional realizado en la ciudad de México, esta representa el 11% de la mortalidad global (5).

La aparición de complicaciones asociadas, se ha ligado a progresión de la enfermedad y mortalidad. En el 2017 la Asociación Europea para el Estudio del Hígado, publicó una clasificación que se basa en la presencia de estas. Aquellos pacientes sin várices esofágicas con hipertensión portal moderada (gradiente de presión venosa hepática de

5-9mmHg), se definen como estadio 0. Cuando existe hipertensión portal clínicamente significativa (gradiente de presión venosa hepática > 10mmHg) en ausencia de várices esofágicas, se define como estadio 1 y cuando las várices aparecen, estadio 2. Aquellos pacientes con estadio 0, 1 o 2 se encuentran en un estado compensado de la enfermedad y tienen un riesgo del 10% de morir antes de su primera descompensación, 8% de presentar una hemorragia variceal y 20% de tener descompensación no hemorrágica (6).

Cuando los pacientes presentan su primer episodio de hemorragia variceal, serán estadio 3; con una mortalidad a 5 años del 18% y 45% de progresión de la enfermedad (7). Cuando presentan su primera descompensación no hemorrágica, serán estadio 4 y 5 cuando presenten la segunda. En este momento, los pacientes tienen un riesgo del 25 y 88% de mortalidad a 5 años, respectivamente. Los estadios 3, 4 y 5 se encuentran en un estado descompensado de la enfermedad (8).

En estados avanzados de la enfermedad, la vasodilatación esplácnica, el estado hiperdinámico y la inflamación sistémica facilitan la disfunción multiorgánica. Estos pacientes, usualmente presentan complicaciones como ascitis refractaria, encefalopatía porto-sistémica persistente y translocación bacteriana con mortalidad a 5 años superior al 90%. Este estado de la enfermedad se denomina estadio 6 o descompensación tardía avanzada (9).

Herramientas pronósticas

Dada su historia natural y mortalidad; se han desarrollado varias herramientas para la estadificación y pronóstico de la cirrosis hepática. Una de las más conocidas y utilizadas es la escala de Child-Turcotte Pugh (CTP), que fue diseñada originalmente para predecir mortalidad posterior al tratamiento quirúrgico de várices esofágicas. Incluye 5 variables clínicas y de laboratorio como albúmina, bilirrubina total, INR, presencia de ascitis y encefalopatía. La escala va de 5 a 15 puntos y clasifica a los pacientes en clase A,B y C. Los pacientes con puntaje de 5-6 se clasifican como clase A, aquellos con 7 a 9 como clase B y aquellos con >10 como clase C (10). Actualmente, esta escala puede usarse para predecir la supervivencia anual de los pacientes con cirrosis que no serán sometidos a cirugía; que respectivamente para las clases A,B y C será de 100%, 80% y 45% (11).

Otra herramienta pronóstico de utilidad es el “Model of End Stage Liver Disease” (MELD), que fue diseñado para predecir la mortalidad a 3 meses en los pacientes que fueron sometidos a cortocircuito porto sistémico (TIPS) electivo (12). Actualmente su uso principal es en trasplante hepático y la priorización de pacientes. Incluye parámetros como bilirrubina total, creatinina, e INR (13). En el 2006 se incorporó al modelo, los niveles séricos de sodio como predictor de mortalidad. Entre mayor sea el puntaje, mayor la mortalidad (14).

Existen otros puntajes pronósticos para pacientes sin cirrosis como el “Sequential Organ Failure Assessment” (SOFA) y el “Acute Physiology and Chronic Health Evaluation” (APACHE II) cuyo uso se ha destinado a predecir mortalidad en pacientes críticamente enfermos y ayudar en la toma de decisiones.

El SOFA, fue creado originalmente para describir el grado de falla orgánica en pacientes con sepsis. Su cálculo al ingreso predice mortalidad con AUROC de 0.90 y puede usarse de manera seriada. Utiliza parámetros asociados a déficit orgánico como la relación PaO₂/FiO₂, el uso y dosis de vasopresores, la bilirrubina total, recuento paquetario, escala de coma de Glasgow y la creatinina (15,16).

El APACHE II es una escala fisiológica que se utiliza para predecir mortalidad al ingreso del paciente críticamente enfermo con un AUROC de 0.82. Utiliza en su ecuación 12 parámetros clínicos como la edad, temperatura, presión arterial media, pH, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, sodio, potasio, creatinina, presencia de lesión renal aguda, hematocrito, leucocitos, escala de coma de Glasgow, FiO₂ y antecedentes de falla orgánica severa o inmunocompromiso (17).

Falla Hepática Aguda sobre Crónica

Las descompensaciones en pacientes con cirrosis, usualmente se deben a una causa secundaria subyacente. En la mayoría de las ocasiones, las infecciones son ese detonante. Sin embargo, algunos de estos pacientes presentan además una falla orgánica hepática y/o extrahepática, lo que confiere mayor mortalidad. Para clasificar adecuadamente estos casos, se acuñó en el estudio CANONIC el término falla hepática aguda sobre crónica y la escala pronóstica CLIF-SOFA (Chronic Liver Failure – Sequential Organ Failure Assessment) que clasifica a esta entidad en tres grados pronósticos con mortalidad a 28 días de 22.1%, 32% y 76.7% respectivamente (18).

V. MARCO DE REFERENCIA.

Las infecciones bacterianas en pacientes con cirrosis hepática son un tema de gran importancia debido a su prevalencia y mortalidad. Se estima que el 25% de los pacientes con cirrosis, presenta una infección al momento de la admisión hospitalaria o la presentará durante su estancia. La peritonitis bacteriana espontánea (PBE), infección de vías urinarias (IVU) y neumonías suelen ser las más frecuentes. Estas aumentan 3.75 veces el riesgo de muerte en pacientes con cirrosis descompensada, alcanzando un 30% a 1 mes y 63% a 1 año (19).

Se ha descrito, que la cirrosis hepática se acompaña de un estado de inmunodeficiencia definido como disfunción inmunológica asociada a cirrosis (DIAC). Esta implica tanto un estado de inmunodeficiencia como una activación inmunológica persistente. Los neutrófilos, linfocitos T y linfocitos B de memoria se encuentran disminuidos y además presentan una menor capacidad de fagocitosis y quimiotaxis, mientras que las células natural killer (NK) tienen una baja actividad citotóxica (20).

La reducción en el número de células mononucleares en el hígado, la formación de cortocircuitos portosistémicos, el hiperesplenismo, el secuestro esplénico de células inmunológicas y la producción disminuida de moléculas de la inmunidad disminuyen la capacidad del hígado para eliminar las bacterias intestinales (21).

El sobrecrecimiento bacteriano y la disbiosis, son dos mecanismos fundamentales que incrementan la aparición de infecciones en los cirróticos. El sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado, se debe a varios factores entre los que se encuentran: secreción ácida gástrica disminuida, disminución de la motilidad intestinal, carencia de componentes biliares con acción antimicrobiana, entre otros. En estadios avanzados, existen alteraciones en las proteínas responsables de las tight junctions del epitelio intestinal, lo que causa un incremento en su permeabilidad facilitando su translocación (22).

El diagnóstico oportuno e inicio temprano de tratamiento antimicrobiano es fundamental para el paciente con cirrosis. Sin embargo, los cambios hemodinámicos e inmunológicos hacen que el cuadro clínico del paciente con cirrosis sea diferente al del paciente promedio con cualquier tipo de infección (23).

El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) se describió para la identificación de pacientes con sepsis al ingreso. Sin embargo, actualmente está en desuso y su utilidad en cirrosis no está bien establecida. En un estudio del 2009, solo 50% de los pacientes cirróticos hospitalizados, cumplió los criterios de SRIS y por otro lado, se cumplieron en el 30% de los pacientes no infectados. Esto se debe principalmente al conteo leucocitario reducido por secuestro esplénico, el uso de beta bloqueadores que impiden la aparición de taquicardia y los cambios hemodinámicos conocidos, que pueden causar taquicardia y taquipnea. Por lo que no es una herramienta útil para el diagnóstico o pronóstico en este grupo de pacientes (24).

Dados estos cambios inmunológicos y hemodinámicos, a la fecha varios marcadores serológicos, clínicos y escalas pronósticas se han estudiado en estos pacientes, para establecer un diagnóstico temprano y tratamiento oportuno así como predecir mortalidad. La proteína C reactiva (PCR) y la procalcitonina (PCT) son dos reactantes de fase aguda frecuentemente empleados como marcadores de infección. Gran parte de su síntesis, ocurre en el hígado. A pesar de eso, se ha demostrado que sus niveles no son significativamente menores en cirróticos (25). Un valor de PCR ≥ 10 ng/ml puede predecir la presencia de infecciones bacterianas significativas en pacientes cirróticos sin infección clínicamente evidente y niveles por arriba de 24.7 ng/ml pueden predecir sepsis en pacientes cirróticos con un AUROC de 0.811 (26). Niveles por arriba de 64.9 ng/ml tuvieron un VPN del 90% para predecir mortalidad a 30 días en pacientes con PBE (27). Sin embargo, se reportó también que hasta el 14.8% de los pacientes con infección documentada presentaron niveles inferiores a 10 mg/L y hasta el 62.5% de los pacientes infectados, persistió con niveles elevados a pesar de la resolución de la infección (28).

En un estudio del 2011, se reportó que con punto de corte de 0.49 ng/ml de procalcitonina, el AUROC para predecir sepsis en pacientes cirróticos fue de 0.89, por lo que se ha sugerido utilizar 0.5 ng/ml como punto de corte en cirróticos, al igual que en la población general (29). Niveles elevados se han relacionado con mayor mortalidad (30)

Se ha descrito que el pronóstico de las infecciones bacterianas en pacientes con cirrosis, depende de tres factores: la severidad de la cirrosis, aparición de lesión renal y la presencia resistencia bacteriana. Esto se corroboró en un metanálisis publicado en 2010, que incluyó casi 12,000 pacientes. En él se identificó que marcadores de función hepática como la escala de Child-Pugh y MELD; así como el INR, bilirrubina total y albúmina se asociaron directamente con un incremento de la mortalidad. Un MELD por arriba de 18 se asoció con mortalidad de hasta 43% en pacientes infectados con cirrosis (31).

La lesión renal ocurre aproximadamente en un tercio de los pacientes con cirrosis infectados, especialmente en infecciones del tracto urinario, peritonitis bacteriana espontánea y de tejidos blandos y esta puede ser no reversible o progresiva hasta en el 33% de los casos (32). La lesión renal relacionada con infecciones, se asocia con un riesgo de mortalidad dos veces mayor a 90 días (OR 2.61) (33). Además de que ésta aumenta con la severidad de la misma (2, 7 y 21% con AKIN 1, 2 y 3 respectivamente) y con su progresión (15% con recuperación completa, 40% con recuperación parcial y 80% sin recuperación) (34).

Algunas de las escalas pronósticas, no específicas para pacientes con cirrosis, han sido utilizadas para predecir mortalidad y otorgar un pronóstico en pacientes con cirrosis en Unidades de Terapia Intensiva (UTI). Uno de los más reconocidos y utilizados es el APACHE II, este ha demostrado ser mejor predictor de mortalidad en pacientes con cirrosis en la UTI que puntajes específicos de cirrosis como el CPT. Se ha observado que puntajes

superiores a 32 predicen mortalidad, con una sensibilidad del 72 % y una especificidad de 83 % (35).

En pacientes críticamente enfermos con cirrosis, el SOFA ha demostrado ser mejor que otros puntajes como el APACHE II para la predicción de sobrevida en la UCI. En un estudio en la UCI en la cual se compararon diferentes puntajes pronósticos para la predicción de mortalidad en estos pacientes, el SOFA fue el que tuvo la mejor área bajo la curva con 0.83, con una sensibilidad de 77 % y especificidad de 80 % (36).

VI. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Las infecciones bacterianas son causa frecuente de ingreso hospitalario en pacientes con cirrosis hepática; y representan una causa importante de progresión de la insuficiencia hepática, desarrollo de complicaciones y mortalidad, incluyendo la aparición de falla hepática aguda sobre crónica.

Se ha descrito, que los pacientes con cirrosis presentan alteraciones en la inmunidad que dificultan el aclaramiento bacteriano, facilitan su sobrecrecimiento y translocación. Además, los cambios hemodinámicos, la disminución del recuento leucocitario por hipersplenismo y el consumo de fármacos con acción sobre el cronotropismo hacen que las características clínicas y predictores pronósticos, sean distintas a las de otras poblaciones.

Diversas escalas, marcadores clínicos y de laboratorio han sido estudiadas para predecir mortalidad y desenlaces adversos en este grupo de pacientes en distintas partes del mundo con distintos resultados. Muchos de estos, utilizaron pacientes en Unidades de Terapia Intensiva, por lo que se desconoce la utilidad de estos marcadores al momento del ingreso. Pocos estudios se han publicado a este respecto en población mexicana por lo que poco se sabe de las características clínicas, desenlaces y predictores de mortalidad de los pacientes cirróticos hospitalizados por infecciones bacterianas.

¿Existen características clínicas o bioquímicas en pacientes con cirrosis hepática que se hospitalizan por infecciones bacterianas que ayuden a predecir desenlaces adversos?

VII. JUSTIFICACIÓN.

La evaluación e identificación de factores de mal pronóstico al momento de la admisión hospitalaria, es una práctica cotidiana y obligada en el actuar médico. Esto ayuda al clínico en la toma de decisiones y elegir el tipo e intensidad de tratamiento.

Dada la prevalencia e impacto que tienen las infecciones bacterianas en pacientes con cirrosis y el papel fundamental que juega el inicio temprano del tratamiento, es importante realizar un estudio que permita definir características clínicas, desenlaces y factores de mal pronóstico en nuestra población para la toma de decisiones al ingreso.

VIII. OBJETIVOS.

Primario:

Describir las características clínicas, desenlaces y predictores de mortalidad de los pacientes con cirrosis hepática hospitalizados por infecciones bacterianas y compararlos con aquellos pacientes con cirrosis hepática ingresados por cualquier causa.

Secundarios:

1. Determinar si los pacientes cirróticos hospitalizados por infecciones bacterianas tienen peores desenlaces que aquellos ingresados por cualquier causa.
2. Explorar la utilidad de las escalas utilizadas para cirrosis (Child-Turcotte- Pugh y MELD) y de gravedad en pacientes críticamente enfermos (SOFA y APACHE II) como predictores de mortalidad
3. Identificar factores clínicos y marcadores bioquímicos asociados a peores desenlaces en pacientes cirróticos hospitalizados por infecciones bacterianas
4. Determinar la presencia de falla hepática aguda sobre crónica al ingreso y su relación con la mortalidad hospitalaria

IX. HIPÓTESIS.

Existen características clínicas y marcadores bioquímicos asociados a peores desenlaces en pacientes cirróticos hospitalizados por infecciones bacterianas.

X. DISEÑO.

Es un estudio observacional, comparativo, transversal, no aleatorizado, abierto, retroactivo y descriptivo.

XI. MATERIALES Y MÉTODO.

11.1. Universo de estudio. Pacientes con diagnóstico establecido de cirrosis hepática hospitalizados por cualquier causa en Fundación Clínica Médica Sur en el periodo de tiempo comprendido entre Enero 2017 a Diciembre 2016

11.2. Tamaño de la muestra.

No se calcula tamaño de muestra, por tratarse de un estudio descriptivo.

11.3. Muestreo.

No probabilística, consecutivo

11.4. Criterios de Selección:

11.4.1. Criterios de Inclusión.

Edad mayor a 18 años

Diagnóstico de cirrosis hepática establecido por datos clínicos, bioquímicos, imagen compatible y/o histopatológico

Al menos un ingreso hospitalario por cualquier causa en el periodo de tiempo analizado

11.4.2. Criterios de exclusión.

Falla hepática aguda o subaguda sin cirrosis

Hospitalización únicamente por estudios diagnósticos

Inmunosupresión grave

11.4.3 Criterios de eliminación.

Pacientes que no cuenten con expediente clínico disponible

11.5. Definición de variables

VARIABLES INDEPENDIENTES		
Variable	Tipo	Escala
Edad	Continua	Intervalo
Sexo	Categórica	Nominal
IMC	Continua	Intervalo
Diabetes Mellitus tipo 2	Categórica	Nominal
Enfermedad Renal Crónica	Categórica	Nominal
Enfermedad Renal Crónica con hemodiálisis	Categórica	Nominal
Hepatocarcinoma	Categórica	Nominal
Uso de inhibidores de bomba de protones	Categórica	Nominal
Etiología de la Cirrosis	Categórica	Nominal
Estadio de la Cirrosis	Categórica	Ordinal
Child-Pugh	Categórica	Ordinal
MELD-Na	Categórica	Ordinal
Signos vitales al ingreso	Continua	Intervalo
Infección al ingreso	Categórica	Nominal
Diagnostico infeccioso	Categórica	Nominal
Citológico positivo para PBE	Categórica	Nominal
Cultivo positivo	Categórica	Nominal
Microorganismos aislados	Categórica	Nominal
Microrganismo MDR	Categórica	Nominal
Uso de antibiótico	Categórica	Nominal
Número de antibióticos	Continua	Intervalo
Inicio de antibiótico	Categórica	Intervalo
Uso de albúmina	Categórica	Nominal
APACHE II	Categórica	Ordinal
SOFA	Categórica	Ordinal
Infección intrahospitalaria	Categórica	Nominal
Falla hepática aguda sobre	Categórica	Nominal
Grado ACLF	Categórica	Ordinal
CLIF-SOFA	Categórica	Ordinal
Hematocrito	Continua	Intervalo
Leucocitos	Continua	Intervalo
Plaquetas	Continua	Intervalo
Albúmina	Continua	Intervalo
Bilirrubina total	Continua	Intervalo
ALT	Continua	Intervalo
AST	Continua	Intervalo
Fosfatasa alcalina	Continua	Intervalo
GGT	Continua	Intervalo
INR	Continua	Intervalo
Creatinina	Continua	Intervalo
Proteína C Reactiva	Continua	Intervalo
Procalcitonina	Continua	Intervalo
Sodio	Continua	Intervalo
Potasio	Continua	Intervalo
Lactato	Continua	Intervalo
VARIABLES DEPENDIENTES		
Muerte	Categórica	Nominal

Uso de vasopresores	Categórica	Nominal
Uso de ventilación mecánica	Categórica	Nominal
Desarrollo de Lesión Renal	Categórica	Nominal
Grado de lesión renal	Categórica	Nominal
Uso de hemodiálisis	Categórica	Nominal
Estancia en UTI	Categórica	Nominal
Tiempo en UTI	Continua	Intervalo
Tiempo hospitalización	Continua	Intervalo
Trasplante hepático	Categórica	Nominal

11.6. Descripción de procedimientos.

Se elaboró el planteamiento de la pregunta de investigación y título del protocolo. Se realizó búsqueda bibliográfica en PubMed de revisiones y trabajos originales con los términos: Cirrosis hepática, infecciones, mortalidad, pronóstico. Se llevó a cabo la redacción del marco teórico y definiciones conceptuales con la información obtenida. Se realizó la construcción de hipótesis, establecimiento de objetivo primario y objetivos secundarios, determinación de criterios de inclusión y exclusión. Se diseñó la hoja de captura de datos en Excel. Se sometió el protocolo a revisión por el Comité de Ética e Investigación para estudios en humanos de Médica Sur, quien aprobó el protocolo. Se solicitaron los expedientes en archivo clínico de pacientes hospitalizados que tengan diagnóstico de Cirrosis Hepática de Enero del 2008 a Diciembre 2016, se revisaron y se registró la información de los pacientes que cumplieron con los criterios establecidos en la hoja de captura.

Se utilizarán las siguientes definiciones operacionales:

Bacteria resistente: Se definirá según los criterios de la CDC y ECDC (37)

Cirrosis hepática: Se considerará cuando existan hallazgos histopatológicos, clínicos, bioquímicos o por estudios de imagen compatibles.

Encefalopatía hepática: Se definirá de acuerdo a los criterios de West-Haven (38)

Grado 0: Sin alteraciones

Grado I: Alteraciones sutiles en el estado mental y atención

Grado II: Letargia, confusión, cambio en el comportamiento y personalidad

Grado III: Estupor

Grado IV: Coma

Escala de Child-Pugh: Escala pronóstica que establece la probabilidad de sobrevida a un año en pacientes con cirrosis hepática. Incluye 5 variables clínicas y de laboratorio como albúmina, bilirrubina total, INR, presencia de ascitis y encefalopatía (Fig. 1).

Parámetro	Puntos		
	1	2	3
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada
Bilirrubina	<= 2	2-3	>3
Albúmina	>3.5	2.8-3.5	<2.8
INR	<1.8	1.8-2.3	>2.3
Encefalop	no	1-2	3-4

Puntaje	Grado	Sobrevida al año (%)
5-6	A	100
7-9	B	80
10-15	C	45

Escala de APACHE II: Sistema de valoración pronóstica de mortalidad hospitalaria, requiere el registro de varias variables clínicas a partir de las cuales la gravedad es determinada. Es posible establecer la predicción individual de la mortalidad a través de la puntuación obtenida en esta escala (Fig.2).

Figura 2. Escala APACHE II									
Puntos	Rango elevado				Rango bajo				
	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Temperatura °C	> 41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	<29.9
Presión arterial media (mmHg)	> 160	130-159	110-129		70-109		50-69		< 49
Frecuencia cardiaca	> 180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	< 39
Frecuencia respiratoria	> 50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		<5
Oxigenación Si FiO2 < 0.5 usar PA-aO2 Si FiO2 > 0.5 usar PaO2	>500	350-499	200-349		<200 O PaO2 >70	PaO2 61-70		PaO2 55-60	PaO2 < 55
pH	>7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.27-7.32	7.14-7.24	<7.15
Na (mEq/L)	>180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	<111
K (mEq/L)	>7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		<2.5
Creatinina (mg/dl) Doble si LRA	>3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		<0.6		
Hematocrito (5)	>60		50-59.9	46.4-49.9	30.45-39.9		20-29.9		<20
Leucocitos (c/mm3)	>40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		<1

Figura 2. Escala APACHE II									
	Rango elevado					Rango bajo			
Puntos = 15-Glasgow actual									
A. APS = Suma de las anteriores									
B. Edad: < 44 = 0 puntos. 45-54 = 2 puntos. 55-64 = 3 puntos. 65-74 = 4 puntos > 75 = 6 puntos									
C. Enfermedad crónica									
Puntuación total A+B+C = APACHE II									

Escala SOFA: Escala pronóstica que indica el grado de falla orgánica y predice mortalidad en pacientes con Sepsis (Fig. 3).

Figura 3. Escala SOFA					
Puntos	0	1	2	3	4
PaO₂/FiO₂ o SaO₂/FiO₂	>400	<400 ó 221-301	<300 ó 142-220	<200 ó 67-141	<100 ó <67
Plaquetas	>150	<150	<100	<50	<20
Bilirrubina Total (mg/ dl)	<1.2	1.2-1.9	2-5.9	6-11.9	>12
Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	<6
Creatinina (mg/dl)	<1.2	1.2-10	2-3.4	3.5-4.9	>5

Escala MELD – Na: Escala pronóstica que establece la probabilidad de sobrevivir a un año en pacientes con cirrosis hepática. Utiliza valores séricos de bilirrubina, creatinina e INR y se calcula con la siguiente fórmula:

$$\text{MELD} = 3.78[\text{Ln bilirrubina (mg/dL)}] + 11.2[\text{Ln INR}] + 9.57[\text{Ln creatinina (mg/dL)}] + 6.43$$

El rango del puntaje está entre 6 y 40, a menor puntaje mejor pronóstico.

Falla orgánica aguda sobre crónica: Se define como daño hepático agudo en un paciente con cirrosis previa, acompañado de otra falla orgánica. Puede clasificarse en tres grados:

Grado 1: Solo con falla renal ó una falla orgánica con creatinina 1.5-1.9mg/dl y/o encefalopatía ó encefalopatía con creatinina 1.5-1.9 mg/dl

Grado 2: Dos fallas orgánicas

Grado 3: Mas de dos fallas orgánicas

La definición de falla orgánica está basada en la escala CLIF/SOFA (Fig. 4):

Falla hepática se define como bilirrubina total => 12mg/dl
 Falla renal se define como creatinina => 2mg/dl o terapia de remplazo renal
 Daño cerebral se define por la presencia de encefalopatía según los criterios de West Haven
 Coagulopatía se define por INR => 2 o plaquetas < 20,000
 Falla circulatoria se define por la necesidad de vasopresores
 Falla respiratoria se define por una PaFiO2 < 200

Figura 4. Escala CLIF-SOFA

	0	1	2	3	4
Bilirrubina (mg/dl)	<1.2	1.2-1.9	2-5.9	6-11.9	>12
Creatinina (mg/dl)	<1.2	1.2-1.9	2-3.4	3.5-4.9	>5
Encefalopatía	No	I	II	III	IV
INR	<1.1	1.1-1.25	1.25-1.5	1.5-2.5	>2.5
Presión arterial media (mmHg)	>70	<70	Dopamina <5 o	Dopamina > 5	Dopamina >15
PaO2/ FiO2 ó SaO2/ FiO2	>400 ó >512	300-400 ó 357-512	200-300 ó 214-357	100-200 ó 89 - 214	<100 ó <89

Infección: Se utilizará el diagnóstico infeccioso otorgado por el médico tratante, por hallazgos imagenológicos sugerentes de infección o aislamiento de microorganismos en cultivos. Se considerará citológico positivo para Peritonitis Bacteriana Espontánea (PBE) si existen => 250 células PMN/mm3

Lesión Renal Aguda: Se define como elevación de creatinina sérica >0.3mg/dl o >1.5 veces su valor basal o gasto urinario < 0.5ml/kg/hr durante al menos 6 horas. Su severidad se clasificará de acuerdo a los siguientes criterios (Fig 4)

Fig. 5 Grados de Lesión Renal Aguda

Grado	Creatinina Sérica	Gasto urinario
1	Incremento de > 0.3mg/dl o de 1.5-2 veces su valor basal	< 0.5ml/kg/hr durante 6 horas
2	Incremento de 2-3 veces su valor basal	< 0.5ml/kg/hr durante 12 horas

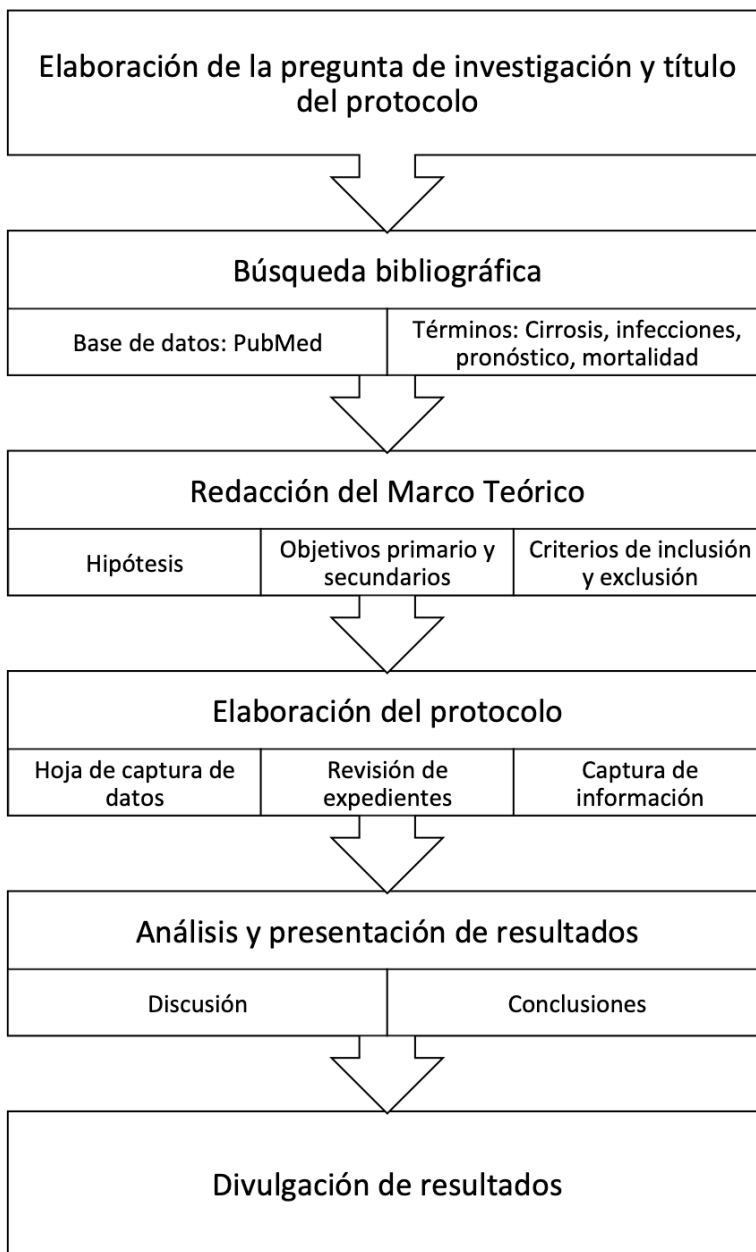
Fig. 5 Grados de Lesión Renal Aguda

	3	Incremento de > 3 veces su valor basal	< 0.3 ml/kg/hr durante 24 horas o anuria durante 12 horas
--	----------	--	---

Uso de Inhibidores de bomba de protones: Se considerará positivo si el paciente recibió tratamiento con cualquiera de estos fármacos, durante al menos una semana antes de su ingreso

Se dividió la muestra en dos grupos de estudio: aquellos pacientes con cirrosis que se hospitalizaron con un diagnóstico de infección bacteriana y aquellos hospitalizados por cualquier causa. Se llevó a cabo el análisis de datos utilizando SPSS mediante estadística descriptiva, fuerza de asociación, razón de Momios y Chi-cuadrada de Mantel-Haenszel. Se presentaron los resultados en forma de texto, tablas y gráficas. Se realizaron curvas ROC para sensibilidad y especificidad. Finalmente se realizó el análisis y discusión de resultados y la conclusión del estudio.

11.7. Diagrama de flujo



11.8. Hoja de captura de datos.

Variable	
Edad	
Sexo	
Peso	
Talla	
IMC	
Diabetes Mellitus tipo 2	
Enfermedad Renal Crónica	
Enfermedad Renal Crónica con hemodiálisis	
Hepatocarcinoma	
Uso de inhibidores de bomba de protones	
Etiología de la Cirrosis	
Estadio de la Cirrosis	
Child-Pugh	
MELD-Na	
Signos vitales al ingreso	
FC	
FR	
TA	
SatO2	
Temperatura	
Infección al ingreso	
Diagnostico infeccioso	
Citológico positivo para PBE	
Hallazgos en imagen	
Cultivo positivo	
Microorganismos aislados	
Microrganismo MDR	
Uso de antibiótico	
Número de antibióticos	
Inicio de antibiótico	
Duración de antibiótico	
Uso de albúmina	
APACHE II	
SOFA	
Infección intrahospitalaria	
Falla hepática aguda sobre crónica	
Grado ACLF	
CLIF-SOFA	
Hemoglobina	
Leucocitos	
Plaquetas	
Albúmina	
Bilirrubina total	
ALT	
AST	
Fosfatasa alcalina	
GGT	
INR	
Creatinina	

Proteína C Reactiva	
Procalcitonina	
Sodio	
pH	
PaO2/FiO2	
Lactato	
Muerte	
Fecha de muerte	
Uso de vasopresores	
Fecha de inicio de vasopresores	
Uso de Terlipresina	
Fecha de inicio de terlipresina	
Uso de ventilación mecánica invasiva	
Fecha de inicio de ventilación mecánica invasiva	
Desarrollo de Lesión Renal Aguda	
Fecha de lesión renal aguda	
Grado de lesión renal	
Uso de hemodiálisis	
Fecha de inicio de hemodiálisis	
Estancia en UTI	
Tiempo en UTI	
Tiempo hospitalización	
Trasplante hepático	
Fecha de trasplante hepático	

11.9. Calendario.

- a) Revisión bibliográfica: 1 al 31 de Diciembre 2018
- b) Elaboración del protocolo: 1 al 31 de Enero 2019
- c) Obtención de la información: 1 de Febrero al 30 de Abril del 2019
- d) Procesamiento y análisis de los datos: 1 al 15 de Mayo del 2019
- e) Elaboración del informe técnico final. 15 al 30 de Mayo del 2019
- f) Divulgación de los resultados. 1 de Junio del 2019

Fecha de inicio: 1 de Diciembre 2018. Fecha de terminación: 1 Junio 2019

11.10. Recursos.

11.10. 1. Recursos Humanos.

Investigador: Aldo Enrique Lara Reyes

Actividad asignada: Redacción de protocolo de investigación, búsqueda bibliográfica, redacción de marco teórico, revisión de expedientes, captura de datos, análisis de resultados, redacción de discusión y conclusiones, divulgación del trabajo.

Número de horas por semana: 12 horas

Investigador: Sofía Ornelas Arroyo

Actividad asignada: Revisión de protocolo, análisis estadístico de datos, revisión de discusión y conclusiones, divulgación del trabajo

Número de horas por semana: 2 horas

Investigador: Norberto Chávez Tapia
Actividad asignada: Revisión de protocolo, análisis estadístico de datos,
revisión de discusión y conclusiones, divulgación del trabajo
Número de horas por semana: 2 horas

11.10.2. Recursos materiales.

No se requieren

11.10.3. Recursos financieros.

No se requieren

XII. VALIDACIÓN DE DATOS.

Se utilizó estadística descriptiva: medidas de tendencia central y dispersión: rango, media, mediana, moda, desviación estándar, proporciones o porcentajes. Fuerza de asociación, razón de Momios y Chi-cuadrada de Mantel-Haenszel.

XIII. PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

Se presentarán los datos de manera descriptiva en forma de texto. Las características basales de la población de ambos brazos del estudio, se presentarán en forma de tabla comparativa con porcentajes. Se utilizarán gráficas de Kaplan Meier para presentar el desarrollo de desenlaces en ambos grupos. Se utilizarán tablas para presentar de manera comparativa los diferentes desenlaces.

XIV. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I, investigación sin riesgo, no requiere consentimiento informado. Ej.- Cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos, etc. En los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

14.1 CONSENTIMIENTO INFORMADO

No se requiere

XV. RESULTADOS

Características de la población.

Se encontraron 351 expedientes que cumplieron con los criterios de selección y que fueron incluidos para el estudio; 44.1% (n = 155) hombres y 55.8% (n = 196) mujeres con una media de edad de 66 años (DE 11.6). Menos del 50% de los sujetos incluidos en el estudio tenían diagnóstico previo de otra enfermedad concomitante; 39% (n = 137) de ellos padecían Diabetes Mellitus tipo 2, 12.8% (n = 45) con Enfermedad Renal Crónica, 6.2% (n = 22) con Insuficiencia Cardíaca estadio IV y 1.4% (n = 5) con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. La media de años de diagnóstico de cirrosis fue de 4.5 años (DE 4.4), siendo categorizados en estadio 4 la mayoría de los sujetos (47.9%; n= 168) al momento del ingreso hospitalario; 64.3% (n = 226) contaban con uso de beta bloqueador como profilaxis primaria o secundaria. La principal etiología documentada fue la infección por virus de hepatitis C (VHC) en un 39.6% (n = 139). La etiología se describió como criptogénica en un 23.1% (n = 32.1) y

no fue registrada en 12% (n = 42) de los sujetos. La prevalencia de diagnóstico de carcinoma hepatocelular en cualquiera de sus estadios fue del 14.8% (n = 52) (Tabla 1).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas, por diagnóstico de ingreso (Infeccioso y no infeccioso) a excepción de el estadio de la cirrosis; con un mayor porcentaje de pacientes en estadio 2 con diagnóstico no infeccioso (6% v. 16.6% p 0.004) y un mayor porcentaje de pacientes en estadio 6 con diagnóstico infeccioso (2.2% v. 0% p 0.05) (Tabla 2).

Tabla 1. Características generales (n = 351)		
	n (%)	DE (Min-Max)
Demográficas y comorbilidades		
Hombre	155 (44.1)	-
Mujer	196 (55.8)	-
Edad	66.0	11.6 (30-92)
IMC	26.1	5.1 (17-43)
DM2	137 (39)	-
ERC	45 (12.8)	-
ICC IV	22 (6.2)	-
EPOC	5 (1.4)	-
Carcinoma Hepatocelular	52 (14.8)	-
Uso de Beta Bloqueador	226 (64.3)	-
Uso de IBP	185 (52.7)	-
Años de diagnóstico	4.5	4.4 (0-28)
Estadio de la cirrosis		
1	3 (0.9)	-
2	44 (12.5)	-
3	80 (22.8)	-
4	168 (47.9)	-
5	53 (15.1)	-
6	3 (0.9)	-
Etiología		
VHC	139 (39.6)	-
VHB	5 (1.4)	-

Tabla 1. Características generales (n = 351)

	n (%)	DE (Min-Max)
Autoinmune	29 (8.3)	-
Alcohol	22 (6.3)	-
EHNA	25 (7.1)	-
Criptogénica	81 (23.1)	-
Cardiogénica	8 (2.3)	-
No registrada	42 (12)	-

IMC, Índice de masa corporal. DM2, Diabetes Mellitus tipo 2. ERC, Enfermedad renal crónica. ICC IV, Insuficiencia cardíaca congestiva estadio IV. EPOC, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. IBP, inhibidor de bomba de protones. VHC, Virus de hepatitis C. VHB, Virus de hepatitis B. EHNA, Esteatohepatitis no alcohólica

Tabla 2. Características generales por diagnóstico de ingreso

	Diagnóstico infeccioso n = 134 (38.2%)			Diagnóstico no infeccioso n = 217 (61.8%)			
	n (%)	DE	Min-Max	n (%)	DE	Min-Max	P
Demográficas y comorbilidades							
Hombre	63 (47)	-	-	92 (42.4)	-	-	0.4391
Mujer	71 (53)	-	-	125 (57.6)	-	-	0.4391
Edad	65.8	11.5	30-92	66.3	11.1	32-91	0.6862
IMC	26.1	5	17-41	26.5	5.1	18-43	0.4725
DM2	47 (35.1)	-	-	90 (41.5)	-	-	0.2606
ERC	15 (11.2)	-	-	30 (13.8)	-	-	0.5148
ICC IV	6 (4.5)	-	-	16 (7.4)	-	-	0.3662
EPOC	2 (1.5)	-	-	3 (1.4)	-	-	1.0000
Carcinoma Hepatocelular	15 (11.2)	-	-	37 (17.1)	-	-	0.1641
Uso de Beta Bloqueador	85 (63.4)	-	-	141 (65)	-	-	0.8188
Uso de IBP	72 (53.7)	-	-	113 (52.1)	-	-	0.8259
Años de diagnóstico	4.5	4.4	1-28	4.7	4.4	0-28	0.6793
Estadio de la cirrosis							
1	2 (1.5)	-	-	1 (0.5)	-	-	0.5605

Tabla 2. Características generales por diagnóstico de ingreso

	Diagnóstico infeccioso n = 134 (38.2%)			Diagnóstico no infeccioso n = 217 (61.8%)			
2	8 (6)	-	-	36 (16.6)	-	-	0.0043
3	30 (22.4)	-	-	50 (23)	-	-	1.0000
4	66 (49.3)	-	-	102 (47)	-	-	0.7416
5	25 (18.7)	-	-	28 (12.9)	-	-	0.1676
6	3 (2.2)	-	-	0 (0)	-	-	0.0549
Etiología							
VHC	52 (38.8)	-	-	87 (40.1)	-	-	0.8232
VHB	2 (1.5)	-	-	3 (1.4)	-	-	1.0000
Autoinmune	9 (6.7)	-	-	20 (9.2)	-	-	0.5499
Alcohol	8 (6)	-	-	14 (6.5)	-	-	1.0000
EHNA	10 (7.5)	-	-	15 (6.9)	-	-	0.8342
Criptogénica	29 (21.6)	-	-	52 (42)	-	-	0.6960
Cardiogénica	2 (1.5)	-	-	6 (2.8)	-	-	0.7154
No registrada	22 (16.4)	-	-	20 (9.2)	-	-	0.0615
IMC, Índice de masa corporal. DM2, Diabetes Mellitus tipo 2. ERC, Enfermedad renal crónica. ICC IV, Insuficiencia cardíaca congestiva estadio IV. EPOC, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. IBP, inhibidor de bomba de protones. VHC, Virus de hepatitis C. VHB, Virus de hepatitis B. EHNA, Esteatohepatitis no alcohólica							

Características clínicas al ingreso.

Se registraron los signos vitales y laboratorios al ingreso y se calcularon: Child-Pugh, MELD-Na, APACHE II y SOFA en aquellos quienes contarán con los elementos completos para hacerlo. La mayoría de los pacientes (51.3%; n = 180) se categorizó como Child-Pugh B y la media de MELD-Na fue de 16.4 puntos (DE 7.1 puntos) al ingreso. En cuanto a las escalas para pacientes críticos no específicas para cirrosis, el SOFA fue de 7.5 puntos (DE 4) y APACHE II de 18.2 puntos (DE 6.2) pudiendo calcularse en el 22.7% (n= 80) de los sujetos en ambos casos. Se encontró PCR disponible en el 18.5% de la muestra, Procalcitonina en el 18.2% y Lactato en 22.7%; con una media de 161.2 mg/L (DE 115.3), 3.2 mcg/L (DE 10.9) y 3.9 mmol/L (DE 2.8) respectivamente. El resto de los signos vitales y laboratorios se encuentran en la Tabla 3.

No se encontraron diferencias significativas en los signos vitales registrados al ingreso, entre ambos grupos. Comparado con el grupo con diagnósticos no infecciosos, aquellos infectados al ingreso; tuvieron mayor cuenta leucocitaria (7462.5 vs. 6472.6 p 0.0416), niveles más altos de bilirrubina total (3.2 mg/dl vs 2.1 mg/dl p 0.0072), PCR (161.2 mg/L vs 80.2 mg/L p 0.0001) e INR (1.3 vs 1.2 p 0.0397). Con respecto a las escalas pronósticos calculadas; aquellos con diagnóstico infeccioso, tuvieron APACHE II (18.3 puntos vs 16.4 puntos p 0.0028) y MELD-Na más altos (16.5 puntos vs 14.3 p 0.0018). Además, el porcentaje de pacientes catalogados como Child A fue menor (9% vs 35.9% p 0.0001) y mayor en aquellos con Child C (50% vs 6.5% p 0.0001) (Tabla 4).

Tabla 3. Signos vitales, laboratorios y escalas al ingreso		
	n (%)	DE (Min-Max)
Signos vitales		
Presión Arterial Media (mmHg)	81.1	13.7 (33-109)
FC (lpm)	77.9	16.5 (40-150)
Temperatura (°C)	36.6	0.6 (35-39.6)
Laboratorios		
Leucocitos (células/mcL)	7383.2	4860.5 (1700-45000)
Creatinina (mg/dl)	1.2	1.1 (0.3-8.74)
BT (mg/dl)	3.2	4.9 (0.1-36)
Albúmina (g/dl)	2.8	0.6 (1-4.4)
INR	1.3	0.5 (0.9-7.12)
PCR disponible	65 (18.5)	-
(mg/L)	161.2	115.3 (3.25-425)
PCT disponible	64 (18.2)	-
(mcg/L)	3.2	10.9 (0.02-85.15)
Lactato disponible	80 (22.7)	-
(mmol/L)	3.9	2.8 (0.8-17)
Escalas		
SOFA n= 80 (22.7)	7.5	4 (2-21)
APACHE II n= 80 (22.7)	18.2	6.2 (5-32)
Child-Pugh		
	A 90 (25.6)	-
	B 180 (51.3)	-
	C 81 (23.1)	-
MELD-Na	16.4	7.1 (6-41)
lpm, latidos por minuto. FC, Frecuencia cardiaca. PCR, Proteína C reactiva. PCT, procalcitonina. SOFA, Sequential organ failure assesment. APACHE II, Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II. MELD-Na, model for end-stage liver disease.		

Tabla 4. Signos vitales, laboratorios y escalas por diagnóstico de ingreso

	Diagnóstico infeccioso n = 134 (38.2%)			Diagnóstico no infeccioso n = 217 (61.8%)			
	n (%)	DE	Min-Max	n (%)	DE	Min-Max	P
Signos vitales							
Presión Arterial Media (mmHg)	81.2	13.7	33-109	81.9	12.8	48-107	0.6283
FC (lpm)	78.1	16.5	50-150	75.6	15.1	40-130	0.1468
Temperatura (°C)	36.6	0.6	35-39.6	36.6	0.6	36.7-37.2	1.0000
Laboratorios							
Leucocitos (células/mcL)	7462.5	4924.9	1700-34600	6472.6	4051.4	1900-22800	0.0416
Creatinina (mg/dl)	1.2	1.1	0.32-8.74	1.1	1	0.3-8.4	0.3817
BT (mg/dl)	3.2	5	0.3-36	2.1	2.6	0.1-16.9	0.0072
Albúmina (g/dl)	2.8	0.6	1-4	2.9	0.6	1.6-4.4	0.1302
INR	1.3	0.5	1-4.8	1.2	0.4	0.9-7.12	0.0397
PCR (mg/L)	161.2	115.3	3.25 -425	80.2	64.8	3.6-224.2	0.0001
PCT (mcg/L)	3.2	10.9	0.02-85.15	5.7	16.3	0.04-15.58	0.1170
Lact (mmol/L)	3.9	2.8	0.8-17	3.8	3.2	1-11.6	0.7658
Escalas							
SOFA	7.5	4	3-21	6.8	4.2	2-18	0.1234
APACHE II	18.3	6.1	5-32	16.4	5.5	5-25	0.0028
Child-Pugh							
A	12 (9)	-	-	78 (35.9)	-	-	0.0001
B	55 (41)	-	-	125 (57.6)	-	-	0.0030
C	67 (50)	-	-	14 (6.5)	-	-	0.0001
MELD-Na	16.5	7.2	8-40	14.3	5.8	6-41	0.0018

lpm, latidos por minuto. FC, Frecuencia cardiaca. PCR, Proteína C reactiva. PCT, procalcitonina. SOFA, Sequential organ failure assesment. APACHE II, Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II. MELD-Na, model for end-stage liver disease.

Diagnósticos de ingreso.

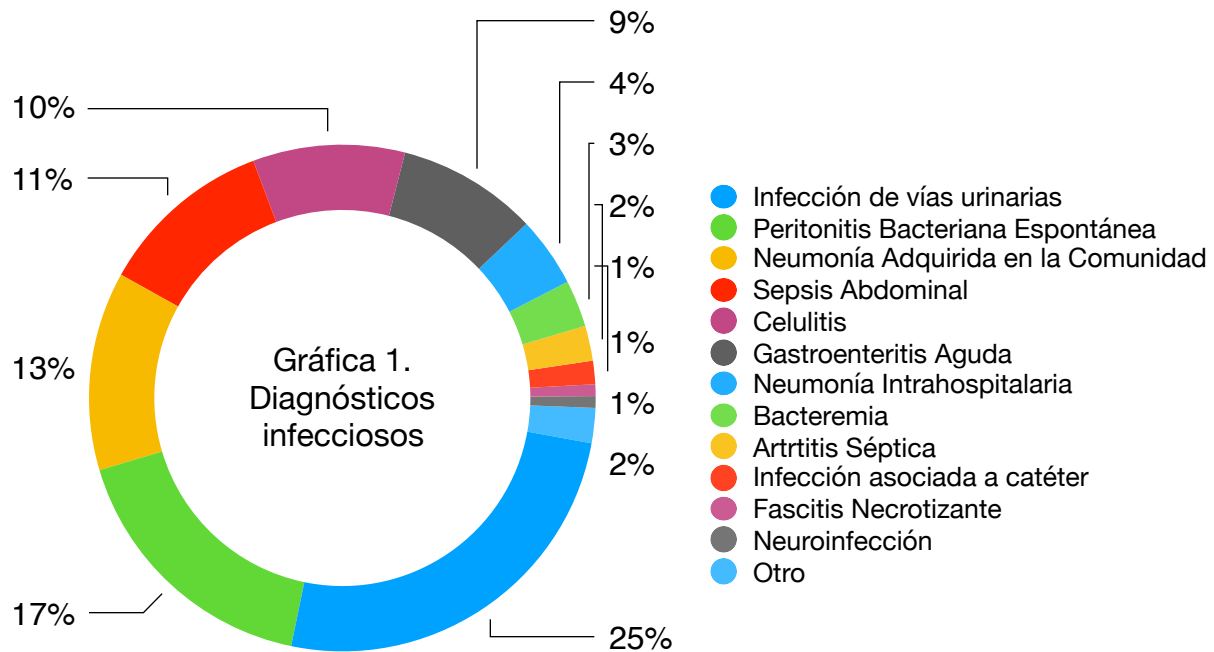
El 38.2% (n = 134) de los sujetos ingresó con algún diagnóstico infeccioso; el 92.5% (n = 124) de estos, fue adquirido en la comunidad. El diagnóstico infeccioso más común fue la infección de vías urinarias (n = 34, 25.4%), seguido de la peritonitis bacteriana espontánea (n = 23, 17.2%) y neumonía adquirida en la comunidad (n = 17, 12.6%). Se obtuvieron 51 aislamientos positivos en 35.6% de los pacientes infectados. El aislamiento más frecuentemente encontrado fue E. coli BLEE (n =14, 21.9%). La incidencia de microorganismos MDR en los pacientes con diagnóstico infeccioso al ingreso fue del 25% (Tabla 5).

Tabla 5. Aislamientos		
Bacteria	N	%
<i>E. coli BLEE</i>	14	21.9
<i>E. coli</i>	13	20.3
<i>S. epidermidis MDR</i>	6	9.4
<i>Cándida albicans</i>	6	9.4
<i>Enterococo sp ampicilina S</i>	3	4.7
<i>Candida glabrata</i>	3	4.7
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	3.1
<i>Aeromonas hydrophila</i>	2	3.1
<i>Streptococcus viridans</i>	2	3.1
<i>Pseudomonas MDR</i>	1	1.6
<i>S. epidermidis</i>	1	1.6
<i>Enterococo faecium ampicilina S</i>	1	1.6
<i>Enterococo faecium Vancomicina R</i>	1	1.6
<i>Cándida lusitanae</i>	1	1.6
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	1.6
<i>Rhizopus sp</i>	1	1.6
<i>Estreptococo beta hemolítico</i>	1	1.6
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	1.6
<i>Proteus mirabilis</i>	1	1.6
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	1.6
<i>Streptococcus gallolyticus</i>	1	1.6
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	1.6
Total	64	100

Tabla 5. Aislamientos

Bacteria	N	%
MDR	16	25

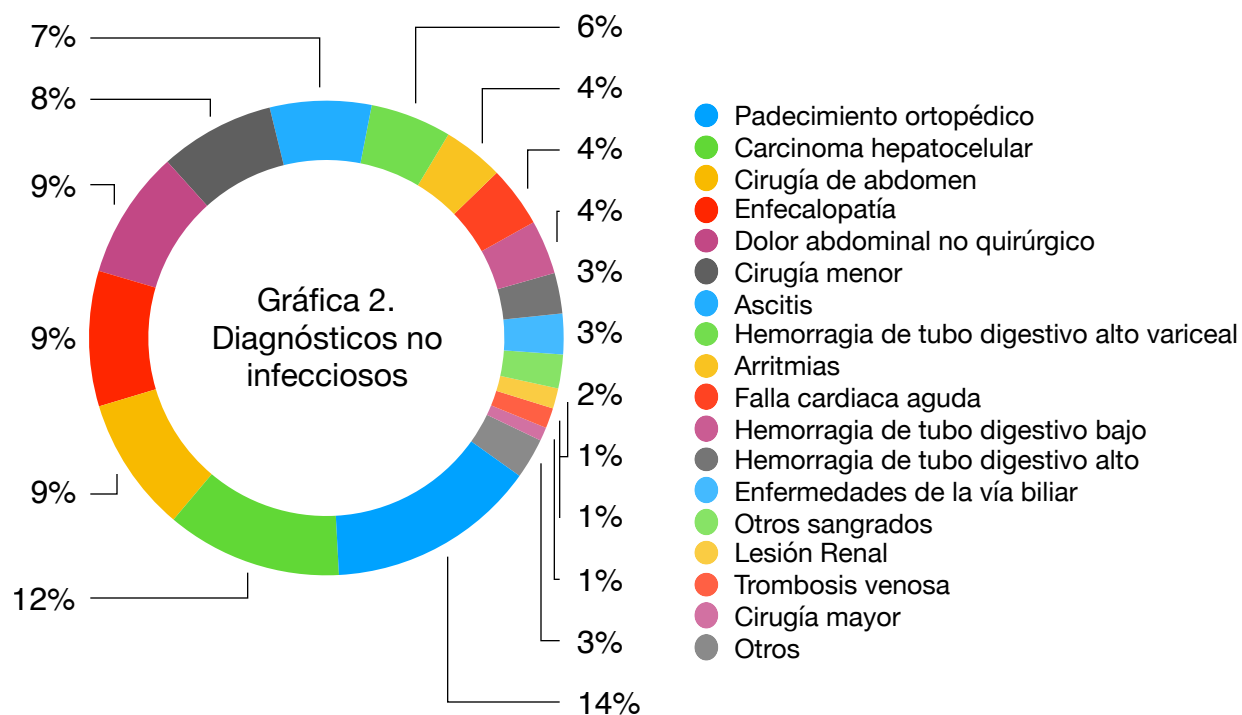
S, sensible. R, resistente. MDR, Multidrogoresistente.



El 61.8% (n = 217) de los sujetos restante, ingresó por diagnósticos no infecciosos (Gráfica 2) . Las causas más frecuentes de ingreso fueron ortopédicos (n = 31, 14.3%), tratamiento de carcinoma hepatocelular (n = 26, 12%) y cirugía de abdomen (n = 20, 9.2%). Aunque un 4.1% (n = 9) de ellos, presentó infección durante su estancia. Se encontraron 3 aislamientos positivos en estos pacientes, el 66.7% de ellos fue MDR.

Desenlaces.

La media de estancia hospitalaria fue de 5.1 días (DE 5.1). Se registraron en total 29 (8.2%) muertes intrahospitalarias por cualquier causa. 17% (n = 60) requirieron manejo en unidades críticas, con una media de estancia de 1.3 días (DE 4.1); 12.8% (n = 44) requirieron apoyo vasopresor y 7.2% (n = 24) uso de ventilación mecánica invasiva. 22.5% de los sujetos (n = 79) presentaron lesión renal al momento del ingreso, 60.8% (n = 48) grado 1. 2.3% (n = 7) de ellos, requirieron terapia de remplazo renal con hemodiálisis. La incidencia de falla hepática aguda sobre crónica fue del 11.9% (n = 42), 48.8% (n = 21) grado 3, la media del CLIF-SOFA calculado fue de 11.4 (DE 2.4) (Tabla 6).



Desenlace	N (%)	DE (Min-Max)
Muerte	29 (8.2)	-
Ingreso a área crítica	60 (17)	-
Días en UTI	1.3	4.1 (0-31)
Días de estancia hospitalaria	5.1	5.1 (0-41)
LRA	79 (22.5)	-
Grado 1	48 (60.8)	-
Grado 2	20 (25.3)	-
Grado 3	11 (13.9)	-
Uso de aminas	44 (12.8)	-
Uso de VMI	24 (7.2)	-
Hemodiálisis	7 (2.3)	-
Falla hepática aguda sobre crónica	42 (11.9)	-

Desenlace		N (%)	DE (Min-Max)
	Grado 1	12 (27.9)	-
	Grado 2	10 (23.3)	-
	Grado 3	21 (48.8)	-
CLIF-SOFA		11.4	2.4 (7-17)
Uso de Albúmina		120 (34.1)	-

UTI, Unidad de terapia intensiva. LRA, Lesión renal aguda. VMI, Ventilación mecánica invasiva.

En cuanto al desarrollo de desenlaces adversos por tipo de diagnóstico; todos se presentaron en mayor porcentaje en aquellos con diagnóstico infeccioso al ingreso. La mortalidad fue del 17.2% vs 2.8% (p 0.0001). El ingreso a áreas críticas del 29.1% vs 0.7% (p 0.0001) con una media de estancia de 7.4 días vs. 0.7 días (p 0.0001), con mayor requerimiento de aminas, VMI y albúmina IV (23.9% vs 5.5%, 14.2% vs 2.3% y 65.7% vs 12.9% respectivamente con p 0.0001). El desarrollo de lesión renal aguda del 42.5% vs 10.1% (p 0.0001), el 54.4% de estas grado 1, sin diferencia significativa en el uso de terapia de sustitución renal entre ambos grupos. La incidencia de falla hepática aguda sobre crónica fue igualmente mayor (24.6% vs 4.1% p 0.0001) siendo esta grado 3 en más de la mitad de los casos (54.5%; n = 18), con una media de CLIF-SOFA de 11.4 puntos (DE 2.4) (Tabla 7).

Desenlace	Diagnóstico infeccioso n = 134 (38.2%)			Diagnóstico no infeccioso n = 217 (61.8%)			
	n (%)	DE	Min-Max	n (%)	DE	Min-Max	P
Muerte	23 (17.2)	-	-	6 (2.8)	-	-	0.0001
Ingreso a área crítica	39 (29.1)	-	-	21 (9.7)	-	-	0.0001
Días UTI	3.5	5.8	1-31	0.7	3	0-18	0.0001
Días de estancia hospitalaria	7.4	6.7	1-41	4.1	3.8	0-23	0.0001
LRA	57 (42.5)	-	-	22 (10.1)	-	-	0.0001
	Grado 1	31 (54.4)	-	17 (77.3)	-	-	0.0756
	Grado 2	18 (31.6)	-	2 (9.1)	-	-	0.0462
	Grado 3	8 (14)	-	3 (13.6)	-	-	1.0000
Uso de aminas	32 (23.9)	-	-	12 (5.5)	-	-	0.0001
Uso de VMI	19 (14.2)	-	-	5 (2.3)	-	-	0.0001
Hemodiálisis	5 (3.7)	-	-	2 (0.9)	-	-	0.1108

Tabla 7. Desenlaces por diagnóstico de ingreso

Desenlace	Diagnóstico infeccioso n = 134 (38.2%)			Diagnóstico no infeccioso n = 217 (61.8%)			P
	n (%)	DE	Min-Max	n (%)	DE	Min-Max	
Falla hepática aguda sobre crónica	33 (24.6)	-	-	9 (4.1)	-	-	0.0001
Grado 1	7 (21.2)	-	-	4 (44.4)	-	-	0.2086
Grado 2	8 (24.2)	-	-	2 (22.2)	-	-	1.0000
Grado 3	18 (54.5)	-	-	3 (33.3)	-	-	0.4537
CLIF-SOFA	11.4	2.4	7-17	10.4	2.5	7-15	0.0003
Uso de Albúmina	88 (65.7)	-	-	28 (12.9)	-	-	0.0001
Diagnóstico infeccioso durante hospitalización	-	-	-	9 (4.1)	-	-	-
Comunidad	124 (92.5)	-	-	2 (22.2)	-	-	0.0001
Nosocomial	10 (7.5)	-	-	7 (77.8)	-	-	0.0001

UTI, Unidad de terapia intensiva. LRA, Lesión renal aguda. VMI, Ventilación mecánica invasiva.

XVI.DISCUSIÓN

La cirrosis hepática es una enfermedad de gran importancia a nivel mundial por su alta mortalidad, los costos que genera para los sistemas de salud y las complicaciones médicas y socioeconómicas que implica para quien la padece. Como ya se mencionó los procesos infecciosos son responsables de un gran porcentaje de las hospitalizaciones de pacientes con cirrosis hepática. Esto explica la necesidad de conocer a fondo su epidemiología y el comportamiento de las infecciones en este grupo de pacientes.

De los 351 expedientes revisados para este estudio, el 38.2% tuvo un diagnóstico infeccioso al momento del ingreso; porcentaje discretamente superior al reportado en literatura previa (19). La tres infecciones más encontradas fueron, en orden descendente, infección de vías urinarias, peritonitis bacteriana espontánea y neumonía adquirida en la comunidad. Casi la totalidad del las infecciones fueron adquiridas en la comunidad; sin embargo, la incidencia de microorganismos resistentes fue del 25% siendo *E. coli BLEE* la que se aisló más frecuentemente.

Este hallazgo resulta ser importante, ya que la presencia de infecciones por bacterias resistentes en los pacientes con cirrosis hepática no es infrecuente. Esto en parte a que se exponen con facilidad a antimicrobianos de amplio espectro y las alteraciones inmunológicas ya mencionadas. Además de los efectos que la exposición a este tipo de antimicrobianos conlleva, las infecciones por bacterias resistentes han sido identificados como predictor de mortalidad. En nuestro estudio, un cuarto de los pacientes con muerte intrahospitalaria estaba infectado por dichas bacterias.

Una de las razones por las que consideramos importante el desarrollo de herramientas pronósticas al ingreso, para la adecuada toma de desiciones terapéuticas es que los signos

vitales de los pacientes con cirrosis, pueden variar y resultar poco útiles para determinar la gravedad del cuadro por el que acuden a atención médica. Del mismo modo, la cuenta leucocitaria puede no demostrar un proceso inflamatorio importante, por el secuestro esplénico. Esto se ilustra perfectamente en nuestro estudio, ya que ninguno de los signos vitales (algunos incluidos en escalas como SOFA, APACHE II y SRIS) no mostraron diferencias significativas entre los grupos. Los pacientes ingresados con diagnósticos infecciosos, resultó ligeramente más alta con respecto a aquellos ingresados por otros diagnósticos. Sin embargo, en la práctica clínica, esta diferencia puede no resultar tan evidente o significativa.

Del resto de los laboratorios, la bilirrubina total, INR y PCR resultaron significativamente más altos en el grupo de pacientes infectados al ingreso. Esto nos habla del efecto importante que tienen las infecciones en la descompensación de la enfermedad hepática crónica y posteriormente la aparición de fallas multiorgánicas.

APACHE II, Child-Pugh y MELD-Na, resultaron significativamente más altas en los pacientes infectados. Esto abre pie a continuar investigando sobre su utilidad como pruebas diagnósticas para predecir desenlaces adversos en este grupo de pacientes.

La aparición de desenlaces adversos en el grupo de pacientes con diagnósticos infecciosos no fue infrecuente, de hecho, el mayor porcentaje de estos desenlaces se presentó en este grupo de pacientes incluyendo a la falla hepática aguda sobre crónica la cual se presentó en un cuarto de los pacientes, siendo la mayoría grado 3. De la misma forma, los pacientes infectados requirieron más días de estancia hospitalaria, estancia en áreas críticas y uso de albúmina; por consiguiente mayor uso de recursos y gastos. De los 351 expedientes revisados, solo se encontró un paciente que requirió terapia de sustitución hepática de puente y trasplante hepático. Estos hallazgos son congruentes con la literatura disponible, que nos habla del impacto negativo que tienen las infecciones en los pacientes con cirrosis en cualquiera de sus estadios.

Los procedimientos quirúrgicos tanto ortopédicos como de abdomen, fueron las principales causas de ingreso hospitalario por causas no infecciosas. Únicamente 6 pacientes en este grupo fallecieron y 9 presentaron falla hepática aguda sobre crónica.

XVII.CONCLUSIONES

Los pacientes con cirrosis hepática requieren hospitalizaciones por múltiples causas a lo largo de su vida. Algunas de ellas, relacionadas directamente con la enfermedad. Sin embargo el 38.2% de los ingresos hospitalarios son secundarios a infecciones; las cuales resultaron en mayor mortalidad, lesión renal aguda, falla hepática aguda sobre crónica estadio 3 y mayor uso de recursos incluyendo: días de estancia hospitalaria, estancia en áreas críticas, uso de vasopresores, uso de ventilación mecánica invasiva y uso de albúmina.

La incidencia de infecciones por bacterias resistentes fue del 25%, siendo *E. coli BLEE* la más frecuentemente aislada. Sospechar de este tipo de bacterias e iniciar un antimicrobiano en este tipo de pacientes podría tener un impacto en la mortalidad y desenlaces.

El uso de herramientas pronósticas al ingreso es de utilidad para la correcta terapéutica del paciente. Child-Pugh, MELD-Na y APACHE II así como BT, PCR e INR podrían resultar de utilidad a este respecto, por lo que su análisis podría resultar de utilidad en estudios posteriores.

XVIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Wong J, Aguilar M, Cheung R, Perumpail RB, Harrison SA, Younossi ZM, Ahmed A. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology*. 2015 Mar;148(3):547-55.
2. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med*. 2001;344(7):495
3. Mokdad A, et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *BMC medicine* 2014; 1:145.
4. Rodríguez-Hernández H, Guerrero JF, Jacobo JS, et al. Análisis de supervivencia en pacientes cirróticos. *Rev Gastroenterol Mex* 1996; 61: 226-32.
5. Martínez de los Santos G, Rodríguez AM. Epidemiología de la cirrosis por alcohol en el Hospital Juárez de México. *Rev Hosp Jua Mex* 1994; 61: 226-32
6. D'Amico G, Morabito A, D'Amico M, Pasta L, Milizia G, Rebora P, Valsecchi MG. Clinical stages of cirrosis and competing risks. *J Hepatol* 2018 Mar;68(3):563-576
7. D'Amico G, Pasta L, Morabito A, D'Amico M, Caltagirone M, Malizia G, et al. Competing risks and prognostic stages in cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:1180–1193.
8. Zipprich A, Garcia-Tsao G, Rogowsky S, Fleig WE, Seufferlein T, Dollinger MM. Prognostic indicators of survival in patients with compensated and decompensated cirrhosis. *Liv Int* 2012: 1407–1414.
9. D'Amico G, Morabito A, Pagliaro L, Marubini E. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1986;31:468–475.
10. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of oesophagus for bleeding varices. *Br J Surgery*. 1973; 60: 646-9.
11. Albers I, Hartmann H, Bircher J, Creutzfeldt W. Superiority of the Child-Pugh classification to quantitative liver function tests for assessing prognosis of liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol*. 1989; 24(3):269.
12. Cholongitas E. Risk factors, sequential Organ Failure Assessment and Model of End-stage Liver Disease scores for predicting short term mortality in cirrhotic patients admitted to intensive care unit. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 883-893.
13. Schaubel DE, Guidinger MK, Biggins SW, Kalbfleisch JD, Pomfret EA, Sharma P, Merion RM. Survival benefit-based deceased-donor liver allocation. *Am J Transplant*. 2009;9(4 Pt 2):970.
14. Kim W, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, Benson JT, Edwards E, Therneau TM. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med*. 2008;359(10):1018.
15. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (sepsis-related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996; 22: 707–710.
16. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA* 2001 Oct 10; 286 (14): 1754-8.
17. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985 Oct; 13(10): 818-29
18. Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, et al. Acute- on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013;144:1426-1437.
19. Jalan R, Fernandez J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, et al. Bacterial infections in cirrhosis: A position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol* 2014;60(6):1310-24.

20. Tritto G, Bechlis Z, Stadlbauer V, Davies N, Frances R, Shah N, et al. Evidence of neutrophil functional defect despite inflammation in stable cirrhosis. *J Hepatol* 2011;55:574–581.
21. Malik R, Mookerjee RP, Jalan R. Infection and inflammation in liver failure: two sides of the same coin. *J Hepatol* 2009;51:426–429.
22. Assimakopoulos SF, Tsamandas AC, Tsiaoussis GI, Karatza E, Triantos C, Vagianos CE, et al. Altered intestinal tight junctions' expression in patients with liver cirrhosis: a pathogenetic mechanism of intestinal hyperpermeability. *Eur J Clin Invest* 2012;42:439–446.
23. Ginès P, Angeli P, Lenz K, Møller S, Moore K, Moreau R, et al. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010;53: 397–417.
24. Cazzaniga M, Dionigi E, Gobbo G, Fioretti A, Monti V, Salerno F. The systemic inflammatory response syndrome in cirrhotic patients: relationship with their in-hospital outcome. *J Hepatol* 2009;51:475–482.
25. Cervoni JP, Thévenot T, Weil D, Muel M, Barbot O, Sheppard F, et al. C-reactive protein predicts short-term mortality in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2012;56:1299–1304.
26. Tsiakalos A, Karatzaferis A, Ziakas P, Hatzis G. Acute-phase proteins as indicators of bacterial infection in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2009;29:1538–1542.
27. Raim I, Thasin O, Bulent B, Kadir D, Sabahattin K, Fatih B, Filiz A. Predicting mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis using routine inflammatory and biochemical markers. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 00: 000-000
28. Papp M, Vitalis Z, Altorjay I, Tornai I, Udvardy M, Harsfalvi J, et al. Acute phase proteins in the diagnosis and prediction of cirrhosis associated bacterial infections. *Liver Int* 2012;32:603–611.
29. Li CH, Yang RB, Pang JH, Chang SS, Lin CC, Chen CH, et al. Procalcitonin as a biomarker for bacterial infections in patients with liver cirrhosis in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2011;18:121–126.
30. Lazzarotto C, Ronsoni MF, Fayad L, Nogueira CL, Brazzo ML, Narciso JL, De Lucca L, Dantas EB. Acute phase proteins for the diagnosis of bacterial infection and prediction of mortality in acute complications of cirrhosis. *Ann Hepatol* 2013; 12(4): 599-607.
31. Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, Manousou P, Tsochatzis E, Pleguezuelo M, Burroughs AK. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology* 2010; 139: 1246-156, 1246-156
32. Fasolato S, Angeli P, Dallagnese L, Maresio G, Zola E, Mazza E, Salinas F, Donà S, Fagioli S, Sticca A, Zanusi G, Cillo U, Frasson I, Destro C, Gatta A. Renal failure and bacterial infections in patients with cirrhosis: epidemiology and clinical features. *Hepatology* 2007; 45: 223-229
33. Martín-Llahí M, Guevara M, Torre A, Fagundes C, Restuccia T, Gilabert R, Solà E, Pereira G, Marinelli M, Pavesi M, Fernández J, Rodés J, Arroyo V, Ginès P. Prognostic importance of the cause of renal failure in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2011; 140: 488-496.e4
34. Belcher JM, Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Bhogal H, Lim JK, Ansari N, Coca SG, Parikh CR. Association of AKI with mortality and complications in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology* 2013; 57: 753-762
35. Hu Y, Chen Y, Yang C, et al. Outcome Prediction for Critically Ill Cirrhotic Patients: A Comparison of APACHE II and Child-Pugh Scoring Systems. *J Intensive Care Med* 2004; 19: 105-110
36. McPhail M, Shawcross D, Abeles R, et al. Increased Survival for Patients With Cirrhosis and Organ Failure in Liver Intensive Care and Validation of the Chronic Liver Failure–Sequential Organ Failure Scoring System. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2015; 13: 1353–1360.

37. Magiorakos A.-P., Srinivasan A., Carey R. B., et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical Microbiology and Infection*. 2012;18(3):268–281.
38. Conn HO, Lieberthal MM. The hepatic coma syndromes and lactulose, Williams & Wilkins, Baltimore 1979.